

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2022年5月5日(05.05.2022)



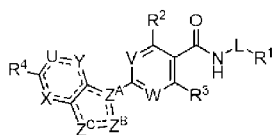
(10) 国際公開番号

WO 2022/092141 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 209/18* (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)  
*A61K 31/4045* (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)  
*A61K 31/444* (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)  
*A61K 31/4545* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *C07D 471/10* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)  
*A61P 31/14* (2006.01) *C07D 491/107* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01) *C07D 491/20* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01) *C07D 495/10* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01) *C07D 519/00* (2006.01)
- (22) 国際出願日: 2021年10月27日(27.10.2021)
- (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 2020-180856 2020年10月28日(28.10.2020) JP
- (71) 出願人: 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP). 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 Yamaguchi (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/039623
- (72) 発明者: 岡野 梓 (OKANO, Azusa); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(54) Title: AMIDE DERIVATIVE HAVING ANTIVIRAL ACTIVITY

(54) 発明の名称: 抗ウイルス活性を有するアミド誘導体



(I)

(57) Abstract: The present invention provides: a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, having an antiviral activity and represented by formula (I); and a pharmaceutical composition containing the same. (In the formula, the broken lines indicate the presence or absence of bonding; R<sup>1</sup> is a carboxy or the like; L is a substituted or unsubstituted non-aromatic carbocyclic diyl or the like; R<sup>2</sup> is a substituted or unsubstituted alkyl; R<sup>3</sup> is a hydrogen atom or the like; X is =CR<sup>X</sup>- or =N-; Y is =CR<sup>Y</sup>- or =N-; U is -CR<sup>U</sup>= or -N=; V is -CR<sup>V</sup>= or -N=; W is =CR<sup>W</sup>- or =N-; Z<sup>A</sup> is -C= or -N-; Z<sup>B</sup> is -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>- or the like; Z<sup>C</sup> is -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>- or the like; R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup>, R<sup>V</sup> and R<sup>W</sup> are each independently a hydrogen atom or the like; R<sup>U</sup> is a hydrogen atom or the like; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are each independently a hydrogen atom or the like; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently a hydrogen atom or the like; R<sup>4</sup> is substituted or unsubstituted alkyloxy or the like.)

(57) 要約: 本発明は、抗ウイルス活性を有する、式 (I): (式中、破線は結合の存在または不存在を示し; R<sup>1</sup>は、カルボキシ等であり; Lは、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ジイル等であり; R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換のアルキルであり; R<sup>3</sup>は、水素原子等であり; Xは、=CR<sup>X</sup>-または=N-であり; Yは、=CR<sup>Y</sup>-または=N-であり; Uは、-CR<sup>U</sup>=または-N=であり; Vは、-CR<sup>V</sup>=または-N=であり; Wは、=CR<sup>W</sup>-または=N-であり; Z<sup>A</sup>は、-C=または-N-であり; Z<sup>B</sup>は、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-等であり; Z<sup>C</sup>は、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-等であり; R<sup>X</sup>、R<sup>Y</sup>、R<sup>V</sup>およびR<sup>W</sup>はそれぞれ独立して、水素原子等であり; R<sup>U</sup>は、水素原子等であり; R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素原子等であり; R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子等であり; R<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換のアルキルオキシ等である) で示される化合物またはその製薬上許容される塩、およびそれらを含む医薬組成物を提供する。

WO 2022/092141 A1

塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 館野 佑介(**TATENO, Yusuke**); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 野津 浩平(**NODU, Kouhei**); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 鈴木 慎司(**SUZUKI, Shinji**); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 秋山 俊行(**AKIYAMA, Toshiyuki**); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 的山 正明(**MATUYAMA, Masaaki**); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP). 赤座 博人(**AKAZA, Hiroto**); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP). 福田 高志(**FUKUDA, Takashi**); 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内 Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外 (**YAMAOKA, Norihito et al.**); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 梅田阪急ビルオフィスタワー 青山特許事務所 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

発明の名称：抗ウイルス活性を有するアミド誘導体

### 技術分野

[0001] 本発明は、呼吸器合胞体ウイルス(以下、RSVとする)感染及び感染によって引き起こされる関連疾患の治療および／または予防に有用な化合物、およびそれらを含む医薬組成物に関する。特に、本発明は、RSV阻害活性を有するアミド誘導体に関する。

### 背景技術

[0002] ヒト呼吸器合胞体ウイルス(RSV)は、パラミクソウイルス科のニューモウイルスの一種であるマイナス鎖一本鎖RNAウイルスであり、1歳未満の幼児の細気管支炎及び肺炎の最も一般的な原因である。ほとんどの子供はその2歳の誕生日より前にRSVに感染し、感染者の約1～3%が入院を必要とする。高齢者及び心臓、肺、又は免疫系障害を有する者が特に影響を受けやすく、重症化及び合併症のリスクが高い(非特許文献1)。

[0003] RSVは、2つの抗原性サブタイプA及びBが存在する。一般的にRSVの流行では、これらの二つの型が同時に認められるが、地理的、季節的にこれらの比率は様々であり、これがそれぞれの流行において臨床的なインパクトが異なる原因の一つと考えられている。したがって、RSVの治療を考える上で、A、Bのいずれのサブタイプにも有効性を示す薬剤が望ましいと考えられる(非特許文献1)。

[0004] 現在、RSV感染を予防できるワクチンは存在しない。パリビズマブは、高リスクの乳児、例えば、早産児、および心臓病、肺疾患の乳児のRSV感染症を防ぐために予防的に使用されるモノクローナル抗体である。パリビズマブ処置は高コストであるため、汎用薬としてのこの薬剤の使用は限られている。治療薬としては、核酸アナログであるリバビリンがRSV感染を処置する唯一の抗ウイルス剤として米国で承認されたが、副作用プロファイルに対する懸念があるうえに有効性は限られている。したがって、全ての種類の

R S V および乳幼児から高齢者までの年齢集団に広く使用できる、安全かつ効果的な R S V 治療の開発が要望されている（非特許文献 1）。

[0005] 臨床開発中の R S V 治療薬には、R S V の膜融合に関与する F 蛋白質に作用する阻害剤としてジレソビル（Z i r e s o v i r）、J N J - 5 3 7 1 8 6 7 8 および R V - 5 2 1 があり、ゲノムの安定化に関与する N 蛋白質に作用する阻害剤として E D P - 9 3 8 がある。また L 蛋白質のポリメラーゼを阻害する P C 7 8 6 などが開発中である（非特許文献 2）。

これまでに、本願に記載されているような R S V 阻害活性を有するアミド誘導体については知られていない。

## 先行技術文献

### 非特許文献

[0006] 非特許文献 1 : C e l l u l a r a n d M o l e c u l a r L i f e S c i e n c e s , 2 0 2 0 , J u n 1 6 , 1 - 1 4  
非特許文献 2 : E x p e r t O p i n i o n o n I n v e s t i g a t i o n a l D r u g s , 2 0 2 0 , M a r 2 9 , 3 , 2 8 5 - 2 9 4

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は R S V 阻害活性を有する新規化合物を提供することにある。より好ましくは、本発明は、R S V 感染および感染によって引き起こされる関連疾患の治療および／または予防に有用な化合物、およびそれらを含む医薬を提供する。

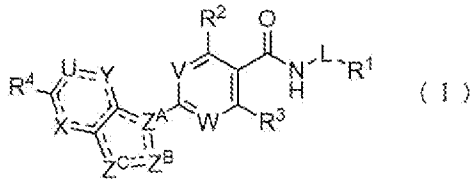
### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、以下の項目（1）～（17）に関する。

（1）式（1）：



[化1]



(式中、

破線は結合の存在または不存在を示し；

R<sup>1</sup>は、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、  
 C(=O)-NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>または-CH=CHC(=O)-OHであり；

R<sup>1B</sup>およびR<sup>1C</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノスルホニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニルであり；

Lは、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ジイル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環ジイルまたは置換もしくは非置換のアルキレンであり；

R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換のアルキルであり；

R<sup>3</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

Xは、=CR<sup>X</sup>-または=N-であり；

Yは、=CR<sup>Y</sup>-または=N-であり；

Uは、-CR<sup>U</sup>=または=N=であり；

Vは、-CR<sup>V</sup>=または=N=であり；

Wは、=CR<sup>W</sup>-または=N-であり；

Z<sup>A</sup>は、-C=または-N-であり；

Z<sup>B</sup>は、-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, -CR<sup>5</sup>=, -NR<sup>5</sup>-または=N=であり；

Z<sup>C</sup>は、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-, -CR<sup>7</sup>=, -NR<sup>7</sup>-または=N-であり；

R<sup>X</sup>、R<sup>Y</sup>、R<sup>V</sup>およびR<sup>W</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

R<sup>4</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基であり；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキル、または、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は一緒になってオキシを形成していてもよく；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよく；または、

R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>は結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の芳香族炭素環を形成していてもよく；

R<sup>4</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換も

しくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、または $R^4$ および $R^U$ は結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよい)で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

(2)  $R^1$ がカルボキシである、上記項目(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

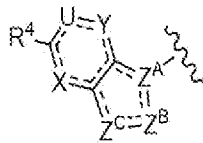
(3)  $L$ が置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ジイルである、上記項目(1)または(2)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(4)  $R^3$ が水素原子である、上記項目(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(5)  $V$ が $-N=$ であり、 $W$ が $=N-$ である、上記項目(1)～(4)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

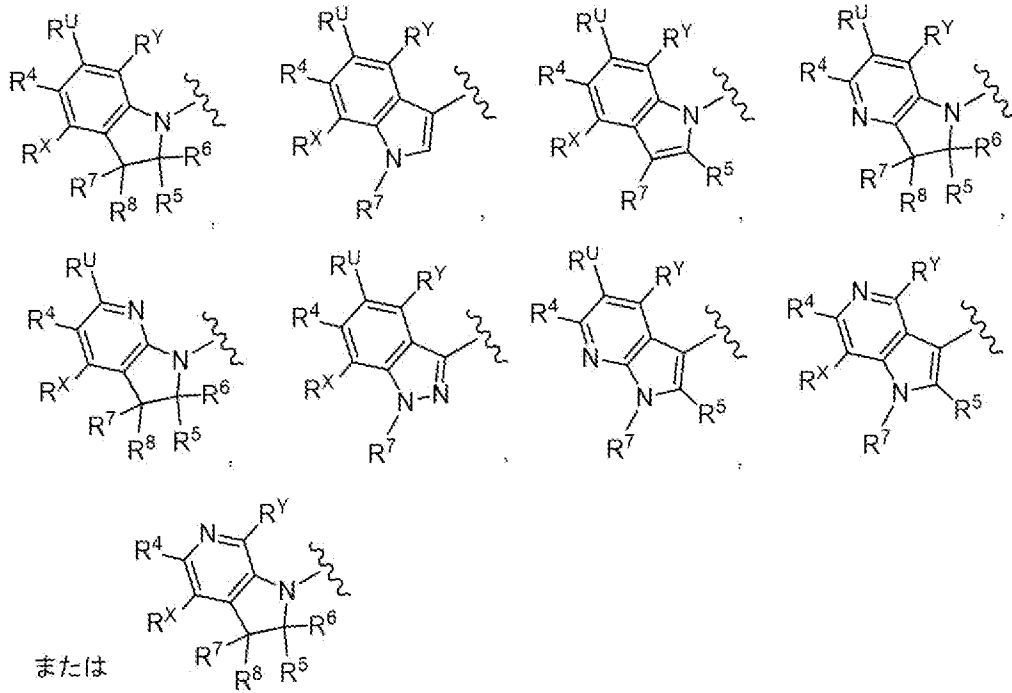
(6) 式：

[化2]



で示される基が、

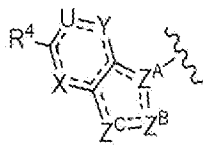
[化3]



(式中、各記号は上記項目(1)と同義)で示される基である、上記項目(1)～(5)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

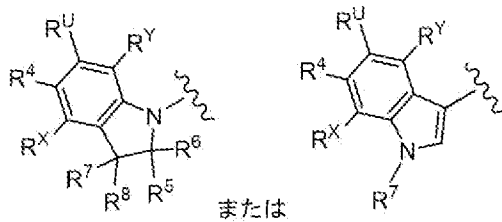
(7)式:

[化4]



で示される基が、

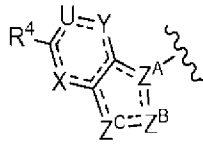
[化5]



(式中、各記号は上記項目(1)と同義)で示される基である、上記項目(1)～(6)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

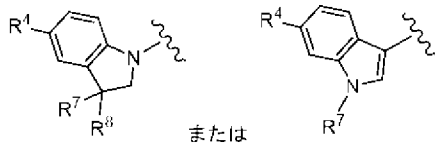
(8)式:

[化6]



で示される基が、

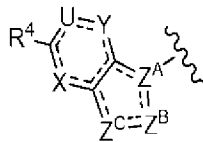
[化7]



(式中、各記号は上記項目(1)と同義)で示される基である、上記項目(1)～(7)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

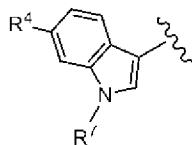
(9)式:

[化8]



で示される基が、

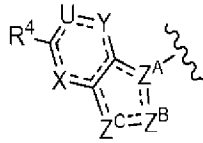
[化9]



(式中、 $R^4$ は上記項目(1)と同義であり、 $R^7$ は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル)で示される基である、上記項目(1)～(8)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

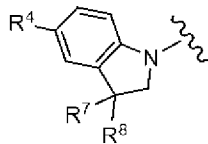
(10) 式：

[化10]



で示される基が、

[化11]



(式中、 $R^4$ は上記項目(1)と同義であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して水素原子、または置換もしくは非置換のアルキル、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する)で示される基である、上記項目(1)～(8)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(11)  $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基である、上記項目(1)～(10)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(12)  $R^4$ が置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシである、上記項目(1)～(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(13) 化合物 1-082、1-162、1-481、1-496、1-5

03、1-506、1-549、1-552、1-568、1-569、1-570、1-571、1-591、1-613、1-617および1-618からなる群から選択される、上記項目(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(14) 上記項目(1)～(13)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

(15) 抗RSウイルス作用を有する、上記項目(14)記載の医薬組成物。

(16) 上記項目(1)～(13)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、RSV感染症の治療および/または予防方法。

(17) RSV感染症の治療および/または予防するための、上記項目(1)～(13)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(18) RSV感染症の治療薬および/または予防薬を製造するための、上記項目(1)～(13)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩の使用。

## 発明の効果

[0009] 本発明に係る化合物は、RSV阻害活性を有し、RSV感染および感染によって引き起こされる関連疾患の治療剤および/または予防剤として有用である。

## 発明を実施するための形態

[0010] 以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせで用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

「からなる」という用語は、構成要件のみを有することを意味する。

「含む」という用語は、構成要件に限定されず、記載されていない要素を排除しないことを意味する。

以下、本発明について実施形態を示しながら説明する。本明細書の全体に

わたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形概念をも含むことが理解されるべきである。

また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当上記分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0011] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子および塩素原子が好ましい。

[0012] 「アルキル」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル等が挙げられる。

「アルキル」の好ましい態様として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルが挙げられる。さらに好ましい態様として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチルが挙げられる。

[0013] 「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル



、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

「アルケニル」の好ましい態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。さらに好ましい態様として、エテニル、*n*-プロペニル、等が挙げられる。

[0014] 「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する、炭素数2～10、好ましくは炭素数2～8、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。さらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。

「アルキニル」の好ましい態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。さらに好ましい態様として、エチニル、プロピニル等が挙げられる。

[0015] 「アルキレン」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

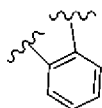
[0016] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」の好ましい態様として、フェニルが挙げられる。

[0017] 「芳香族炭素環」とは、上記「芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

[0018] 「R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の芳香族炭素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

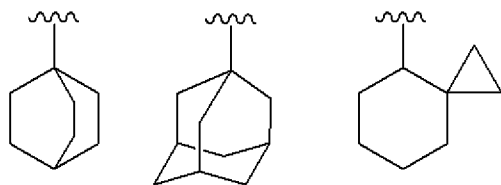
[化12]



[0019] 「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化13]



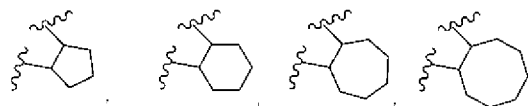
単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、炭素数8～20が好ましく、より好ましくは炭素数8～16である。例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0020] 「非芳香族炭素環」とは、上記「非芳香族炭素環式基」から導かれる環を意味する。

[0021] 「 $R^5$ および $R^7$ が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化14]



[0022] 「R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化15]



[0023] 「非芳香族炭素環ジイル」とは、上記「非芳香族炭素環」から導かれる二価の基を意味する。例えば、シクロプロパンジイル、シクロブタンジイル、シクロペンタンジイル、シクロヘキサジイル、シクロヘプタンジイル、シクロオクタンジイル、ビスシクロ[2.2.2]オクタンジイル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタンジイル、アダマンタンジイル等が挙げられる。一つの炭素原子が2つの結合手を有していてもよい。例えば、シクロヘキサン-1,1-ジイル、アダマンタン-2,2-ジイル等が挙げられる。

[0024] 「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を意味する。

2環以上の芳香族複素環式基は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含し、該結合手はいずれの環に有していても良い。

単環の芳香族複素環式基としては、5～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。5員芳香族複素環式基としては、例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。6員芳香族複素環式基としては、例えば、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ト

リアジニル等が挙げられる。

2環の芳香族複素環式基としては、8～10員が好ましく、より好ましくは9員または10員である。例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

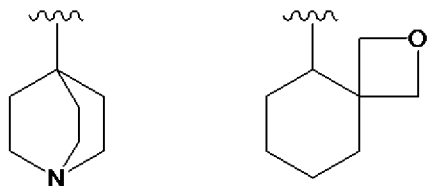
3環以上の芳香族複素環式基としては、13～15員が好ましい。例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

[0025] 「芳香族複素環」とは、上記「芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

[0026] 「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、非芳香族環式基を意味する。2環以上の非芳香族複素環式基は、単環または2環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および／または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したもの、さらに、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族複素環式基」における環が縮合したものも包含し、該結合手はいずれの環に有していても良い。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化16]



単環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。

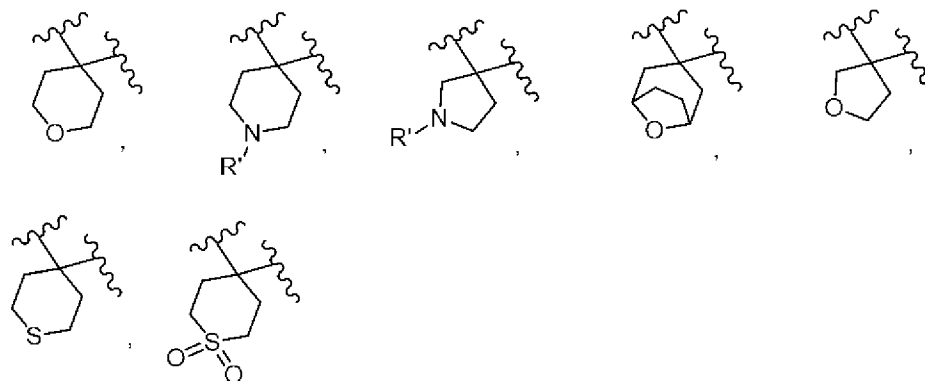
3員非芳香族複素環式基としては、例えば、チラニル、オキシラニル、アジリジニル等が挙げられる。4員非芳香族複素環式基としては、例えば、オキセタニル、アゼチジニル等が挙げられる。5員非芳香族複素環式基としては、例えば、オキサチオラニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジオキサニル、ジオキソリル、チオラニル等が挙げられる。6員非芳香族複素環式基としては、例えば、ジオキサニル、チアニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロオキサジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサジニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。7員非芳香族複素環式基としては、例えば、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、オキセパニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族複素環式基としては、8～20員が好ましく、より好ましくは8～10員である。例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

[0027] 「非芳香族複素環」とは、上記「非芳香族複素環式基」から導かれる環を意味する。

[0028] 「R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

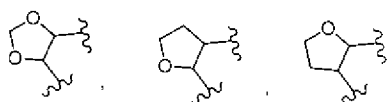
[化17]



(式中、 $R'$  は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、または、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル)

[0029] 「 $R^4$ および $R^U$ が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換もしくは非置換の非芳香族複素環」とは、例えば以下の環が挙げられる。

[化18]



[0030] 「非芳香族複素環ジイル」とは、上記「非芳香族複素環」から導かれる二価の基を意味する。「非芳香族複素環ジイル」は、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～9の非芳香環ジイルを包含し、例えば、ピロリンジイル、ピロリジンジイル、イミダゾリンジイル、イミダゾリジンジイル、ピラゾリンジイル、ピラゾリジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル、モルホリンジイル、テトラヒドロピランジイル等が挙げられる。一つの炭素原子が2つの結合手を有していてもよい。例えば、テトラヒドロピラン-4,4-ジイル、ピペリジン-4,4-ジイル等が挙げられる。

[0031] 「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合

している基を意味する。3個のアルキル基は同一でも異なってもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

[0032] 本明細書中、「置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよい」とは、「置換基群 $\alpha$ から選択される1以上の基で置換されていてもよい」ことを意味する。置換基群 $\beta$ 、 $\gamma$ および $\gamma'$ 等についても同様である。

[0033] 「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換アルキルオキシ」、「置換アルケニルオキシ」、「置換アルキニルオキシ」、「置換アルキルカルボニルオキシ」、「置換アルケニルカルボニルオキシ」、「置換アルキニルカルボニルオキシ」、「置換アルキルカルボニル」、「置換アルケニルカルボニル」、「置換アルキニルカルボニル」、「置換アルキルオキシカルボニル」、「置換アルケニルオキシカルボニル」、「置換アルキニルオキシカルボニル」、「置換アルキルスルファニル」、「置換アルケニルスルファニル」、「置換アルキニルスルファニル」、「置換アルキルスルフィニル」、「置換アルケニルスルフィニル」、「置換アルキニルスルフィニル」、「置換アルキルスルホニル」、「置換アルケニルスルホニル」、「置換アルキニルスルホニル」等の置換基としては、次の置換基群Aが挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基群Aから選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基群A：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、ペンタフルオロチオ、トリアルキルシリル、

置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルカルボニルオキシ、置換基

群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルカルボニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルホニル、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいアミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいイミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいスルファモイル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシ、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニルオキシ、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換され



ていてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルフィニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルフィニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニルおよび置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

[0034] 置換基群 $\alpha$ ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、スルファニル、およびシアノ。

[0035] 置換基群 $\beta$ ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換基群 $\alpha$ で置

換されていてもよいアルキル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニスルホニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニスルホニル、

置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スル

ファニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルフィニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルフィニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニルおよび置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

[0036] 置換基群 $\gamma$ ：置換基群 $\alpha$ 、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、およびアルキニルカルボニル。

[0037] 置換基群 $\gamma'$ ：置換基群 $\gamma$ およびオキソ。

[0038] 「置換芳香族炭素環式基」、「置換芳香族複素環式基」、「置換芳香族炭素環オキシ」、「置換芳香族複素環オキシ」、「置換芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換芳香族複素環カルボニルオキシ」、「置換芳香族炭素環カルボニル」、「置換芳香族複素環カルボニル」、「置換芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換芳香族炭素環スルファニル」、「置換芳香族複素環スルファニル」、「置換芳香族炭素環スルフィニル」、「置換芳香族複素環スルフィニル」、「置換芳香族炭素環スルホニル」、「置換芳香族複素環スルホニル」および「 $R^5$ および $R^7$ が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換芳香族炭素環」等の「芳香族炭素環」および「芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基群Bが挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基群Bから選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基群B：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジ

ド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、ペンタフルオロチオ、  
トリアルキルシリル、

置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルカルボニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルカルボニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルカルボニルオキシ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルホニル、  
置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいアミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいイミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいスルファモイル、

置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群 $\gamma'$



族複素環アルキルオキシアルキル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルフィニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルフィニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニルおよび置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

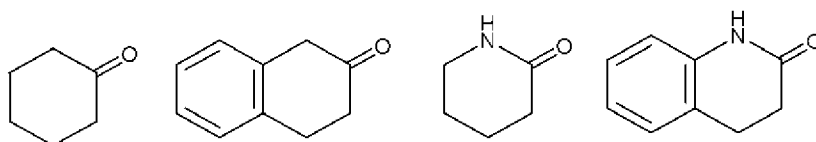
[0039] 「置換非芳香族炭素環式基」、「置換非芳香族複素環式基」、「置換非芳香族炭素環オキシ」、「置換非芳香族複素環オキシ」、「置換非芳香族炭素環カルボニルオキシ」、「置換非芳香族複素環カルボニルオキシ」、「置換非芳香族炭素環カルボニル」、「置換非芳香族複素環カルボニル」、「置換非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換非芳香族炭素環スルファニル」、「置換非芳香族複素環スルファニル」、「置換非芳香族炭素環スルフィニル」、「置換非芳香族複素環スルフィニル」、「置換非芳香族炭素環スルホニル」、「置換非芳香族複素環スルホニル」、「置換非芳香族炭素環ジイル」、「置換非芳香族複素環ジイル」、「置換非芳香族炭素環オキシイミノ」、「置換非芳香族炭素環イミノオキシ」、「 $R^5$ および $R^7$ が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換非芳香族炭素環」、「 $R^7$ および $R^8$ が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換非芳香族炭素環」、「 $R^7$ および $R^8$ が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換非芳香族複素環」および「 $R^4$ および $R^U$ が、結合する炭素原子と一緒に形成する、置換非芳香族複素環」の「非芳香族炭素環」および「非芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基群Cが挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基群Cから選択さ

れる1以上の基と結合していてもよい。

置換基群C：置換基群Bおよびオキソ。

[0040] 「非芳香族炭素環」および「非芳香族複素環」が「オキソ」で置換されている場合、以下のように炭素原子上の2個の水素原子が置換されている環を意味する。

[化19]



[0041] 「置換アミノ」、「置換イミノ」、「置換カルバモイル」および「置換スルファモイル」の置換基としては、次の置換基群Dが挙げられる。置換基群Dから選択される1または2の基で置換されていてもよい。

置換基群D：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルカルボニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルファニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルフィニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルケニルスルホニル、置換基群 $\alpha$ で置換されていてもよいアルキニルスルホニル、

置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいアミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいイミノ、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいカルバモイル、置換基群 $\beta$ で置換されていてもよいスルファモイル、

置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環アルキル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルフィニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルフィニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルフィニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群 $\gamma$ で置換されていてもよい芳香族複素環スルホニルおよび置換基群 $\gamma'$ で置換されていてもよい非芳香族複素環スルホニル。

[0042] 式(1)で示される化合物における、 $R^1$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $L$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $Z^A$ 、 $Z^B$ 、 $Z^C$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^X$ 、 $R^Y$ 、 $R^V$ 、 $R^W$ 、 $R^U$ および $R^4$ の好ましい態様を以下に示す。式(1)で示される化合



物としては、以下に示される具体例のすべての組み合わせの態様が例示される。

[0043] R<sup>1</sup>は、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、 $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$ または $-CH=CHC(=O)-OH$ であり；R<sup>1B</sup>およびR<sup>1C</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノスルホニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニルである（以下、a-1とする）。

R<sup>1</sup>は、カルボキシまたは $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$ であり；R<sup>1B</sup>およびR<sup>1C</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノスルホニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニルである（以下、a-2とする）。

R<sup>1</sup>は、カルボキシである（以下、a-3とする）。

[0044] Lは、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ジイル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環ジイルまたは置換もしくは非置換のアルキレンである（以下、b-1とする）。

Lは、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ジイルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環ジイルである（以下、b-2とする）。

Lは、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ジイルである（以下、b-3とする）。

Lは、置換もしくは非置換のアダマンタンジイルまたは置換もしくは非置換のシクロヘキサンジイルである（以下、b-4とする）。

Lは、置換もしくは非置換のアダマンタン-2, 2-ジイルまたは置換もしくは非置換のシクロヘキサン-1, 1-ジイルである（以下、b-5とする）。

Lは、置換基群a（置換基群a：シアノ、アルキルオキシ、ヒドロキシおよびハロゲン）から選択される1以上の置換基で置換された非芳香族炭素環ジイルもしくは非置換非芳香族炭素環ジイルである（以下、b-6とする）。

。

Lは、置換基群 a から選択される 1 以上の置換基で置換されたアダマンタンジイルもしくは非置換アダマンタンジイルである（以下、b-7とする）。

Lは、置換基群 a から選択される 1 以上の置換基で置換されたアダマンタン-2, 2-ジイルもしくは非置換アダマンタン-2, 2-ジイルである（以下、b-8とする）。

Lは、ハロゲンで置換されたシクロヘキサジイルもしくは非置換シクロヘキサジイルである（以下、b-9とする）。

Lは、ハロゲンで置換されたシクロヘキサン-1, 1-ジイルもしくは非置換シクロヘキサン-1, 1-ジイルである（以下、b-10とする）。

Lは、置換基群 a から選択される 1 以上の置換基で置換されたアダマンタンジイル、非置換アダマンタンジイル、ハロゲンで置換されたシクロヘキサジイルもしくは非置換シクロヘキサジイルである（以下、b-11とする）。

Lは、置換基群 a から選択される 1 以上の置換基で置換されたアダマンタン-2, 2-ジイル、非置換アダマンタン-2, 2-ジイル、ハロゲンで置換されたシクロヘキサン-1, 1-ジイルもしくは非置換シクロヘキサン-1, 1-ジイルである（以下、b-12とする）。

Lは、置換基群 a から選択される 1 以上の置換基で置換されたアダマンタン-2, 2-ジイルである（以下、b-13とする）。

Lは、非置換アダマンタン-2, 2-ジイルである（以下、b-14とする）。

Lは、ハロゲンで置換されたシクロヘキサン-1, 1-ジイルである（以下、b-15とする）。

Lは、非置換シクロヘキサン-1, 1-ジイルである（以下、b-16とする）。

[0045] R<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換のアルキルである（以下、c-1とする）。

R<sup>2</sup>は、ハロゲンで置換されたアルキルもしくは非置換のアルキルである（

以下、 $c-2$ とする)。

$R^2$ は、ハロゲンで置換されたアルキルである(以下、 $c-3$ とする)。

[0046]  $R^3$ は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである(以下、 $d-1$ とする)。

$R^3$ は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノである(以下、 $d-2$ とする)。

$R^3$ は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキルである(以下、 $d-3$ とする)。

$R^3$ は、水素原子または置換基群 $b$ (置換基群 $b$ :ジアルキルアミノ、アミノおよびヒドロキシ)から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルまたは非置換のアルキルである(以下、 $d-4$ とする)。

$R^3$ は、水素原子である(以下、 $d-5$ とする)。

[0047]  $X$ は、 $=CR^x-$ または $=N-$ であり、 $R^x$ は、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである(以下、 $e-1$ とする)。

$X$ は、 $=CR^x-$ または $=N-$ であり、 $R^x$ は、水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである(以下、 $e-2$ とする)。

$X$ は、 $=CR^x-$ または $=N-$ であり、 $R^x$ は、水素原子、ハロゲンまたは非置換のアルキルである(以下、 $e-3$ とする)。

$X$ は、 $=CH-$ または $=N-$ である(以下、 $e-4$ とする)。

$X$ は、 $=CH-$ である(以下、 $e-5$ とする)。

$X$ は、 $=N-$ である(以下、 $e-6$ とする)。

[0048]  $Y$ は、 $=CR^y-$ または $=N-$ であり、 $R^y$ は、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである(以下、 $f-1$ とする)。

$Y$ は、 $=CR^y-$ または $=N-$ であり、 $R^y$ は、水素原子またはハロゲンで

ある（以下、 $f - 2$ とする）。

Yは、 $=CH-$ または $=N-$ である（以下、 $f - 3$ とする）。

Yは、 $=CH-$ である（以下、 $f - 4$ とする）。

Yは、 $=N-$ である（以下、 $f - 5$ とする）。

[0049] Uは、 $-CR^U=$ または $-N=$ であり、 $R^U$ は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基である（以下、 $g - 1$ とする）。

Uは、 $-CR^U=$ または $-N=$ であり、 $R^U$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである（以下、 $g - 2$ とする）。

Uは、 $-CR^U=$ または $-N=$ であり、 $R^U$ は、水素原子、ハロゲン、ピラゾリルで置換された非芳香族炭素環オキシもしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、オキセタニル置換された非芳香族複素環オキシもしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、または、非置換のアルキルオキシである（以下、 $g - 3$ とする）。

Uは、 $-CH=$ または $-N=$ である（以下、 $g - 4$ とする）。

Uは、 $-CH=$ である（以下、 $g - 5$ とする）。

Uは、 $-N=$ である（以下、 $g - 6$ とする）。

[0050] Vは、 $-CR^V=$ または $-N=$ であり、 $R^V$ は、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである（以下、 $h - 1$ とする）。

Vは、 $-CR^V=$ または $-N=$ であり、 $R^V$ は、水素原子、シアノまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである（以下、 $h - 2$ とする）。

Vは、 $-CR^V$ または $-N=$ であり、 $R^V$ は、水素原子、シアノまたは非置換のカルバモイルである（以下、 $h-3$ とする）。

Vは、 $-CH=$ または $-N=$ である（以下、 $h-4$ とする）。

Vは、 $-CH=$ である（以下、 $h-5$ とする）。

Vは、 $-N=$ である（以下、 $h-6$ とする）。

[0051] Wは、 $=CR^W$ または $=N-$ であり、 $R^W$ は、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである（以下、 $i-1$ とする）。

Wは、 $=CH-$ または $=N-$ である（以下、 $i-2$ とする）。

Wは、 $=CH-$ である（以下、 $i-3$ とする）。

Wは、 $=N-$ である（以下、 $i-4$ とする）。

[0052]  $Z^A$ は、 $-C=$ または $-N-$ である（以下、 $j-1$ とする）。

$Z^A$ は、 $-C=$ である（以下、 $j-2$ とする）。

$Z^A$ は、 $-N-$ である（以下、 $j-3$ とする）。

[0053]  $Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ 、 $-CR^5=$ 、 $-NR^5-$ または $-N=$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキル、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k-1$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ 、 $-CR^5=$ または $-NR^5-$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキル、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k-2$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ または $-CR^5=$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキル、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k-3$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは

は非置換のアルキル、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成していてもよい（以下、 $k-4$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5=$ であり、 $R^5$ は、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキルである（以下、 $k-5$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ または $-CR^5=$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k-6$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k-7$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5=$ であり、 $R^5$ は、水素原子または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である（以下、 $k-8$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ または $-CR^5=$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子である（以下、 $k-9$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子である（以下、 $k-10$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5=$ であり、 $R^5$ は、水素原子である（以下、 $k-11$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ または $-CR^5=$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、非置換の非芳香族複素環式基、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k-12$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ であり、 $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、非置換の非芳香族複素環式基、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k-13$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CR^5=$ であり、 $R^5$ は、水素原子または非置換の非芳香族複素環式基である（以下、 $k-14$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CH_2-$ である（以下、 $k-15$ とする）。

$Z^B$ は、 $-CH=$ である（以下、 $k-16$ とする）。

[0054]  $Z^C$ は、 $-CR^7R^8-$ 、 $-CR^7=$ 、 $-NR^7-$ または $=N-$ であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、 $1-1$ とする）。

$Z^C$ は、 $-CR^7R^8-$ 、 $-CR^7=$ または $-NR^7-$ であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよい（以下、 $1-2$ とする）。

$Z^C$ は、 $-CR^7R^8-$ または $-NR^7-$ であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、または、 $R^7$ およ

び $R^8$ は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよい（以下、1-3とする）。

$Z^C$ は、 $-CR^7R^8-$ であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよい（以下、1-4とする）。

$Z^C$ は、 $-NR^7-$ であり、 $R^7$ は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルまたは置換もしくは非置換のアルキルスルホニルである（以下、1-5とする）。

$Z^C$ は、 $-CR^7R^8-$ または $-NR^7-$ であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族



複素環を形成する（以下、1-6とする）。

Z<sup>c</sup>は、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、1-7とする）。

。

Z<sup>c</sup>は、-NR<sup>7</sup>-であり、R<sup>7</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルである（以下、1-8とする）。

Z<sup>c</sup>は、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-または-NR<sup>7</sup>-であり、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基群c（置換基群c：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、非芳香族炭素環式基、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、非芳香族複素環カルボニルおよび芳香族炭素環式基）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換のアルキル、置換基群d（置換基群d：ハロゲン、アルキルオキシ、シアノ、ヒドロキシ、ハロアルキルおよびフェニルで置換されたアルキルオキシ）から選択される1以上の置換基で置換された非芳香族炭素環式基もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、ハロアルキルで置換された非芳香族複素環式基もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換基群e（置換基群e：ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシおよびシアノ）から選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換基群f（置換基群f：アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルオキシ、ヒドロキシおよびシアノ）から選択される1以上の置換基で置

換された芳香族複素環式基もしくは非置換の芳香族複素環式基、非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、非置換の非芳香族炭素環スルホニル、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒にあって、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環もしくは非置換の非芳香族炭素環、または、置換基群g（置換基群g：アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、フェニルで置換されたアルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環式基、アルキルカルバモイル、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基およびハロゲンで置換された芳香族複素環式基）から選択される1以上の置換基で置換された非芳香族複素環もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する。（以下、1-9とする）

。

$Z^c$ は、 $-CR^7R^8-$ であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、非置換のアルキル、非置換の非芳香族炭素環式基、非置換の非芳香族複素環式基、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒にあって、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環もしくは非置換の非芳香族炭素環、または、置換基群gから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族複素環もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、1-10とする）。

$Z^c$ は、 $-NR^7-$ であり、 $R^7$ は、水素原子、置換基群cから選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換のアルキル、置換基群dから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族炭素環式基もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、ハロアルキルで置換された非芳香族複素環式基もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換基群eから選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換基群fから選択される1以上の置換基で置換された芳香族複素環式基もしくは非置換の芳香族複素環式基、非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルまたは非置換の非芳香族炭素環スルホニルである（以下、1-11とする）。

$Z^c$ は、 $-CR^7R^8-$ であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、非置換の

アルキルである（以下、1-12とする）。

Z<sup>o</sup>は、-NR<sup>7</sup>-であり、R<sup>7</sup>は、非置換のアルキルである（以下、1-13とする）。

[0055] R<sup>4</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、またはR<sup>4</sup>およびR<sup>u</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、m-1とする）。

R<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、またはR<sup>4</sup>およびR<sup>u</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、m-2とする）。

R<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非

置換のカルバモイル、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、または $R^4$ および $R^U$ は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、 $m-3$ とする）。

$R^4$ は、置換基群 $h$ （置換基群 $h$ ：ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、シアノ、アルキルカルボニルオキシ、置換芳香族複素環式基（置換基：アルキルまたはアルキルオキシ）、非芳香族複素環式基、置換非芳香族複素環式基（置換基：芳香族複素環式基、アルキルまたはハロゲン）、芳香族複素環アミノ、芳香族炭素環式基、および、アルキルオキシで置換された芳香族炭素環式基）から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルオキシもしくは非置換のアルキルオキシ；

置換基群 $j$ （置換基群 $j$ ：アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シアノアルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルバモイル、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシアルキル、アルキルスルホニルアルキル、非芳香族複素環式基、置換芳香族複素環式基（置換基：アルキル、アルキルオキシ、ハロゲン、ハロアルキルまたはシアノ）、芳香族複素環式基、非芳香族炭素環式基、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環式基、置換非芳香族複素環式基（置換基：ハロゲンまたはアルキルカルボニル）、非芳香族複素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環アルキル、アルキルで置換された芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、および、非芳香族炭素環スルホニル）から選択される1以上の置換基で置換された非芳香族複素環オキシもしくは非置換の非芳香族複素環オキシ；

置換基群 $k$ （置換基群 $k$ ：アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、ハロアルキルアミノ、アルキルアミノ、芳香族

複素環式基、ハロゲンで置換された非芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、ハロゲンで置換された芳香族複素環式基、ハロゲンで置換された芳香族複素環アミノ、ハロゲンで置換された非芳香族複素環アルキル、非芳香族炭素環オキシ、および、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環イミノオキシ)から選択される1以上の置換基で置換された非芳香族炭素環オキシもしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ；

芳香族炭素環オキシ；

置換基群 l (置換基群 l : ハロゲン、芳香族炭素環式基、アルキルオキシで置換された芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、および、置換非芳香族複素環式基 (置換基 : 芳香族複素環式基、アルキルまたはハロゲンで置換された非芳香族複素環式基)、および、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環オキシイミノ)から選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換のアルキル；

置換基群 m (置換基群 m : アルキルオキシで置換された芳香族炭素環式基、非芳香族複素環式基、および、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニルで置換された非芳香族複素環式基)から選択される1以上の置換基で置換されたアルケニルもしくは非置換のアルケニル；

置換基群 n (置換基群 n : アルキルオキシで置換された芳香族炭素環アルキル、アルキルオキシで置換された芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環式基で置換された非芳香族複素環式基、芳香族複素環式基、芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環カルボニル、アルキル、および、ハロアルキルで置換された芳香族複素環式基)から選択される1以上の置換基で置換されたアミノもしくは非置換のアミノ；

ハロアルキルで置換されたカルバモイルもしくは非置換のカルバモイル；

ヒドロキシ；

ハロゲン；

アルキルオキシアルキルで置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換の芳香族炭素環式基；

非置換の芳香族複素環式基；

置換基群 o (置換基群 o : 芳香族複素環式基、芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、および、ハロアルキル) から選択される 1 以上の置換基で置換された非芳香族複素環式基もしくは非置換の非芳香族複素環式基；

置換基群 p (置換基群 p : カルバモイル、および、ジアルキルカルバモイル) から選択される 1 以上の置換基で置換された非芳香族炭素環式基もしくは非置換の非芳香族炭素環式基；

置換基群 q (置換基群 q : 芳香族複素環式基、ハロアルキル、ハロゲンで置換された非芳香族複素環式基、ハロゲンで置換された芳香族複素環式基、ハロゲン、および、アルキルオキシ) から選択される 1 以上の置換基で置換された非芳香族複素環カルボニルもしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル；

ハロゲンで置換された非芳香族炭素環オキシイミノ；

または  $R^4$  および  $R^u$  は結合する炭素原子と一緒にあって、ハロゲンで置換された非芳香族複素環もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する (以下、 $m-4$  とする)。

$R^4$  は、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のカルバモイル、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルである (以下、 $m-5$  とする)。

$R^4$  は、置換基群 h から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルオキシもしくは非置換のアルキルオキシ、置換基群 j から選択される 1 以上の置換基で置換された非芳香族複素環オキシもしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換基群 k から選択される 1 以上の置換基で置換された非芳香族炭素環オキシもしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、ハロアルキルで置換されたカルバモイルもしくは非置換のカルバモイル、または、置換基群 q から選択される 1 以上の置換基で置換された非芳香族複素環カルボニルもしくは非置換の非芳香族複素環カルボニルである (以下、 $m-6$  とする)。

R<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシである（以下、m-7とする）。

R<sup>4</sup>は、置換基群hから選択される1以上の置換基で置換されたアルキルオキシもしくは非置換のアルキルオキシ、置換基群jから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族複素環オキシもしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、または、置換基群kから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族炭素環オキシもしくは非置換の非芳香族炭素環オキシである（以下、m-8とする）。

R<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換のアルキルオキシである（以下、m-9とする）。

R<sup>4</sup>は、置換基群hから選択される1以上の置換基で置換されたアルキルオキシもしくは非置換のアルキルオキシである（以下、m-10とする）。

R<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシである（以下、m-11とする）。

R<sup>4</sup>は、置換基群jから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族複素環オキシもしくは非置換の非芳香族複素環オキシである（以下、m-12とする）。

R<sup>4</sup>は、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシである（以下、m-13とする）。

R<sup>4</sup>は、置換基群kから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族炭素環オキシもしくは非置換の非芳香族炭素環オキシである（以下、m-14とする）。

R<sup>4</sup>は、置換基群kから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族炭素環オキシである（以下、m-15とする）。

R<sup>4</sup>は、置換非芳香族炭素環オキシ（置換基：ハロゲンで置換された非芳香族複素環式基）である（以下、m-16とする）。

R<sup>4</sup>は、置換非芳香族複素環オキシ（置換基：芳香族複素環式基）である（

以下、 $m-17$ とする)。

$R^4$ は、置換非芳香族複素環オキシ(置換基:ハロゲンで置換された芳香族複素環式基)である(以下、 $m-18$ とする)。

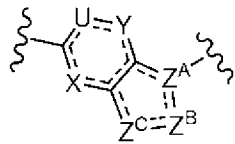
$R^4$ は、置換非芳香族複素環オキシ(置換基:ハロアルキル)である(以下、 $m-19$ とする)。

$R^4$ は、置換非芳香族炭素環オキシ(置換基:ハロアルキルアミノ)である(以下、 $m-20$ とする)。

[0056] さらに、式(1)で示される化合物としては、以下に示される具体例のすべての組み合わせの態様が例示される。

式:

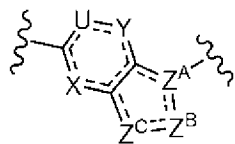
[化20]



で示される基、 $R^1$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $L$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^X$ 、 $R^Y$ 、 $R^V$ 、 $R^W$ 、 $R^U$ および $R^4$ の好ましい態様を以下に示す。

[0057] 式:

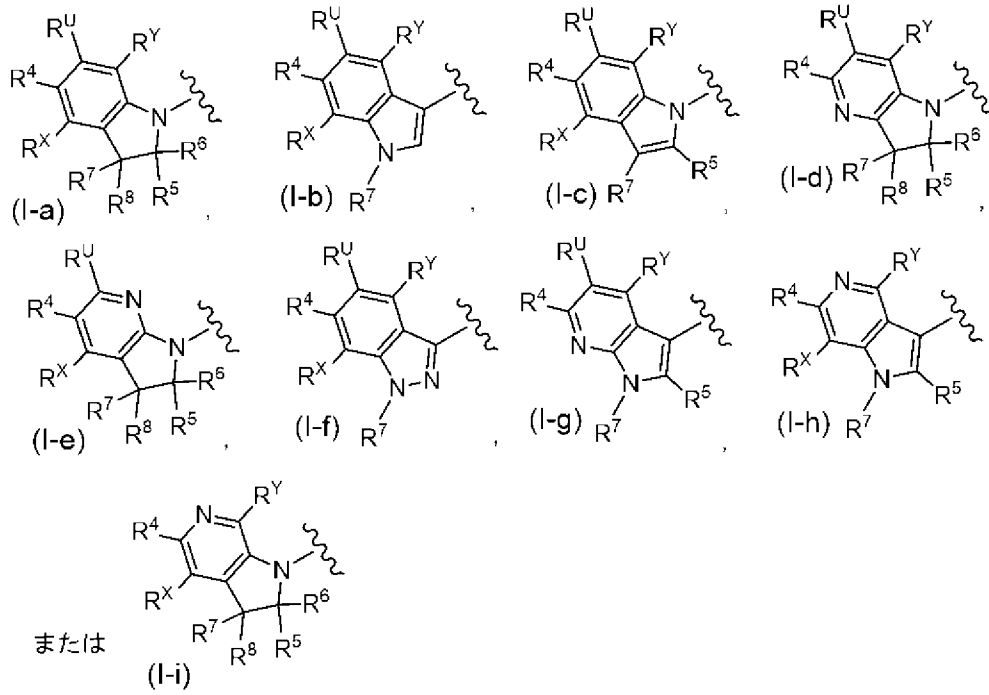
[化21]



で示される基は、以下の(1-a)、(1-b)、(1-c)、(1-d)、(1-e)、(1-f)、(1-g)、(1-h)または(1-i)である。

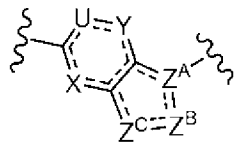


[化22]



[0058] 式：

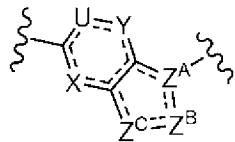
[化23]



で示される基は、(I-a)、(I-b)、(I-h)または(I-i)である。

[0059] 式：

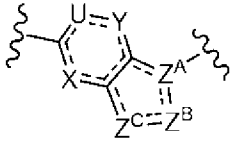
[化24]



で示される基は、(I-a)、(I-b)または(I-i)である。

[0060] 式：

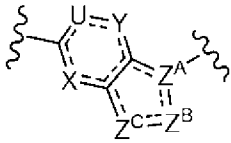
[化25]



で示される基は、(1-a) または (1-b) である。

[0061] 式：

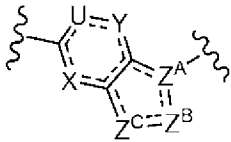
[化26]



で示される基は、(1-a) である。

[0062] 式：

[化27]



で示される基は、(1-b) である。

[0063] R<sup>x</sup>は、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである（以下、e e - 1とする）。

R<sup>x</sup>は、水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである（以下、e e - 2とする）。

R<sup>x</sup>は、水素原子、ハロゲンまたは非置換のアルキルである（以下、e e - 3とする）。

R<sup>x</sup>は、水素原子である（以下、e e - 4とする）。

[0064] R<sup>y</sup>は、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである（以下、f f - 1とする）。

R<sup>y</sup>は、水素原子またはハロゲンである（以下、f f - 2とする）。

R<sup>y</sup>は、水素原子である（以下、f f - 3とする）。

[0065] R<sup>u</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非

置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基である（以下、 $g g - 1$ とする）。

$R^U$ は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである（以下、 $g g - 2$ とする）。

$R^U$ は、水素原子、ハロゲン、ピラゾリルで置換された非芳香族炭素環オキシもしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、オキセタニル置換された非芳香族複素環オキシもしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、または、非置換のアルキルオキシである（以下、 $g g - 3$ とする）。

$R^U$ は、水素原子である（以下、 $g g - 4$ とする）。

[0066]  $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキル、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k k - 1$ とする）。

$R^5$ は、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキルである（以下、 $k k - 5$ とする）。

$R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキソを形成する（以下、 $k k - 6$ とする）。

$R^5$ は、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である（以下、 $k k - 8$ とする）。

$R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子である（以下、 $k k - 9$ とする）。

$R^5$ は、水素原子である（以下、 $k k - 10$ とする）。

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、非置換の非芳香族複素環式基、または、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は一緒になってオキソを形成する（以下、k k - 1 2とする）。

R<sup>5</sup>は、水素原子、非置換の非芳香族複素環式基である（以下、k k - 1 4とする）。

[0067] R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、l l - 1とする）。

R<sup>7</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルまたは置換もしくは非置換のアルキルスルホニルである（以下、l l - 5とする）。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置

換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、11-6とする）。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、11-7とする）。

R<sup>7</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルである（以下、11-8とする）。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基群cから選択される1以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換のアルキル、置換基群dから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族炭素環式基もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、ハロアルキルで置換された非芳香族複素環式基もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換基群eから選択される1以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換基群fから選択される1以上の置換基で置換された芳香族複素環式基もしくは非置換の芳香族複素環式基、非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、非置換の非芳香族炭素環スルホニル、または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環もしくは非置換の非芳香族炭素環、または、置換基群gから選択される1以上の置換基で置換された非芳香族複素環もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、11-9とする）。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、非置換のアルキル、非置換の非芳香族炭素環式基、非置換の非芳香族複素環式基、または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環

もしくは非置換の非芳香族炭素環、または、置換基群 g から選択される 1 以上の置換基で置換された非芳香族複素環もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、11-10とする）。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、非置換のアルキルである（以下、11-11とする）。

R<sup>7</sup>は、水素原子、置換基群 c から選択される 1 以上の置換基で置換されたアルキルもしくは非置換のアルキル、置換基群 d から選択される 1 以上の置換基で置換された非芳香族炭素環式基もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、ハロアルキルで置換された非芳香族複素環式基もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換基群 e から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族炭素環式基もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換基群 f から選択される 1 以上の置換基で置換された芳香族複素環式基もしくは非置換の芳香族複素環式基、非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルまたは非置換の非芳香族炭素環スルホニルである（以下、11-12とする）。

R<sup>7</sup>は、非置換のアルキルである（以下、11-13とする）。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、非置換の非芳香族複素環を形成する（以下、11-14とする）。

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、ハロゲンで置換された非芳香族炭素環を形成する（以下、11-15とする）。

R<sup>7</sup>は、置換非芳香族炭素環式基（置換基：ハロゲン）である（以下、11-16とする）。

R<sup>7</sup>は、置換アルキル（置換基：アルキルオキシ）である（以下、11-17とする）。

[0068] R<sup>1</sup>は、上記 (a-1)、(a-2) または (a-3) である。

[0069] Lは、上記 (b-1)、(b-2)、(b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7)、(b-8)、(b-9)、(b-10)、(b-11)、(b-12)、(b-13)、(b-14)、(b-15) ま

たは (b-16) である。

[0070] R<sup>2</sup>は、上記 (c-1)、(c-2) または (c-3) である。

[0071] R<sup>3</sup>は、上記 (d-1)、(d-2)、(d-3)、(d-4) または (d-5) である。

[0072] Vは、上記 (h-1)、(h-2)、(h-3)、(h-4)、(h-5) または (h-6) である。

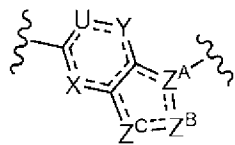
[0073] Wは、上記 (i-1)、(i-2)、(i-3) または (i-4) である。

[0074] R<sup>4</sup>は、上記 (m-1)、(m-2)、(m-3)、(m-4)、(m-5)、(m-6)、(m-7)、(m-8)、(m-9)、(m-10)、(m-11)、(m-12)、(m-13)、(m-14)、(m-15)、(m-16)、(m-17)、(m-18)、(m-19) または (m-20) である。

[0075] (1-A)

一つの実施態様として、式 (1) で示される化合物は、式：

[化28]



で示される基は、(1-a) であり、

R<sup>x</sup>は、(e e-4) であり、

R<sup>y</sup>は、(f f-3) であり、

R<sup>u</sup>は、(g g-4) であり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、(k k-9) であり、

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、(l l-14) であり、

R<sup>1</sup>は、(a-3) であり、

Lは、(b-14) であり、

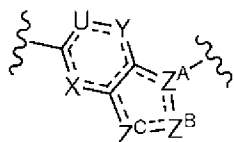
R<sup>2</sup>は、(c-3) であり、

R<sup>3</sup>は、(d-5)であり、  
 Vは、(h-6)であり、  
 Wは、(i-4)であり、  
 R<sup>4</sup>は、(m-17)である。

[0076] (1-B)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化29]



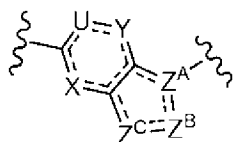
で示される基は、(1-b)であり、

R<sup>x</sup>は、(e e-4)であり、  
 R<sup>y</sup>は、(f f-3)であり、  
 R<sup>u</sup>は、(g g-4)であり、  
 R<sup>7</sup>は、(11-15)であり、  
 R<sup>1</sup>は、(a-3)であり、  
 Lは、(b-14)であり、  
 R<sup>2</sup>は、(c-3)であり、  
 R<sup>3</sup>は、(d-5)であり、  
 Vは、(h-6)であり、  
 Wは、(i-3)であり、  
 R<sup>4</sup>は、(m-17)である。

[0077] (1-C)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化30]





で示される基は、(1-b)であり、

R<sup>x</sup>は、(e e-4)であり、

R<sup>y</sup>は、(f f-3)であり、

R<sup>u</sup>は、(g g-4)であり、

R<sup>r</sup>は、(l l-15)であり、

R<sup>1</sup>は、(a-3)であり、

Lは、(b-14)であり、

R<sup>2</sup>は、(c-3)であり、

R<sup>3</sup>は、(d-5)であり、

Vは、(h-6)であり、

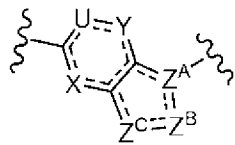
Wは、(i-4)であり、

R<sup>4</sup>は、(m-16)である。

[0078] (1-D)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化31]



で示される基は、(1-b)であり、

R<sup>x</sup>は、(e e-4)であり、

R<sup>y</sup>は、(f f-3)であり、

R<sup>u</sup>は、(g g-4)であり、

R<sup>r</sup>は、(l l-13)であり、

R<sup>1</sup>は、(a-3)であり、

Lは、(b-14)であり、

R<sup>2</sup>は、(c-3)であり、

R<sup>3</sup>は、(d-5)であり、

Vは、(h-6)であり、

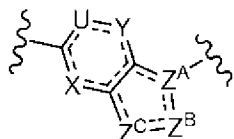
Wは、(i-4)であり、

R<sup>4</sup>は、(m-16)である。

[0079] (1-E)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化32]



で示される基は、(1-i)であり、

R<sup>x</sup>は、(e e-4)であり、

R<sup>y</sup>は、(f f-3)であり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、(k k-9)であり、

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、(l l-14)であり、

R<sup>1</sup>は、(a-3)であり、

Lは、(b-14)であり、

R<sup>2</sup>は、(c-3)であり、

R<sup>3</sup>は、(d-5)であり、

Vは、(h-6)であり、

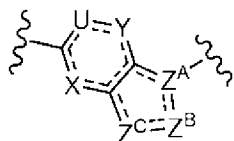
Wは、(i-4)であり、

R<sup>4</sup>は、(m-18)である。

[0080] (1-F)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化33]



で示される基は、(1-a)であり、

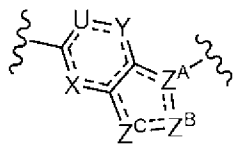
R<sup>x</sup>は、(e e-4)であり、

$R^y$ は、 $(f f - 3)$ であり、  
 $R^u$ は、 $(g g - 4)$ であり、  
 $R^5$ および $R^6$ は、 $(k k - 9)$ であり、  
 $R^7$ および $R^8$ は、 $(l l - 14)$ であり、  
 $R^1$ は、 $(a - 3)$ であり、  
 $L$ は、 $(b - 14)$ であり、  
 $R^2$ は、 $(c - 3)$ であり、  
 $R^3$ は、 $(d - 5)$ であり、  
 $V$ は、 $(h - 6)$ であり、  
 $W$ は、 $(i - 4)$ であり、  
 $R^4$ は、 $(m - 16)$ である。

[0081] (1-G)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化34]



で示される基は、 $(l - a)$ であり、  
 $R^x$ は、 $(e e - 4)$ であり、  
 $R^y$ は、 $(f f - 3)$ であり、  
 $R^u$ は、 $(g g - 4)$ であり、  
 $R^5$ および $R^6$ は、 $(k k - 9)$ であり、  
 $R^7$ および $R^8$ は、 $(l l - 14)$ であり、  
 $R^1$ は、 $(a - 3)$ であり、  
 $L$ は、 $(b - 14)$ であり、  
 $R^2$ は、 $(c - 3)$ であり、  
 $R^3$ は、 $(d - 5)$ であり、  
 $V$ は、 $(h - 6)$ であり、

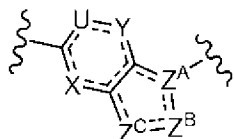
Wは、(i-4)であり、

R<sup>4</sup>は、(m-19)である。

(1-H)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化35]



で示される基は、(1-a)であり、

R<sup>x</sup>は、(e-e-4)であり、

R<sup>y</sup>は、(f-f-3)であり、

R<sup>u</sup>は、(g-g-4)であり、

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、(k-k-9)であり、

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、(l-l-14)であり、

R<sup>1</sup>は、(a-3)であり、

Lは、(b-14)であり、

R<sup>2</sup>は、(c-3)であり、

R<sup>3</sup>は、(d-5)であり、

Vは、(h-6)であり、

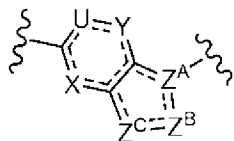
Wは、(i-4)であり、

R<sup>4</sup>は、(m-20)である。

(1-I)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化36]



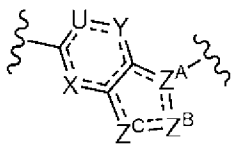
で示される基は、(1-b)であり、

$R^x$ は、(e e - 4) であり、  
 $R^y$ は、(f f - 3) であり、  
 $R^u$ は、(g g - 4) であり、  
 $R^7$ は、(l l - 17) であり、  
 $R^1$ は、(a - 3) であり、  
Lは、(b - 14) であり、  
 $R^2$ は、(c - 3) であり、  
 $R^3$ は、(d - 5) であり、  
Vは、(h - 6) であり、  
Wは、(i - 4) であり、  
 $R^4$ は、(m - 16) である。

[0082] (1 - J)

一つの実施態様として、式(1)で示される化合物は、式：

[化37]



で示される基は、(1 - a) であり、

$R^x$ は、(e e - 4) であり、  
 $R^y$ は、(f f - 3) であり、  
 $R^u$ は、(g g - 4) であり、  
 $R^5$ および $R^6$ は、(k k - 9) であり、  
 $R^7$ および $R^8$ は、(l l - 11) であり、  
 $R^1$ は、(a - 3) であり、  
Lは、(b - 14) であり、  
 $R^2$ は、(c - 3) であり、  
 $R^3$ は、(d - 5) であり、  
Vは、(h - 6) であり、

Wは、(i-4)であり、

R<sup>4</sup>は、(m-16)である。

[0083] 式(1)で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体(例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

[0084] 式(1)で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および/または他の原子は、それぞれ水素、炭素および/または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>Iおよび<sup>36</sup>Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式(1)で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式(1)で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、該「放射性標識体」は、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および/または診断のツールとして有用である。

[0085] 式(1)で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式(1)で示されるトリチウム標識化合物は、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式(1)で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式(1)で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。トリチウム標識化合物を調製するための他の適切な方法は、“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)”を参照することができる。<sup>14</sup>C-標識化合物は、<sup>14</sup>C炭素を有する

原料を用いることによって調製できる。

[0086] 式(1)で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(1)で示される化合物と、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属(例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、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、メグルミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等)およびアミノ酸との塩、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等)との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0087] 本発明の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)、共結晶および/または結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物、共結晶および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式(1)で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子(例えば、水分子等)と配位していてもよい。式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することで結晶多形を形成する場合がある。「共結晶」は、式(1)で示される化合物または塩とカウンター分子が同一結晶格子内に存在することを意味し、任意の数のカウンター分子を含んでもよい。

[0088] 本発明の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります。本発明はそのような各種のプロドラッグ

も包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインピボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式(1)で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式(1)で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば“Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985”に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0089] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックسدアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3-$ 、 $\text{CH}_2\text{FSO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 $\text{PhSO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

[0090] 以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

本発明の化合物は、任意の従来経路により、特に、経腸、例えば、経口で、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態で、または非経口で、例えば注射液剤または懸濁剤の形態で、局所で、例えば、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤またはクリーム剤の形態で、または経鼻形態または座剤形態で医薬組成物



として投与することができる。少なくとも1種の薬学的に許容される担体または希釈剤と一緒にして、遊離形態または薬学的に許容される塩の形態の本発明の化合物を含む医薬組成物は、従来の方法で、混合、造粒またはコーティング法によって製造することができる。例えば、経口用組成物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等および有効成分等を含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤とすることができる。また、注射用組成物としては、溶液剤または懸濁剤とすることができ、滅菌されていてもよく、また、保存剤、安定化剤、緩衝化剤等を含有してもよい。

[0091] 本発明に係る化合物は、RSVにより誘発される以下の症状に有用である。しかしながらRSVによる誘発される症状は、軽症の感冒様症状から重症の細気管支炎や肺炎などの下気道疾患に至るまで様々である。すなわち、咳、鼻水、発熱などの感冒症状や、さらに重症化することで起こる喘鳴や陥没呼吸などの症状に対して有用であり、さらにこれらの症状の悪化で生じる細気管支炎、肺炎などの疾患に対して有用である。

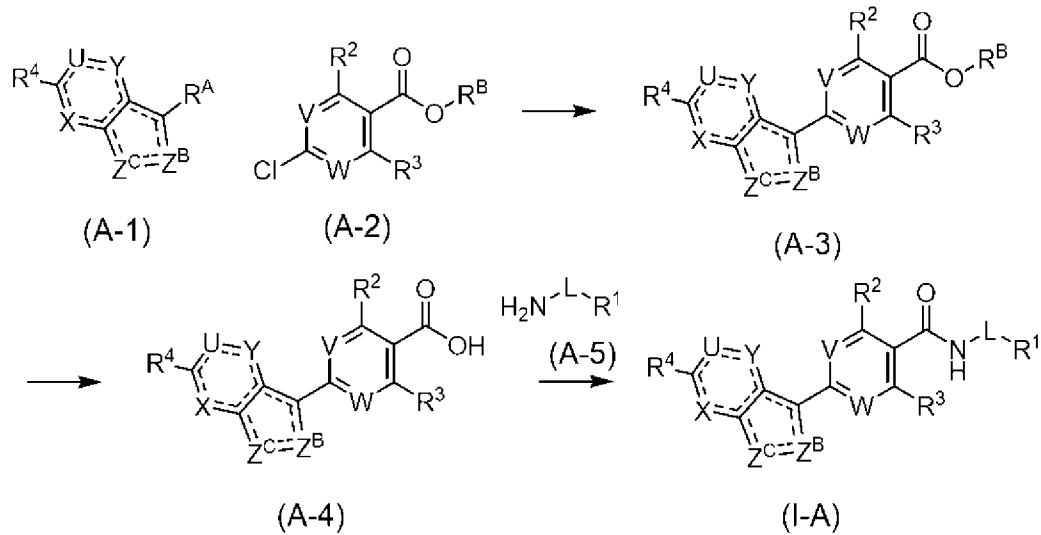
[0092] (本発明の化合物の製造法)

本発明に係る式(1)で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的な合成法によって製造することができる。抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

本発明の化合物は、当該分野において公知の手法を参考にしながら合成することができる。

[0093] (A法)

[化38]



(式中、各記号は上記と同義であり、R<sup>A</sup>は-B(OH)<sub>2</sub>、-Sn(C1-C6アルキル)<sub>3</sub>等、R<sup>B</sup>はC1-C6アルキル等である。)

#### 第1工程

化合物(A-1)と化合物(A-2)は、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、エタノール、水などの単独または混合溶媒中で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウムなどの金属触媒と、炭酸カリウムや炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウムやリン酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素カリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムtert-ブトキシドなどの塩基を加えて、20℃～溶媒の還流温度にて0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物(A-3)を得ることができる。

#### [0094] 第2工程

化合物(A-3)のカルボン酸の保護基の脱保護反応は、例えばProtective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)などに記載の一般的な方法で行うことができる。

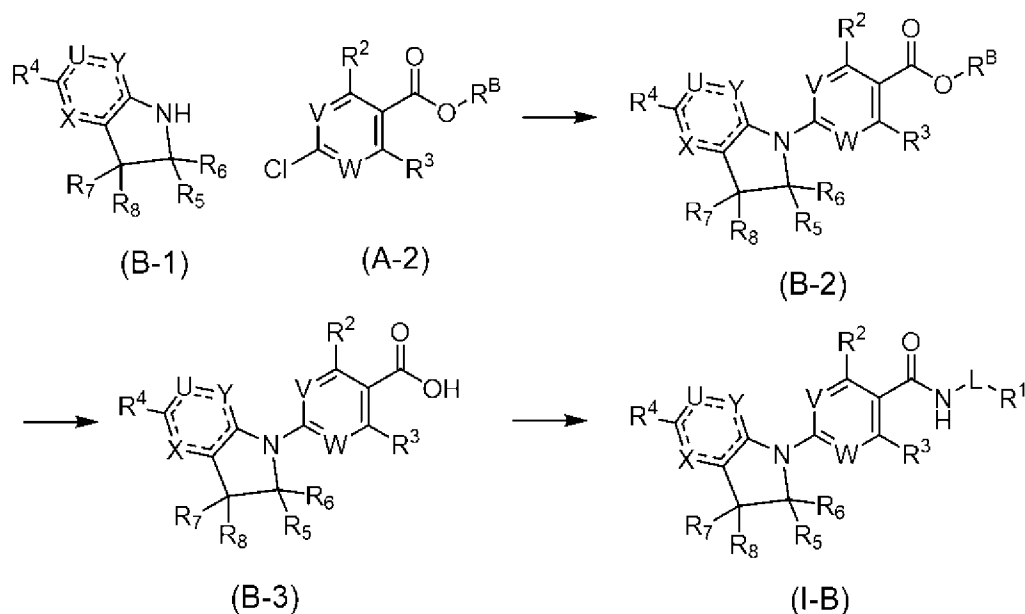
## [0095] 第3工程

化合物(A-4)に、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、水等の単独または混合溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルアミン、1-メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、EDC・HCl、HATU等の脱水縮合剤を用いて化合物(A-5)を反応させることにより、化合物(I-A)を得ることができる。

また、化合物(A-4)に、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等の溶媒存在下、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、1-メチルイミダゾール等の塩基の存在下または非存在下、塩化チオニルや塩化オキサリル等のアシル化試薬を加えることで酸クロリドを生成させ、化合物(A-5)を加えて、-20℃~60℃、好ましくは-10℃~30℃で0.1時間~24時間、好ましくは0.5時間~12時間反応させることによっても、化合物(I-A)を得ることができる。

## [0096] (B法)

## [化39]



(式中、各記号は上記と同義である。)

## 第1工程

化合物(B-1)に、1,4-ジオキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下または非存在下、もしくはトルエンスルホン酸、酢酸、塩化水素、硫酸などの酸の存在下または非存在下で、化合物(A-2)を加えて、20℃～溶媒の還流温度、好ましくは40℃～120℃で、0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物(B-2)を得ることができる。

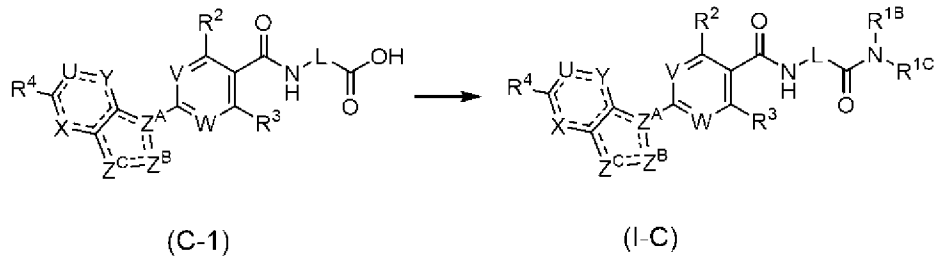
また、化合物(B-1)に、1,4-ジオキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ブタノール、水等の単独または混合溶媒中で、Xantphosやジフェニルホスフィノフェロセン、X-Phos等の配位子の存在下または非存在下で、酢酸パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)等の金属触媒と、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等の塩基を加えて、化合物(A-2)と、20℃～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度で、0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物(B-2)を得ることができる。

## [0097] 第2工程～第3工程

化合物(B-2)を用いて、A法の第2工程～第3工程を実施することで、化合物(1-B)を得ることができる。

## [0098] (C法)

[化40]



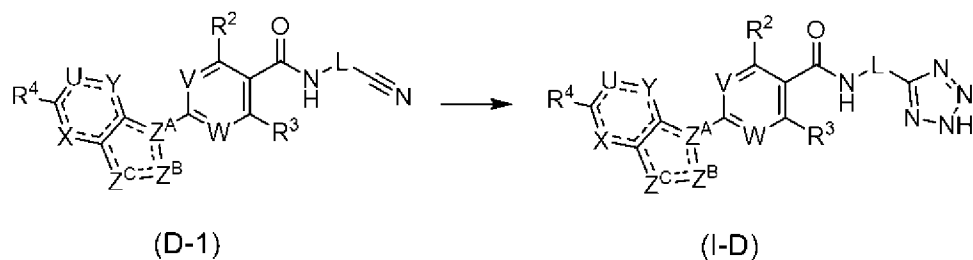
(式中、各記号は上記と同義である。)

第1工程

化合物(C-1)に、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、アセトニトリル、水等の単独または混合溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、EDC・HCl、HATU等の脱水縮合剤を加えて、さらにNHR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>と、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルアミン、1-メチルイミダゾール、水素化ナトリウム等の塩基を加えて反応させることにより、化合物(I-C)を得ることができる。

[0099] (D法)

[化41]



(式中、各記号は上記と同義である。)

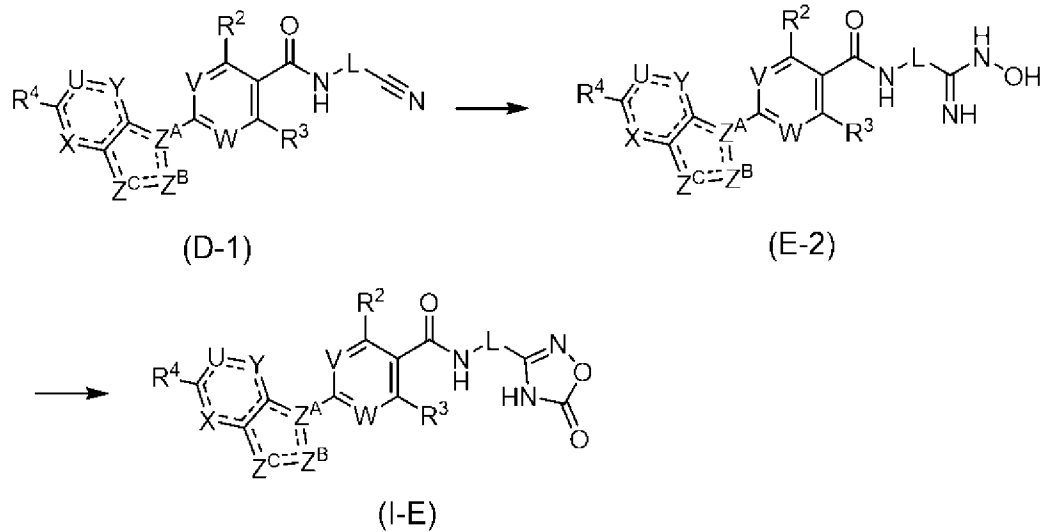
第1工程

化合物(D-1)に、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、水などの単独または混合溶媒中、ジブチルスタナン、塩化亜鉛、塩化アンモニウムなどの添加剤の存在下で、アジドトリメチルシラン、アジ化ナトリウム、トリブチルスズアジド等のアジド化合物を、60℃～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度で、0.5～48時間、好ましく

は1時間～4時間反応させることにより、化合物（I-D）を得ることができる。

[0100] (E法)

[化42]



(式中、各記号は上記と同義である。)

第1工程

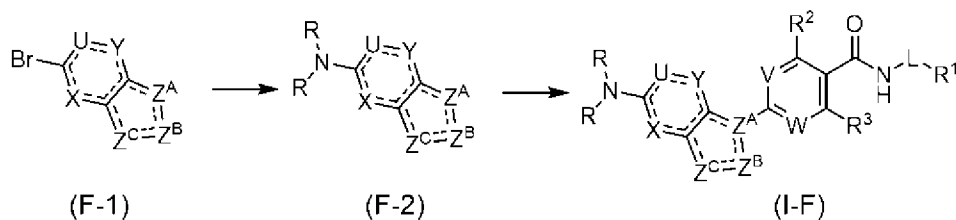
化合物（D-1）に、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水などの単独または混合溶媒中で、炭酸カリウムやトリエチルアミンなどの塩基の存在下または非存在下、ヒドロキシアミン等を加え、室温～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度で反応させることにより、化合物（E-2）を得ることができる。

[0101] 第2工程

化合物（E-2）に、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等の単独または混合溶媒中で、トリエチルアミン、DBU、炭酸カリウムなどの塩基と、1,1'-カルボニルジイミダゾールや、クロロギ酸エチルを加え、室温～溶媒の還流温度で反応させることにより、化合物（I-E）を得ることができる。

[0102] (F法)

[化43]



(式中、Rは置換基群nから独立して選択される基であり、その他の各記号は上記と同義である。)

## 第1工程

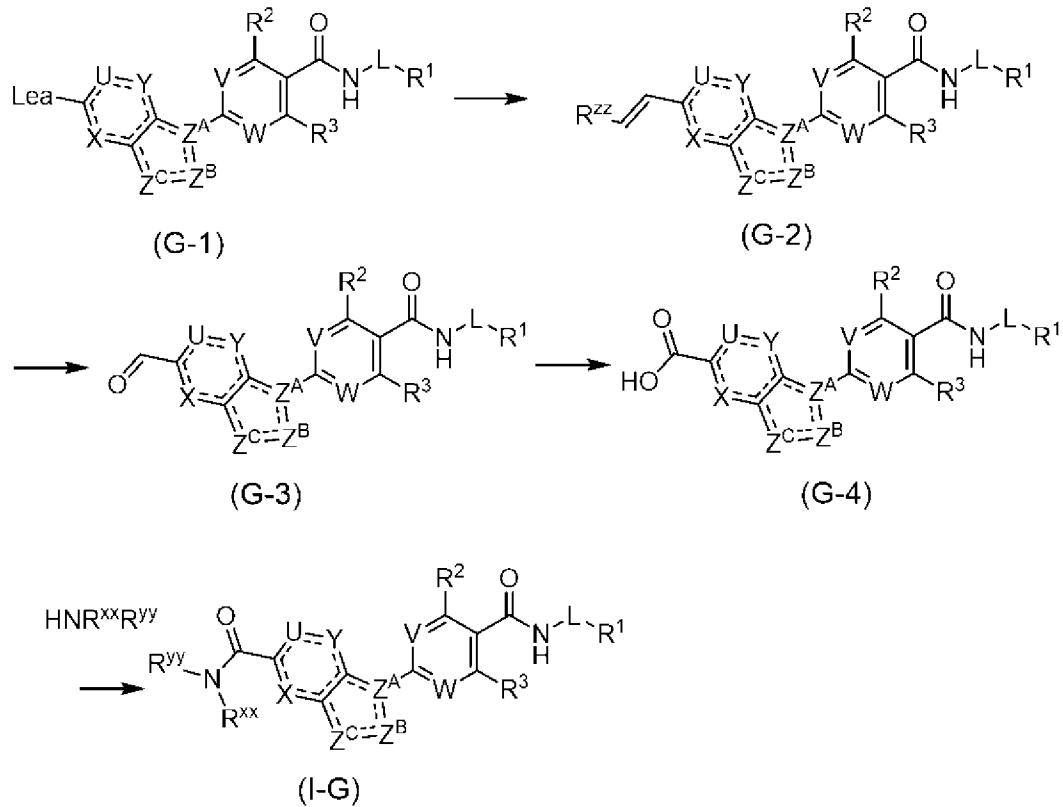
化合物(F-1)に、1,4-ジオキサン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ブタノール、水等の単独または混合溶媒中で、Xantphosやジフェニルホスフィノフェロセン、X-Phos、BINAP等の配位子の存在下または非存在下で、酢酸パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化物、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)等の金属触媒と、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等の塩基を加えて、アミンと20℃～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度で、0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物(F-2)を得ることができる。

## [0103] 第2工程

化合物(F-2)を用いて、A法の第1工程、もしくはB法の第1工程を実施することで、化合物(I-F)を得ることができる。

## [0104] (G法)

[化44]



(式中、各記号は上記と同義であり、*Lea*は脱離基、 $R^{zz}$ は水素原子、C1-C6アルキル等、 $R^{xx}$ および $R^{yy}$ はそれぞれ独立して、水素原子、C1-C6アルキル等、または、 $R^{xx}$ および $R^{yy}$ が隣接する窒素原子と一緒になって環を形成する。)

## 第1工程

化合物 (G-1) に、A法の第1工程を実施することで化合物 (G-2) を得ることができる。

## [0105] 第2工程

化合物 (G-2) に、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等の混合溶媒中で、過ヨウ素酸ナトリウムやオキソンと、塩化ルテニウムやオスミ酸カリウムを加えて反応させることにより、化合物 (G-3) を得ることができる。もしくは、オゾン酸化することでオゾニドを得て、亜鉛やジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィンなどの還元剤で処理することで化合物 (G-3) を得ることができる。



## [0106] 第3工程

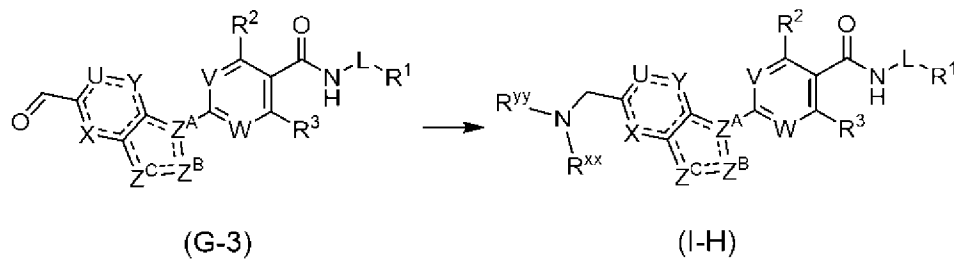
化合物 (G-3) に、テトラヒドロフランや *tert*-ブタノール、水などの単独または混合溶媒中で、2-メチル-2-ブテンやスルファミン酸等の存在下、リン酸二水素ナトリウムと亜塩素酸ナトリウム等を加えて反応させることで化合物 (G-4) を得ることができる。

## [0107] 第4工程

化合物 (G-4) に、C法の第1工程を実施することにより化合物 (I-G) を得ることができる。

## [0108] (H法)

## [化45]



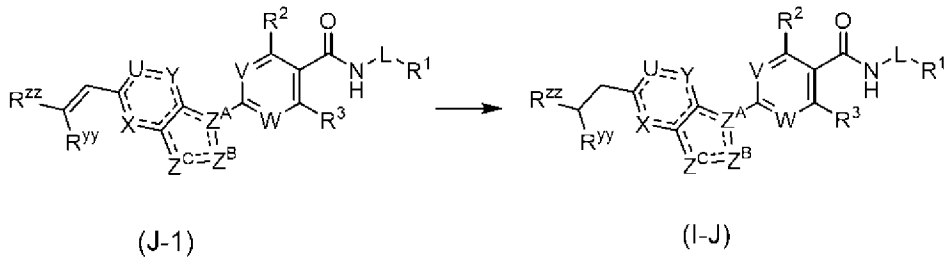
(式中、各記号は上記と同義であり、 $R^{xx}$ および $R^{yy}$ は水素原子、C1-C6アルキル、 $R^{xx}$ および $R^{yy}$ が隣接する窒素原子と一緒に環を形成する等である。)

## 第1工程

化合物 (G-3) に、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸などの単独または混合溶媒中で、 $NHR^{yy}R^{xx}$ と、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムや2-ピコリンボラン等の還元剤を加えて、室温～溶媒の還流温度で、0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～8時間反応させることにより、化合物 (I-H) を得ることができる。

## [0109] (J法)

[化46]



(式中、各記号は上記と同義であり、 $R^{zz}$ および $R^{yy}$ は水素原子、C1-C6アルキル、芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基等である。)

## 第1工程

化合物(J-1)に、テトラヒドロフラン、メタノール、トルエン、クロロホルムなどの単独または混合溶媒中で、パラジウム炭素や水酸化パラジウム、ラネーニッケル、酸化白金等の不均一系触媒存在下、接触水素化を行うことにより、化合物(I-J)を得ることができる。

[0110] 本発明に係る化合物は、抗RSV作用すなわちCPE(Cytotoxic Effect、細胞変性効果)抑制作用有するため、細気管支炎、肺炎などの疾患の治療剤及び／又は予防剤として有用である。

さらに本発明化合物は、医薬としての有用性を備えており、好ましくは、下記のいずれか、または複数の優れた特徴を有している。

- a) CYP酵素(例えば、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4等)に対する阻害作用が弱い。
- b) 高いバイオアベイラビリティ、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。
- c) 代謝安定性が高い。
- d) CYP酵素(例えば、CYP3A4)に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。
- e) 変異原性を有さない。
- f) 心血管系のリスクが低い。
- g) 高い溶解性を示す。

h) 高いRSV A型 CPE抑制作用および高いRSV B型 抑制作用を有する。

i) 肺内ウイルス量を減少させる。

[0111] 本発明の医薬組成物は、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。非経口投与の方法としては、経皮、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、経粘膜、吸入、経鼻、点眼、点耳、腔内投与等が挙げられる。

[0112] 経口投与の場合は常法に従って、内用固形製剤（例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、フィルム剤等）、内用液剤（例えば、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、酒精剤、芳香水剤、エキス剤、煎剤、チンキ剤等）等の通常用いられるいずれの剤型に調製して投与すればよい。錠剤は、糖衣錠、フィルムコーティング錠、腸溶性コーティング錠、徐放錠、トローチ錠、舌下錠、バツカル錠、チュアブル錠または口腔内崩壊錠であってもよく、散剤および顆粒剤はドライシロップであってもよく、カプセル剤は、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤または徐放性カプセル剤であってもよい。

[0113] 非経口投与の場合は、注射剤、点滴剤、外用剤（例えば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、エアゾール剤、吸入剤、ローション剤、注入剤、塗布剤、含嗽剤、浣腸剤、軟膏剤、硬膏剤、ゼリー剤、クリーム剤、貼付剤、パップ剤、外用散剤、坐剤等）等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。注射剤は、O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等のエマルジョンであってもよい。

[0114] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。さらに、該医薬組成物は、本発明化合物の有効量、剤型および/または各種医薬用添加剤を適宜変更することにより、小児用、高齢者用、重症患者用または手術用の医薬組成物とすることもできる。例えば、小児用医薬組成物は、新生児（出生後4週未満）、乳児（出生後4週～1歳未満）幼児（

1歳以上7歳未満)、小児(7歳以上15歳未満)若しくは15歳~18歳の患者に投与されうる。例えば、高齢者用医薬組成物は、65歳以上の患者に投与されうる。

[0115] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、経口投与する場合、通常0.05~100mg/kg/日であり、好ましくは0.1~10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005~10mg/kg/日であり、好ましくは0.01~1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回~数回に分けて投与すれば良い。

[0116] 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等を目的として、L蛋白阻害剤、F蛋白阻害剤、N蛋白酵素阻害剤等(以下、併用薬剤と称する)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種類以上の製剤として投与されてもよいし、それらの活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

[0117] 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、組み合わせ等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。

## 実施例

[0118] 以下に実施例および参考例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0119] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

Boc<sub>2</sub>O : ジ-tert-ブチルジカーボネート

DIAD : ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

DMEAD : アゾジカルボン酸ビス (2-メトキシエチル)

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

HATU : O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

Me<sub>4</sub>tBuXphos : 2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3, 4, 5, 6-テトラメチル-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル

ToIBINAP : 2, 2'-ビス (ジ-p-トリルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル

Ts : トシル

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> : トリス (ジベンジリデンアセトン) ビスパラジウム

PdCl<sub>2</sub>(dppf) : [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド ジクロロメタン付加物

Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> : テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム

Xantphos Pd G3 : [(4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホナート

Xantphos Pd G2 : クロロ [(4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) -9, 9-ジメチルキサンテン) -2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)

X-Phos : 2, 4, 6-トリイソプロピル-2'- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル

[0120] (化合物の同定方法)

各実施例で得られたNMR分析は400MHzで行い、DMSO-d<sub>6</sub>、CDCl<sub>3</sub>を用いて測定した。また、NMRデータを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。

明細書中にRTとあるのは、LC/MS : 液体クロマトグラフィー/質量

分析でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。

(メソッド1)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm (検出範囲190–500 nm)

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド2)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm (検出範囲190–400 nm)

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド3)

カラム：Shim-pack XR-ODS (2.2  $\mu\text{m}$ , i. d. 5.0 x 3.0mm) (Shimadzu)

流速：1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm (検出範囲190–800 nm)

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3分間で10%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド4)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm (検出範囲210–500 nm)

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド5)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm (検出範囲190–500 nm)

移動相：[A]は10 mM炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]はアセトニトリル

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド6)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm (検出範囲190–400 nm)

移動相：[A]は10 mM炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]はアセトニトリル

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド7)

カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm）（Waters）

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm（検出範囲190–500 nm）

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で70%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

（メソッド8）

カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm）（Waters）

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm（検出範囲190–500 nm）

移動相：[A]は10 mM炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]はアセトニトリル

グラジエント：3.5分間で50%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

（メソッド9）

カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm）（Waters）

流速：0.6 mL/分

UV検出波長：254 nm（検出範囲190–500 nm）

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：1.5分間で25%–95%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、1.5分間、95%溶媒[B]を維持した。

（メソッド10）

カラム：ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7



$\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm) (Waters) ”

流速：0.6 mL/分

UV検出波長：254 nm (検出範囲190–500 nm)

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：1.5分間で25%–95%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、1.5分間、95%溶媒[B]を維持した。

(メソッド11)

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) CSH C18 (1.7  $\mu\text{m}$  i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：0.6 mL/分

UV検出波長：254 nm (検出範囲190–500 nm)

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

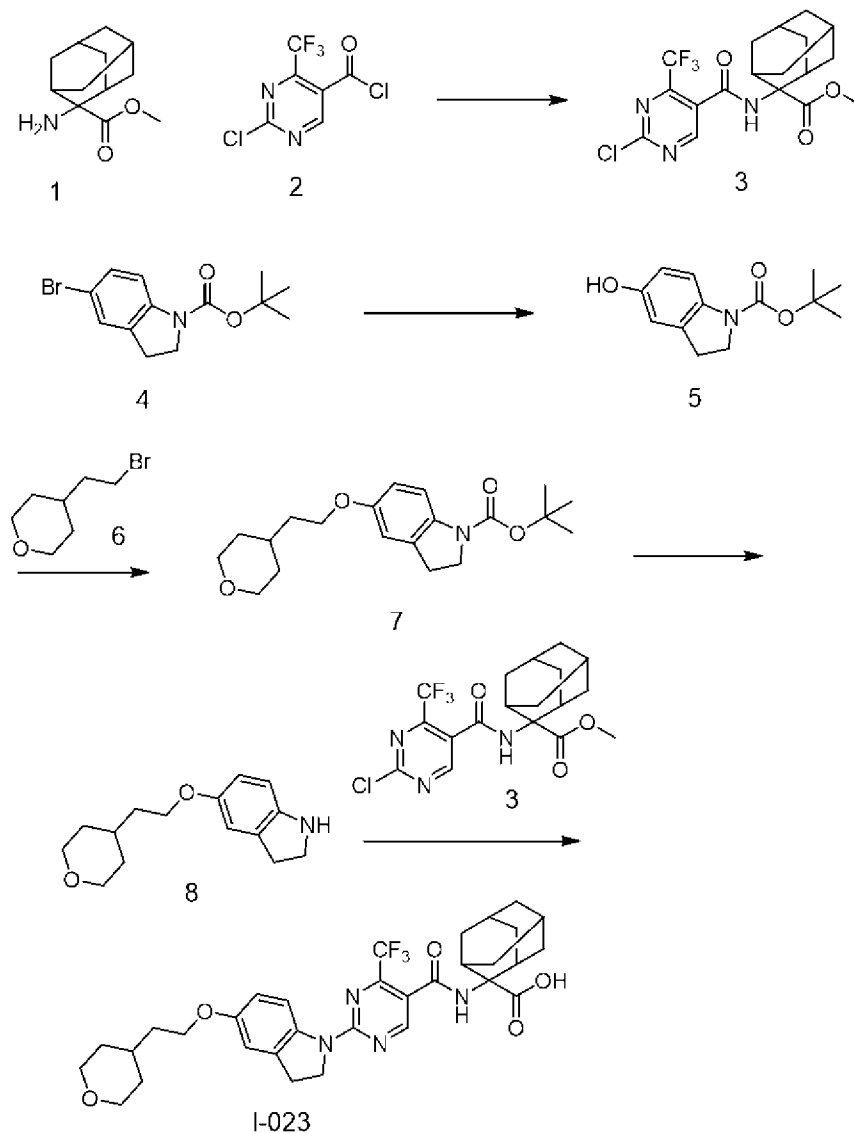
グラジエント：1.5分間で25%–95%溶媒[B]のリニアグラジエントを行った後、1.5分間、95%溶媒[B]を維持した。

なお、明細書中、MS (m/z) との記載は、質量分析で観測された値を示す。

#### [0121] 実施例1

化合物(1-023)の合成

## [化47]



## 工程 1 化合物 3 の合成

化合物 1 (910 mg、3.62 mmol) にクロロホルム (20 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.76 mL、4.34 mmol) を加え、氷冷下で化合物 2 (887 mg、3.62 mmol) を加えた。室温に昇温して 2 時間攪拌した後に、水を加えた。クロロホルムで抽出して、二層を分離した。有機層を水洗して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて固体をろ取することにより、化合物 3 (1.34 g、収率 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.75–1.82 (m, 6H), 1.87–1.97 (m, 4H), 2.15 (m, 2H),

2.60 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

[0122] 工程2 化合物5の合成

化合物4 (22.6 g、76 mmol) に1,4-ジオキサン (158 mL)、ビスピナコラートジボラン (25 g、98 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (6.2 g、7.6 mmol)、酢酸カリウム (11.1 g、114 mmol) を加えて、100℃で攪拌した。3時間後に室温まで冷却し、セライト (登録商標) でろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを加えて固体を析出させた。析出した固体をろ過して除き、ろ液を減圧濃縮した。

得られた濃縮残渣をテトラヒドロフラン (226 mL) に溶解させ、氷冷下で1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (114 mL、114 mmol) と30%過酸化水素水 (11.6 mL、114 mmol) を加えた。室温にて1時間攪拌した後に、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出して二層を分離し、有機層を水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物5 (7.7 g、収率43%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.57 (s, 9H), 3.04 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.34 (brs, 0.4H), 7.73 (brs, 0.6H).

[0123] 工程3 化合物7の合成

化合物5 (2.5 g、10.6 mmol) にジメチルホルムアミド (25 mL)、化合物6 (3.08 g、15.9 mmol)、炭酸カリウム (2.94 g、21.3 mmol) を加えて、60℃で5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。二層を分離して、有機層を水洗した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物7 (2.55 g、収率69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.60–1.82 (m, 5H), 3.05 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.40 (td,  $J = 12.0, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 3.90–4.00 (m, 6H), 6.68 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (s, 1H), 7.34 (brs, 0.4H), 7.73 (brs, 0.6H).

[0124] 工程4 化合物8の合成

化合物7 (2.55 g、7.34 mmol) にジクロロメタン (20 mL) とトリフルオロ酢酸 (10 mL、130 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。クロロホルムで抽出して二層を分離し、有機層を水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去することで粗生成物の化合物8 (1.95 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.35 (m, 2H), 1.61–1.84 (m, 5H), 2.78 (brs, 1H), 3.01 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.40 (td,  $J = 12.0, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 3.54 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 3.91–4.00 (m, 4H), 6.57–6.61 (m, 2H), 6.76 (s, 1H).

[0125] 工程5 化合物(1-023)の合成

化合物8 (107 mg、0.43 mmol) に1,4-ジオキサン (3 mL) とトリエチルアミン (0.149 mL、1.08 mmol)、化合物3 (150 mg、0.36 mmol) を加え、50°Cで2時間攪拌した。水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣にテトラヒドロフラン (2 mL)、エタノール (2 mL)、4 mol/L水酸化リチウム水溶液 (0.90 mL、3.6 mmol) を加えた。90°Cで8時間攪拌した後に、10%クエン酸水溶液を加えた。クロロホルムで抽出して、二層を分離した。有機層を水洗した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム–メタノール) により精製して、化合物(1-023) (90 mg、収率41%) を得た。

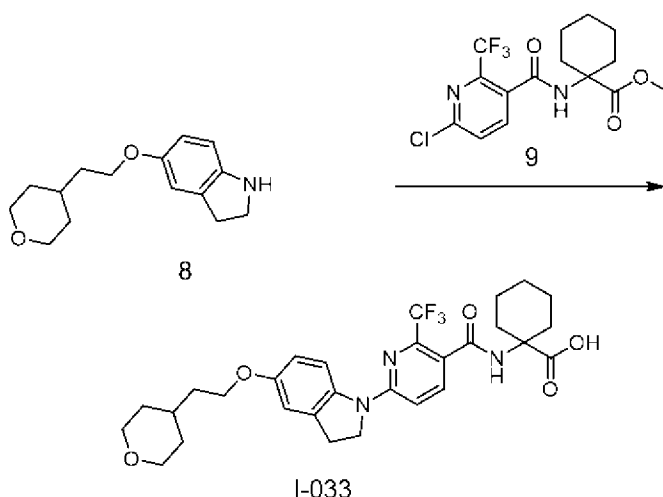
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.22 (m, 2H), 1.53–1.72 (m, 11H), 1.80 (brs, 2H),

2.03–2.16 (m, 4H), 2.54 (s, 2H), 3.19 (t, J = 8.4Hz, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 11.2, 0.8Hz, 2H), 4.00 (t, J = 6.4Hz, 2H), 4.21 (t, J = 8.4Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.8, 1.2Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.3 (s, 1H)

## [0126] 実施例 2

化合物 (I-033) の合成

[化48]



### 工程 1 化合物 (I-033) の合成

化合物 8 (41 mg、0.16 mmol) と化合物 9 と同様にして合成した化合物 9 (40 mg、0.11 mmol) を 1,4-ジオキサン (0.5 mL) に溶解し、Xantphos Pd G3 (10 mg、0.01 mmol)、炭酸カリウム (38 mg、0.27 mmol) を加えた。100°C で 3 時間攪拌した後に、水を加えた。クロロホルムで抽出して、有機層を水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣にエタノール (0.5 mL) とテトラヒドロフラン (0.5 mL) を加えて溶解し、4 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (0.27 mL) を加えて、50°C で 4 時間攪拌した。クエン酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出して、有機層を水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク

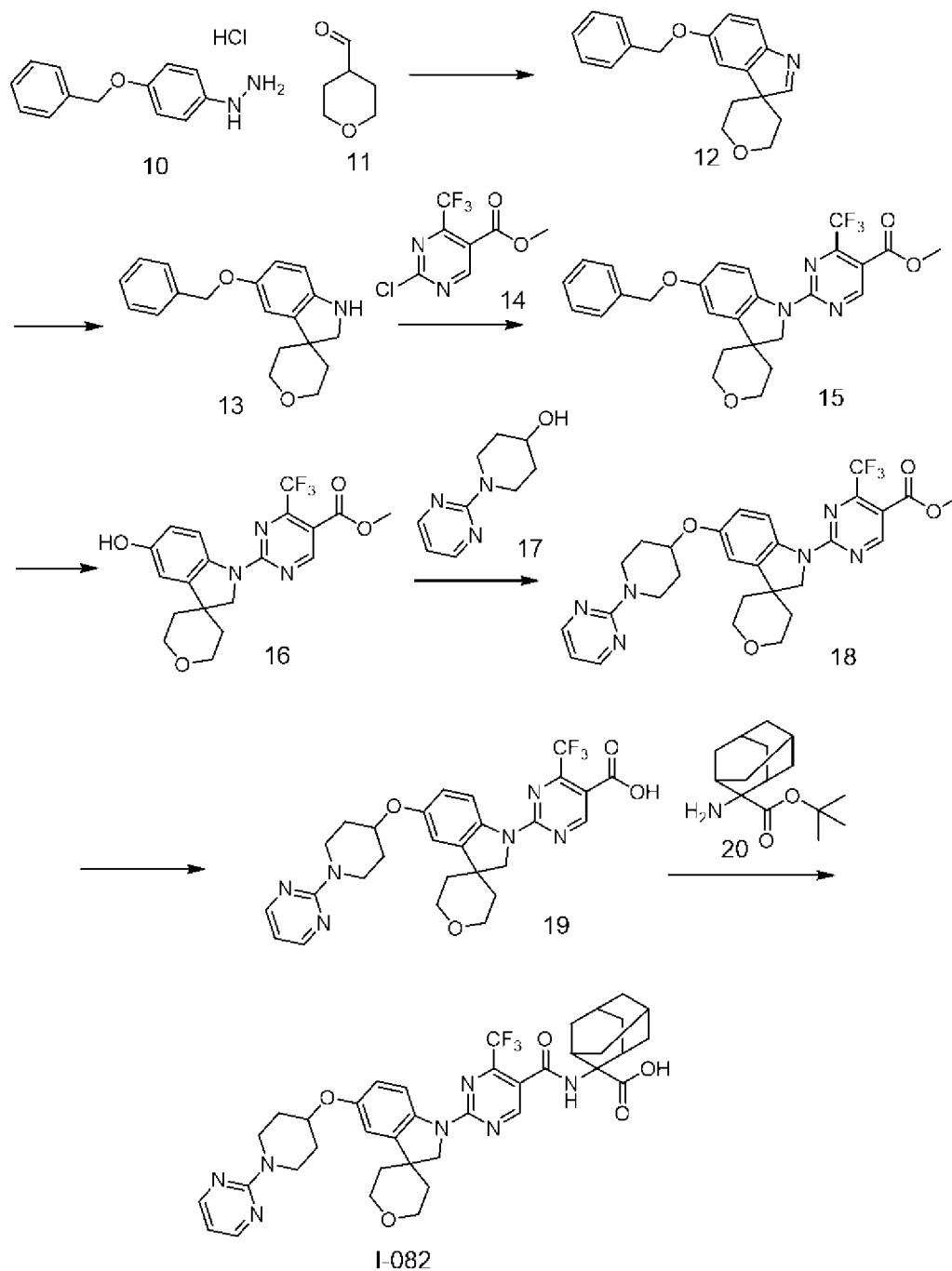
ロ口ホルム-メタノール)により精製して、化合物(1-033)(20 mg、収率33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.15-1.30 (m, 3H), 1.50-1.78 (m, 12H), 2.03-2.10 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.83 (dd,  $J=10.8, 3.2\text{Hz}$ , 2H), 3.98 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 4.06 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.77 (dd,  $J=8.8, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (s, 1H), 7.06 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.24 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (s, 1H), 12.2 (s, 1H).

### [0127] 実施例3

化合物(1-082)の合成

## [化49]



## 工程1 化合物12の合成

化合物10 (31 g、124 mmol) と化合物11 (16.9 g、148 mmol) をジクロロメタン (600 mL) に懸濁して氷冷した。トリフルオロ酢酸 (19 mL、247 mmol) を加え、30分後に45℃に昇温して3時間攪拌した。氷冷して炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和し、セラ

イト（登録商標）ろ過した。ろ液の二層を分離して有機層を水洗した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固体をろ取することで化合物12（9.04g、収率25%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.63 (m, 2H), 1.93 (ddd,  $J = 13.6, 10.0, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.97 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 294$  [M+H] $^+$ , RT=1.96 min, LC/MSメソッド1

#### [0128] 工程2 化合物13の合成

化合物12（18g、61.4mmol）をメタノール（180mL）に懸濁し、氷冷して水素化ホウ素ナトリウム（2.55g、67.5mmol）を加えた。10分後に室温に昇温して2時間攪拌した。氷冷下で塩化アンモニウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて固体をろ取することで化合物13（16.1g、収率89%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.65 (d,  $J = 13.6\text{Hz}$ , 2H), 1.94 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.96 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 6.59 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.43 (m, 2H).

LC/MS(ESI): $m/z = 296$  [M+H] $^+$ , RT=1.67 min, LC/MSメソッド1

#### [0129] 工程3 化合物15の合成

化合物13（16.1g、54.5mmol）を1,4-ジオキサン（242mL）に溶解し、トリエチルアミン（17.4mL、125mmol）と化合物14（14.4g、60mmol）を加え、50℃で3時間攪拌した。放冷して水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に酢酸



エチルーヘキサンを加えて固体をろ取することで化合物15 (25.3g、収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.58 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.13 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 8.21 (m, 1H), 9.11 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 500$  [M+H] $^+$ , RT=3.10 min, LC/MSメソッド1

#### [0130] 工程4 化合物16の合成

化合物15 (25.3g、50.7mmol) にクロロホルム (253mL) とテトラヒドロフラン (127mL) を加えて溶解させ、5wt%水酸化パラジウム (5g、1.78mmol) を加えて、系内を水素で置換し、常温常圧にて2時間攪拌した。セライト (登録商標) をろ過して、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルーヘキサンを加えて固体をろ取することで化合物16 (19.6g、収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.58 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 6.71 (dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.42 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 410$  [M+H] $^+$ , RT=2.20 min, LC/MSメソッド1

#### [0131] 工程5 化合物18の合成

化合物16 (16.1g、39.3mmol) と化合物17 (10.6g、59.0mmol)、トリフェニルホスフィン (16.5g、62.9mmol) をテトラヒドロフラン (217mL) に溶解して氷冷し、DIAD (11.47mL、59.0mmol) を滴下した。滴下後に40°Cに昇温して2時間攪拌した。室温に放冷して反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルを加えて固体をろ取することで化合物18 (20.3g、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.52-1.63 (m, 4H), 1.97-2.05 (m, 4H), 3.46-3.58 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.20-4.28 (m, 4H), 4.69 (m, 1H),

6.61 (t, J = 4.8Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.36 (d, J = 4.8Hz, 2H), 9.12 (s, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 571 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.95 min, LC/MSメソッド1

[0132] 工程6 化合物19の合成

化合物18 (20.3g、35.6mmol) にテトラヒドロフラン (203mL) とエタノール (203mL)、4mol/L水酸化リチウム水溶液 (44.5mL、178mmol) を加えた。50℃で4時間攪拌した後、室温に放冷して10%クエン酸水溶液を加えた。水を加えて析出した固体をろ取することで化合物19 (19g、収率96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.52-1.61 (m, 4H), 1.97-2.05 (m, 4H), 3.46-3.57 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 6.61 (t, J = 4.4Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.4Hz, 2H), 9.11 (s, 1H), 13.54 (s, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 557 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.44 min, LC/MSメソッド1

[0133] 工程7 化合物(1-082)の合成

化合物19 (795mg、1.43mmol) にジメチルホルムアミド (8mL)、化合物20 (431mg、1.71mmol)、HATU (706mg、1.86mmol)、およびトリエチルアミン (0.495mL、3.57mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加えて析出した固体をろ取した。得られた固体にジクロロメタン (5mL) とトリフルオロ酢酸 (5mL、65mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後に、10%クエン酸水溶液を加えて再び酸性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物(1-082) (820mg、収率78%) を得た。

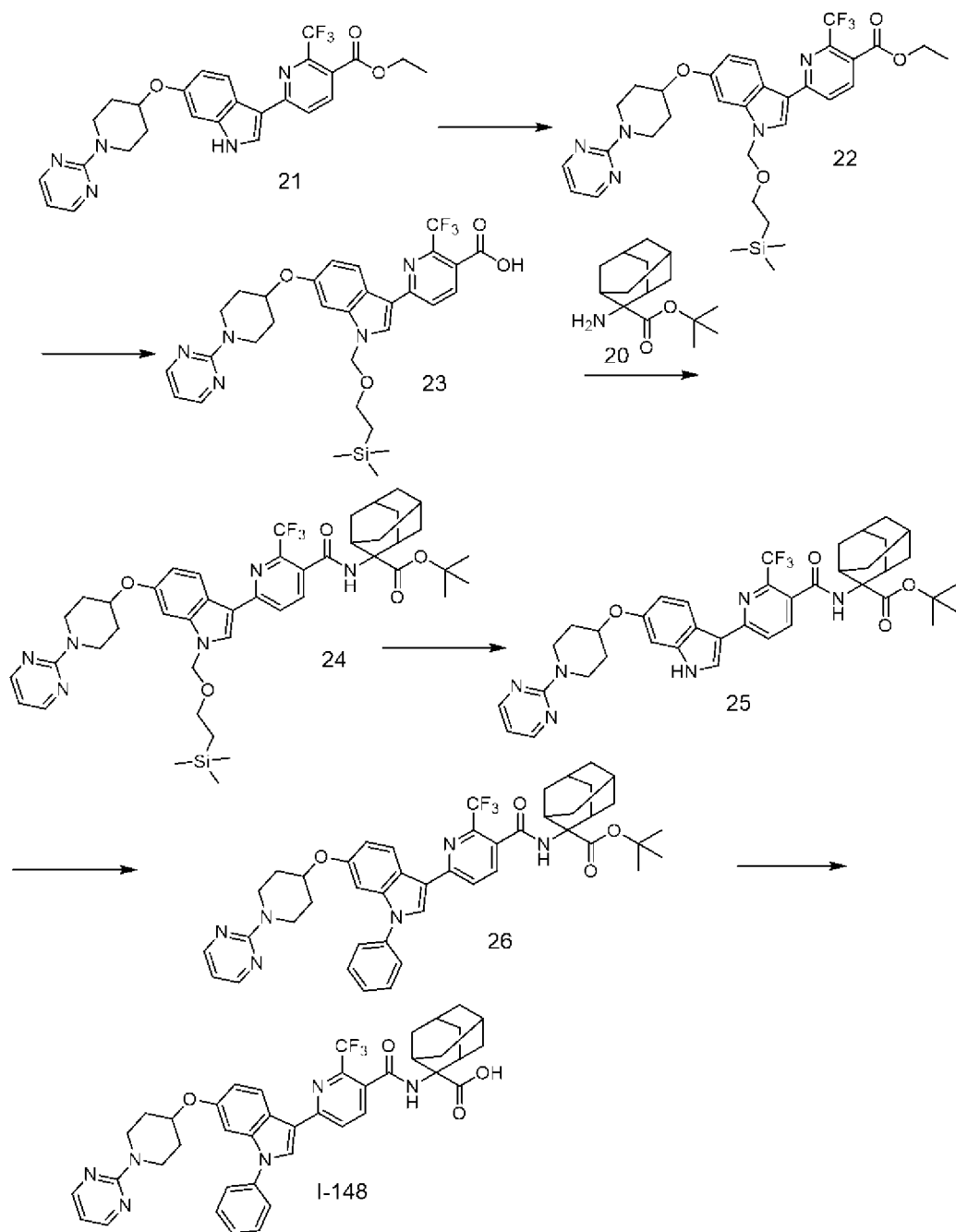
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.52-1.60 (m, 6H), 1.65-1.69 (m, 4H), 1.80 (m, 2H)

), 1.94–2.17 (m, 8H), 2.54 (brs, 2H), 3.46–3.58 (m, 4H), 3.90 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.61 (t, J = 4.4Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.4Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

[0134] 実施例4

化合物 ( 1 - 1 4 8 ) の合成

[化50]



## 工程1 化合物22の合成

化合物21 (100 mg、0.20 mmol) (合成法は実施例6参照) のジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、氷冷下60 wt %水素化ナトリウム (11 mg、0.29 mmol) と2-(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (49 mg、0.29 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した

。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製して化合物22（74 mg、収率59%）を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 642 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.182 min, LC/MSメソッド7

[0135] 工程2 化合物23の合成

化合物22（74 mg、0.12 mmol）のエタノール（0.7 mL）溶液に4 mol/L水酸化リチウム水溶液（0.28 mL、1.16 mmol）を加え、50℃で1時間40分攪拌した。10%クエン酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗生成物として化合物23（73 mg）を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 614[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.04 min, LC/MSメソッド1

[0136] 工程3 化合物24の合成

化合物23（71 mg、0.12 mmol）をジメチルホルムアミド（1.0 mL）に溶解し、化合物20（30 mg、0.12 mmol）、HATU（52 mg、0.14 mmol）およびトリエチルアミン（17 mg、0.17 mmol）を加えた。室温で17時間攪拌後、水を加え、析出した固体を濾取することにより、化合物24（93 mg、収率96%）を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 847[M+H]<sup>+</sup>, RT=2.80 min, LC/MSメソッド7

[0137] 工程4 化合物25の合成

化合物24（84 mg、0.10 mmol）のテトラヒドロフラン（0.3 mL）溶液に1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液（0.50 mL、0.50 mmol）とエチレンジアミン（89 mg、1.50 mmol）を加え、加熱還流下にて8時間攪拌を行った。10%塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製して化合物25（70 mg、収率99%）を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 717[M+H]<sup>+</sup>, RT=1.42 min, LC/MSメソッド1

## [0138] 工程5 化合物26の合成

化合物25 (460 mg、0.64 mmol) に1,4-ジオキサン (6.9 mL)、(1R,2R)-シクロヘキサン-1,2-ジアミン (22 mg、0.19 mmol)、リン酸三カリウム (272 mg、1.28 mmol)、ヨードベンゼン (236 mg、1.16 mmol) およびヨウ化銅(I) (12 mg、0.06 mmol) を加え、加熱還流下8時間攪拌を行った。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物26 (500 mg、収率98%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 793[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.71 min, LC/MSメソッド1

## [0139] 工程6 化合物(1-148)の合成

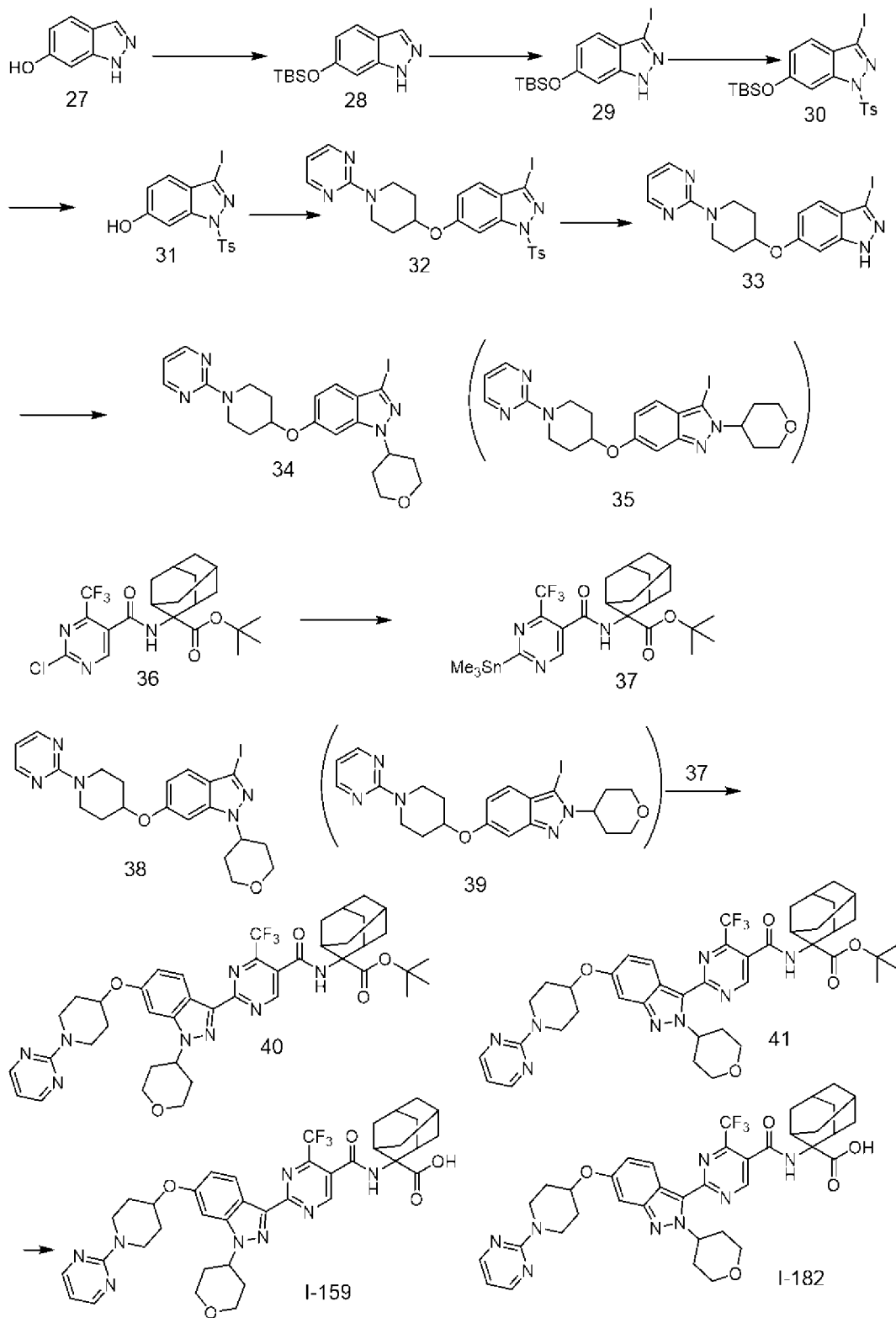
実施例10の工程8と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.66-1.71 (m, 10H), 2.00-2.13 (m, 6H), 2.59 (s, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 4.16 (ddd, J = 13.0, 6.4, 3.9 Hz, 2H), 4.66-4.72 (m, 1H), 6.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.53-8.54 (m, 3H), 12.32 (s, 1H).

## [0140] 実施例5

化合物(1-159)および化合物(1-182)の合成

[化51]



工程 1 化合物 28 の合成

化合物 27 (2.01g、15.00mmol) のジメチルホルムアミド

(20.1 mL) 溶液に、イミダゾール (1.53 g、22.50 mmol) と *tert*-ブチルジメチルシリクロリド (2.71 g、18.00 mmol) を加え、室温で40分間攪拌を行った。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物28 (3.79 g、収率100%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 249 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.66 min, LC/MSメソッド1

[0141] 工程2 化合物29の合成

化合物28 (3.73 g、15.00 mmol) のテトラヒドロフラン (74.5 mL) 溶液に、氷冷下にて *tert*-ブトキシカリウム (3.87 g、34.50 mmol) とヨウ素 (8.76 g、34.50 mmol) を加え、氷冷下で1時間攪拌を行った。20%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することで粗生成物として化合物29 (5.42 g) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 375 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.09 min, LC/MSメソッド1

[0142] 工程3 化合物30の合成

化合物29 (5.42 g、14.48 mmol) のジクロロメタン (54.2 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (2.49 g、24.61 mmol) と *p*-トルエンスルホニルクロリド (2.49 g、17.37 mmol) を加え、室温で18時間攪拌を行った。不溶物を濾別後、濾液を減圧化にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物30 (6.48 g、収率82%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 529 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.67 min, LC/MSメソッド1

[0143] 工程4 化合物31の合成

化合物30 (6.39 g、12.09 mmol) のテトラヒドロフラン (



31. 9 mL) 溶液に、氷冷下で 1 mol/L テトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液 (13.3 mL、13.3 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌を行った。0.4 mol/L 塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した後に、ヘキサン-酢酸エチルにて固化させることにより化合物 31 (2.87 g、収率 57%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 415 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.30 min, LC/MSメソッド 1

[0144] 工程 5 化合物 32 の合成

実施例 6 の工程 3 と同様に合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 576 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.03 min, LC/MSメソッド 1

[0145] 工程 6 化合物 33 の合成

化合物 32 (6.09 g、10.58 mmol) にエタノール (122 mL)、水 (146 mL) および 8 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (6.61 mL、52.90 mmol) を加え、80°C で 80 分間攪拌した。減圧化にて有機溶媒を留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムに懸濁してろ過することで化合物 33 (2.93 g、収率 66%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 422 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.21 min, LC/MSメソッド 1

[0146] 工程 7 化合物 34 および化合物 35 の合成

化合物 33 (3.45 g、8.19 mmol) にジメチルホルムアミド (34.5 mL) を加えて溶解し、炭酸セシウム (5.33 g、16.36 mmol) とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホナート (681 mg、16.36 mmol) を加え、80°C で 6 時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物 34 と化合物 35 の約 4 : 1 混合物 (4.20 g、収率 100%) を得た。

化合物 3 4

LC/MS(ESI):m/z= 506[M+H]<sup>+</sup>, RT=2.65 min, LC/MSメソッド 1

化合物 3 5

LC/MS(ESI):m/z= 506[M+H]<sup>+</sup>, RT=2.39 min, LC/MSメソッド 1

[0147] 工程 8 化合物 3 7 の合成

化合物 3 と同様にして合成した化合物 3 6 (2.00 g、4.35 mmol) をトルエン (40 mL) に懸濁し、1、1、1、2、2、2、-ヘキサメチルジスタナン (2.00 g、4.35 mmol) と Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.75 g、0.65 mmol) を加え、加熱還流下 1 時間攪拌を行った。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物 3 7 (1.74 g、収率 68%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 590 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.34 min, LC/MSメソッド 1

[0148] 工程 9 化合物 4 0 および化合物 4 1 の合成

化合物 3 8 と化合物 3 9 の約 4 : 1 混合物 (1.01 g、2.00 mmol) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、化合物 3 7 (1.74 g、2.96 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.35 g、0.30 mmol)、リチウムクロリド (0.17 g、4.00 mmol) およびヨウ化銅 (I) (38 mg、0.20 mmol) を加え、95℃で 8.5 時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 4 0 (505 mg、収率 31%) および化合物 4 1 (120 mg、収率 8%) を得た。

化合物 4 0

LC/MS(ESI):m/z= 803[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.43 min, LC/MSメソッド 1

化合物 4 1

LC/MS(ESI):m/z= 803[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.50 min, LC/MSメソッド 1

## [0149] 工程 10 化合物 (1-159) および化合物 (1-182) の合成

実施例 10 の工程 8 と同様に合成した。

化合物 (1-159)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.78-1.83 (m, 6H), 1.92-1.95 (m, 4H), 2.03-2.12 (m, 6H), 2.23 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.56 (ddd,  $J = 24.8, 12.4, 4.3$  Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 3.64 (t,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 3.79-3.85 (m, 2H), 4.14-4.21 (m, 4H), 4.70-4.76 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.51 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 9.0, 1.8$  Hz, 1H), 8.34 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 8.49 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 9.16 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

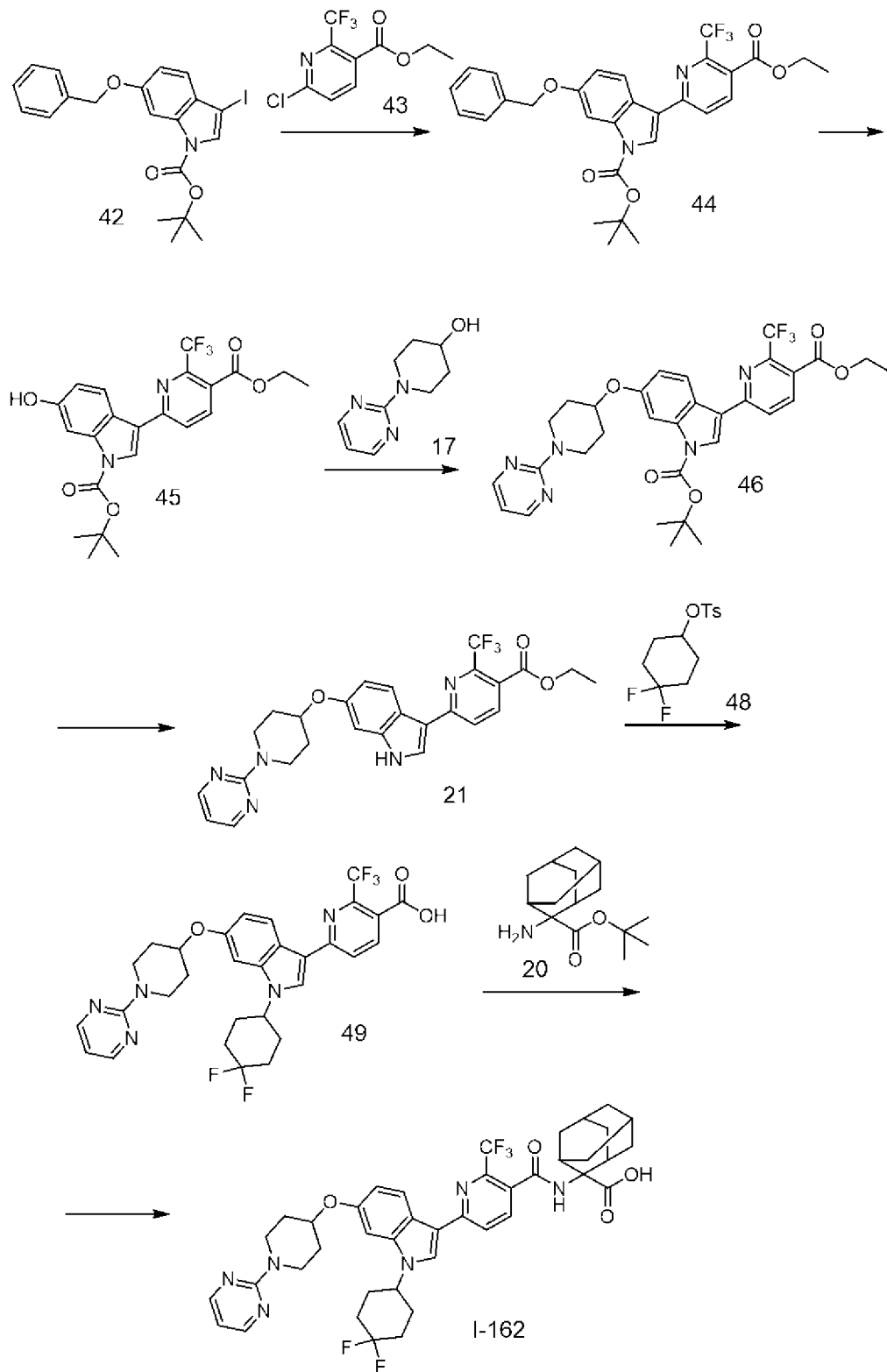
化合物 (1-182)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79-2.26 (m, 18H), 2.50 (ddd,  $J = 24.2, 11.5, 4.2$  Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 3.68-3.74 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 4H), 4.64-4.69 (m, 1H), 5.95 (tt,  $J = 11.5, 4.0$  Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.49 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 9.2, 1.9$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.32-8.33 (m, 3H), 9.15 (s, 1H), 12.12 (s, 1H).

## [0150] 実施例 6

化合物 (1-162) の合成

[化52]



工程 1 化合物 44 の合成

化合物 42 (10 g、22.3 mmol) にテトラヒドロフラン (100

mL) とトリイソプロピルボレート (4.19 g、22.3 mmol) を加えて、ドライアイス-アセトンで  $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。この溶液に 1.59 mol/L n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (19.6 mL、31.2 mmol) を滴下し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 20 分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、室温に昇温して酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣に 1,4-ジオキサン (102 mL)、化合物 43 (6.2 g、24.5 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (1.82 g、2.23 mmol) および 2.2 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (20.4 mL、44.5 mmol) を加え、 $100^{\circ}\text{C}$  で 2 時間攪拌した。放冷後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。二層を分離して有機層を水洗した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 44 (7.1 g、収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.70 (s, 9H), 4.44 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 5.17 (s, 2H), 7.10 (dd,  $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.77-7.90 (m, 2H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.47 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H).

LC/MS(ESI):  $m/z = 541[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{RT} = 3.21\text{ min}$ , LC/MSメソッド 1

#### [0151] 工程 2 化合物 45 の合成

化合物 44 (30.7 g、56.8 mmol) にテトラヒドロフラン (307 mL) と 20 wt% パラジウム炭素 (6.34 g、11.7 mmol) を加えた。系内を水素で置換して常温常圧で 2 時間攪拌した。セライト (登録商標) をろ過して、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル-ヘキサンを加えて、固体をろ取することで、化合物 45 (22.0 g、収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.71 (s, 9H), 4.44 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.94 (s, 1H), 6.93 (dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (brs,

1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.46 (d, J = 8.8Hz, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 451 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.84 min, LC/MSメソッド1

[0152] 工程3 化合物46の合成

化合物45 (3.27 g、7.26 mmol) にテトラヒドロフラン (39.2 mL) と化合物17 (1.69 g、9.44 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.48 g、9.44 mmol)、DMEAD (2.21 g、9.44 mmol) を加えた。50°Cで1時間攪拌した後に、水を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出して、有機層を水洗した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物46 (4.07 g、収率92%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (t, J = 7.2Hz, 3H), 1.72 (s, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.44 (q, J = 7.2Hz, 2H), 4.67 (m, 1H), 6.48 (t, J = 4.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.83 (brs, 1H), 7.89 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.32 (d, J = 4.8Hz, 2H), 8.49 (d, J = 8.8Hz, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 612 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.59 min, LC/MSメソッド1

[0153] 工程4 化合物21の合成

化合物46 (4.17 g、6.82 mmol) にジクロロメタン (41.7 mL) とトリフルオロ酢酸 (41.7 mL、541 mmol) を加えて、室温で1時間30分攪拌した。反応液を減圧濃縮して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。クロロホルムで抽出して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣にクロロホルムを加えて固体をろ取することで化合物47 (800 mg、収率22%) を得た。再びろ液を減圧濃縮して、得られた残渣にトルエンを加えて固体をろ取することで化合物47 (1.73 g、収率48%) を得た。さらに、ろ液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢

酸エチル)にて精製することで、化合物21(520mg、収率15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.88 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.43 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.61 (m, 1H), 6.48 (t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (dd,  $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78–7.84 (m, 2H), 8.11 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H), 8.42–8.48 (m, 2H).

LC/MS(ESI): $m/z = 512$  [M+H] $^+$ , RT=2.80 min, LC/MSメソッド1

#### [0154] 工程5 化合物49の合成

化合物21(800mg、1.56mmol)にジメチルホルムアミド(12mL)を加えて、氷冷して60wt%水素化ナトリウム(94mg、2.35mmol)と化合物48(681mg、2.35mmol)を加えた。90°Cで30分攪拌した後に、再び氷冷して、60wt%水素化ナトリウム(94mg、2.35mmol)と化合物48(681mg、2.35mmol)を加えた。90°Cで30分攪拌した後に、再び氷冷して60wt%水素化ナトリウム(94mg、2.35mmol)と化合物48(681mg、2.35mmol)を加えた。90°Cで30分攪拌した後に、再び氷冷して60wt%水素化ナトリウム(94mg、2.35mmol)と化合物48(681mg、2.35mmol)を加えて、90°Cで30分攪拌した。反応液を10%クエン酸水溶液に注いで反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム–メタノール)により精製することで、化合物49(900mg、収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71–2.24 (m, 10H), 2.35 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.54 (t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 6.96

(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.39 (t, J = 4.8Hz, 2H), 8.50 (d, J = 8.8Hz, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 602 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.71 min, LC/MSメソッド1

[0155] 工程6 化合物(1-162)の合成

実施例3の工程7と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.55-1.71 (m, 8H), 1.81 (brs, 2H), 1.98-2.25 (m, 14H), 2.58 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.68-4.78 (m, 2H), 6.62 (t, J = 4.8Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4.4Hz, 2H), 8.41-8.44 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 12.32 (s, 1H).

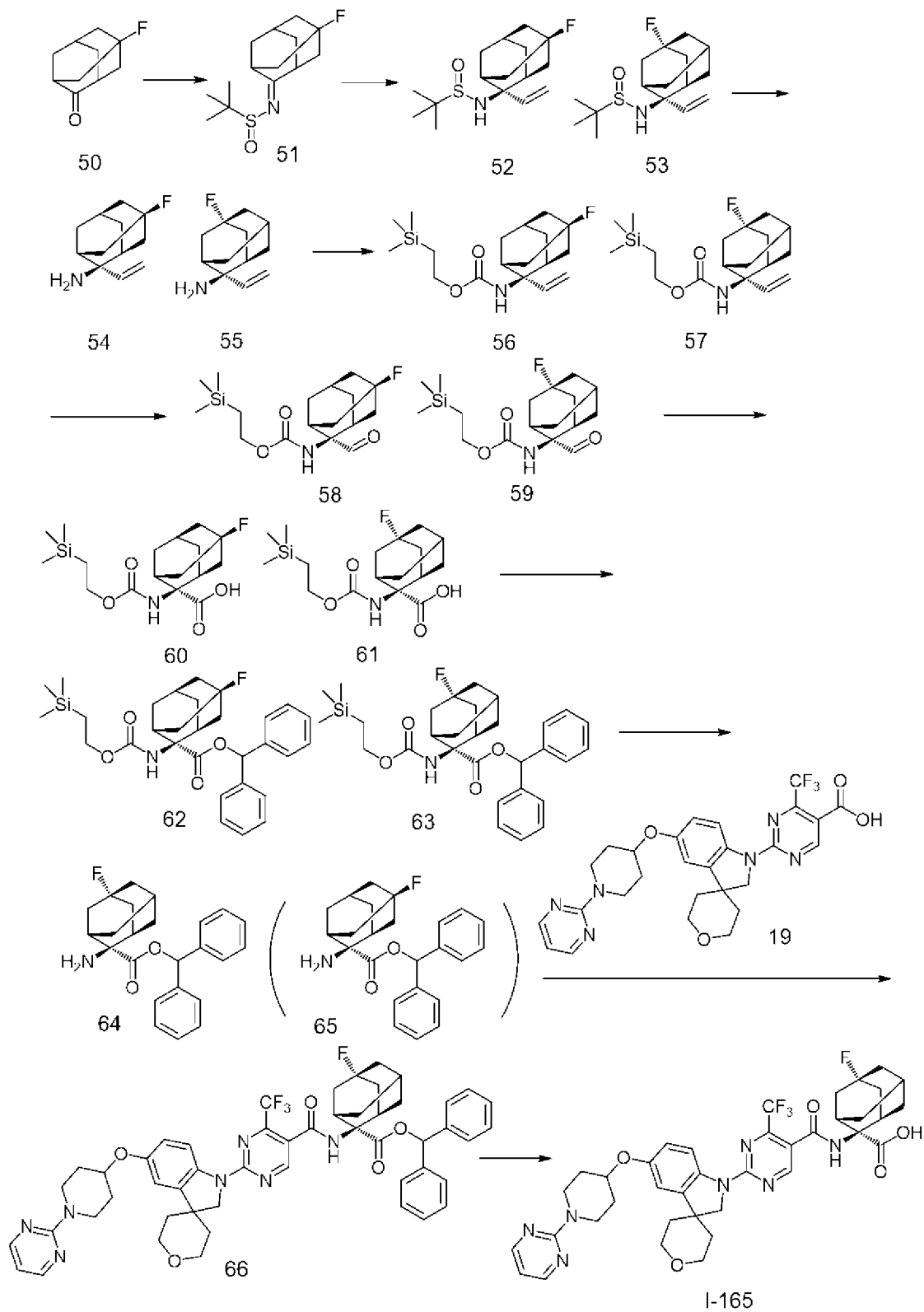
LC/MS(ESI):m/z= 779 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.06 min, LC/MSメソッド1

[0156] 実施例7

化合物(1-165)の合成



[化53]



工程1 化合物51の合成

化合物50 (49.9g、297mmol)と2-メチル-2-プロパン

スルフィンアミド (53.9 g、445 mmol) をテトラヒドロフラン (250 mL) に加えて、室温でオルトチタン酸テトラエチル (137 mL、653 mmol) を加えた。80°Cで1時間攪拌した後、アセトニトリル (1 L) に注いだ。水 (53.5 g) を加えて反応を停止した。10分攪拌した後に、無水硫酸マグネシウムを加えて、固体を濾別した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製することで、化合物51 (58.9 g、収率70%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 272 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.81 min, LC/MSメソッド2

[0157] 工程2 化合物52と化合物53の混合物の合成

化合物51 (70.3 g、241 mmol) をテトラヒドロフラン (211 mL) に溶解し、氷冷下で1mol/Lビニルマグネシウムブロミド (361 mL、361 mmol) を滴下した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。水洗して、有機層を減圧濃縮した。得られた固体にヘキサンを加えて懸濁させ、固体をろ取することで化合物52と化合物53の混合物 (46.1 g、収率64%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 300 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.01 min, LC/MSメソッド2

[0158] 工程3 化合物54と化合物55の混合物の合成

化合物52と化合物53の混合物 (70.7 g、236 mmol) に2mol/L塩化水素メタノール溶液 (354 mL、708 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて抽出した。水層に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去し、粗生成物として化合物54と化合物55の混合物 (55.2 g) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 196 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.01 min, LC/MSメソッド2

[0159] 工程4 化合物56と化合物57の混合物の合成

化合物54と化合物55の混合物 (55.2 g、223 mmol) をテトラヒドロフラン (497 mL) に溶解し、1-[2-(トリメチルシリル)]

エトキシカルボニル] ピロリジン-2, 5-ジオン (100 g、387 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌した後に、1-[2-(トリメチルシリル) エトキシカルボニル] ピロリジン-2, 5-ジオン (12.5 g、48.2 mmol) を追加した。1時間40分攪拌した後に、クエン酸水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出して、有機層を水洗した。減圧濃縮し、得られた固体にヘキサンを加えて不溶物を濾別した。ろ液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物56と化合物57の混合物 (65.0 g、収率86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.03 (s, 9H), 0.92-0.98 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.87-2.01 (m, 4H), 2.13-2.28 (m, 3H), 2.56 (brs, 2H), 4.09 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 5.20-5.31 (m, 2H), 6.10 (dd,  $J = 17.6, 2.8\text{Hz}$ , 1H).

#### [0160] 工程5 化合物58と化合物59の混合物の合成

化合物56と化合物57の混合物 (67.0 g、197 mmol) をアセトニトリル (1179 mL) に溶解し、水 (395 mL) と過ヨウ素酸ナトリウム (127 g、592 mmol)、2,6-ルチジン (63.4 g、592 mmol)、オスミウム酸カリウム・2水和物 (7.27 g、19.7 mmol) を加えた。60°Cで1時間攪拌した後に、過ヨウ素酸ナトリウム (42.2 g、197 mmol) を追加した。2時間後に氷冷し、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、有機層を10%クエン酸水溶液、3%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製することで化合物58と化合物59の混合物 (32.5 g、収率48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.03 (s, 9H), 0.92-1.00 (m, 2H), 1.56-1.98 (m, 8H), 2.09-2.28 (m, 3H), 2.63-2.69 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.81-4.89 (m, 1H), 9.60-9.74 (m, 2H).

## [0161] 工程 6 化合物 60 と化合物 61 の混合物の合成

化合物 58 と化合物 59 の混合物 (36.1 g、106 mmol) を tert-ブチルアルコール (361 mL) と水 (65 mL) に溶解し、2-メチル-2-ブテン (63.8 mL、603 mmol) を加えた。リン酸二水素カリウム (57.5 g、423 mmol) と亜塩素酸ナトリウム (76 g、846 mmol) を水 (300 mL) に溶解して、氷冷下で滴下した。氷冷下で 1 時間攪拌した後に、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出して、有機層を水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去することにより、粗生成物として化合物 60 と化合物 61 の混合物 (45 g) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 356 [M-H]<sup>-</sup>, RT=2.32 min および 2.41 min, LC/MS メソッド 2

## [0162] 工程 7 化合物 62 と化合物 63 の混合物の合成

粗生成物の化合物 60 と化合物 61 の混合物 (45 g) をテトラヒドロフラン (227 mL) とメタノール (227 mL) に溶解し、ジフェニルジアゾメタン (61.8 g、318 mmol) を加えた。室温にて 2 時間攪拌した後に、酢酸 (18.2 mL) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。フラクションを濃縮し、得られた残渣にヘキサンを加えて固化し、固体をろ取することにより化合物 62 と化合物 63 の混合物 (21.5 g、収率 39%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.03 (s, 9H), 0.73-0.94 (m, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 3H), 2.84 (brs, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.83 (brs, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 10H).

## [0163] 工程 8 化合物 64 の合成

化合物 62 と化合物 63 の混合物 (43.2 g、82 mmol) に 1 mol

1/Lテトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液 (866 mL) と酢酸 (42.4 mL) を加え、15時間加熱還流した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化アンモニウム水溶液で3回洗浄し、ついで炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。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) により精製し、低極性の化合物65と高極性の化合物64を分離することで、化合物64 (19.5 g、収率56%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.30-1.35 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 6H), 1.99-2.11 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.35 (brs, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.45 (m, 4H).

[0164] 工程9 化合物66の合成

実施例4の工程3と同様の条件にて合成した。

LC/MS(ESI): $m/z$ = 918 [M+H] $^+$ , RT=3.06 min, LCMSメソッド1

[0165] 工程10 化合物(1-165)の合成

化合物66 (66 mg、0.072 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解させ、氷冷下でアニソール (40 mg、0.37 mmol) とトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加えた。氷冷下で30分攪拌した後に、反応液を減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させて、炭酸水ナトリウム水溶液で中和した。水層にクエン酸水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製することで、化合物(1-165) (33 mg、収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.45-1.48 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 4H), 1.78-1.84 (m, 4H), 1.97-2.05 (m, 6H), 2.16-2.24 (m, 3H), 2.82 (s, 2H), 3.48-3.56 (m, 4H), 3.88-3.92 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 4H), 4.64-4.70 (m, 1H), 6.61 (t,  $J$  = 4.8Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.0Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 2.4Hz, 1

H), 8.17 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.8Hz, 2H), 8.63 (brs, 1H),  
8.71 (s, 1H), 12.67 (brs, 1H).

[0166] 実施例 8

化合物 ( 1 - 2 2 8 ) の合成



4. 42 mL) 溶液にアルゴン気流下攪拌しながら、60 wt %水素化ナトリウム (61 mg、1.53 mmol) を室温に加え、室温で10分間攪拌した。次いで、化合物48 (442 mg、1.52 mmol) を室温に加えた。100°Cで3時間攪拌した後に、化合物48 (442 mg、1.52 mmol) と60 wt %水素化ナトリウム (61 mg、1.53 mmol) を追加して、80°Cで5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物68 (252 mg、収率53%) を得た。

LC/MS(DUIS):m/z= 315 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.59min, LC/MSメソッド9

[0167] 工程2 化合物69の合成

化合物68 (50 mg、0.16 mmol) を1,4-ジオキサン (0.5 mL)、水 (0.5 mL) に溶解し、アルゴン気流下攪拌しながら、8 mol/L水酸化カリウム水溶液 (0.06 mL、0.48 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg、0.02 mmol)、5-(Di-*t*-butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1,4'-bi-1H-pyrazole (16 mg、0.03 mmol) を室温に加え、75°Cで攪拌した。2時間後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、粗生成物の化合物69 (51 mg) を得た。

LC/MS(DUIS):m/z= 253 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.04min, LC/MSメソッド9

[0168] 工程3 化合物70の合成

粗生成物の化合物69 (49 mg、0.19 mmol) のテトラヒドロフラン (0.98 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、化合物17 (70 mg、0.39 mmol)、1.9 mol/L DIAD-トルエン溶液 (145 μL、0.28 mmol)、トリフェニルホスフィン (74 mg、



0.28 mmol) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液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。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製して化合物70（47 mg、58%）を得た。

LC/MS(DUIS):m/z= 414 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.77min, LC/MSメソッド9

[0169] 工程4 化合物71の合成

実施例9の工程5と同様に合成した。

LC/MS(DUIS):m/z= 540 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.98min, LC/MSメソッド9

[0170] 工程5 化合物72の合成

実施例9の工程6と同様に合成した。

LC/MS(DUIS):m/z= 540 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.00min, LC/MSメソッド9

[0171] 工程6 化合物73の合成

実施例6の工程1と同様に合成した。

LC/MS(DUIS):m/z= 837 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.29min, LC/MSメソッド9

[0172] 工程7 化合物(1-228)の合成

実施例10の工程8と同様に合成した。

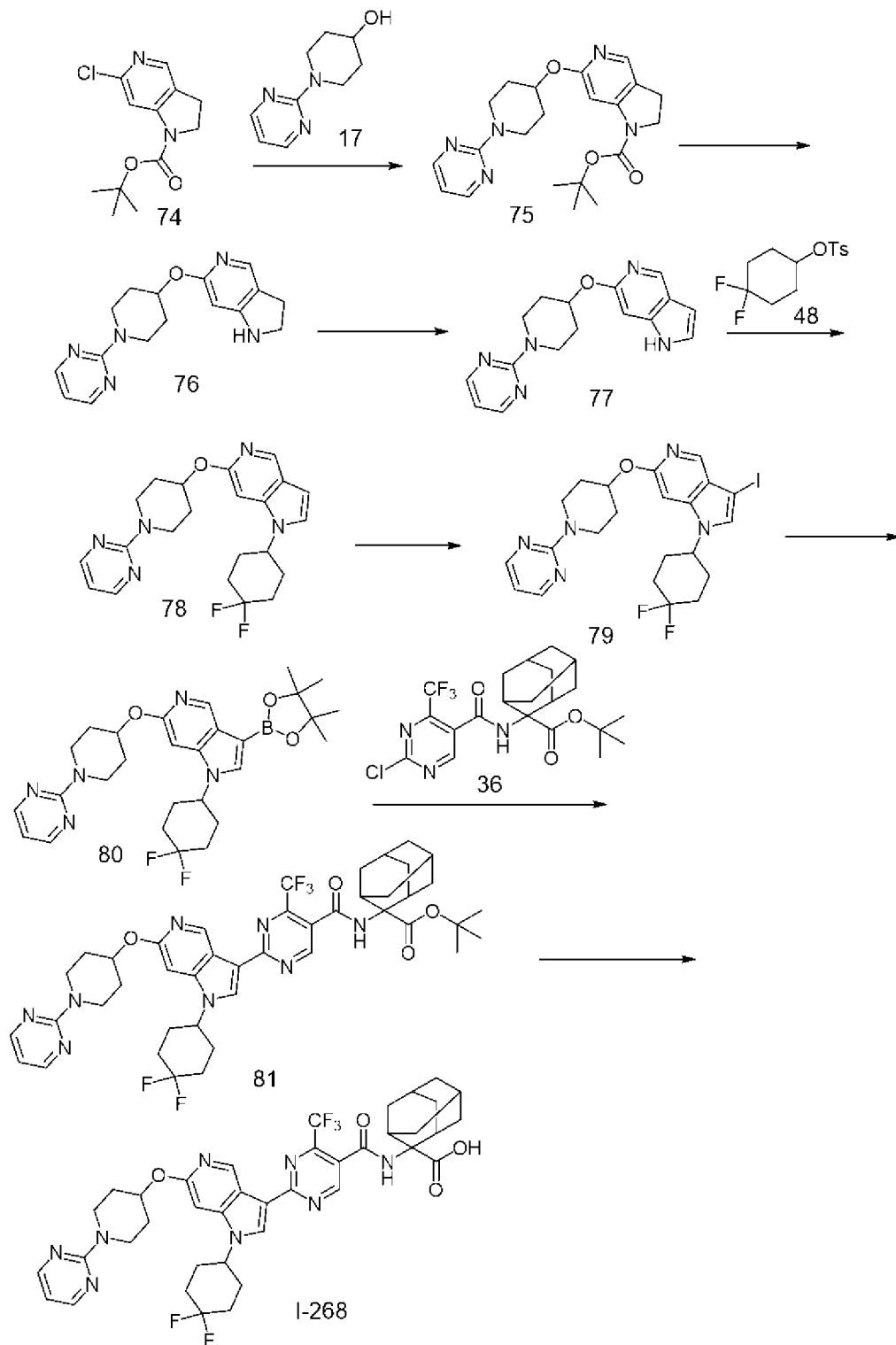
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.55-1.84 (m, 10H), 2.02-2.28 (m, 14H), 2.55-2.58 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 4.70-4.83 (m, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 6.63 (t, J = 4.8Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.6Hz, 2H), 8.61 (d, J = 8.5Hz, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.51 (brs, 1H).

LC/MS(ESI):m/z= 781 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.86min, LC/MSメソッド10

[0173] 実施例9

化合物(1-268)の合成

[化55]



## 工程 1 化合物 75 の合成

化合物 17 (760 mg、4.24 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、60 wt %水素化ナトリウム (283

mg、7.08 mmol) を室温で加え、70°Cで15分間攪拌した。次いで、化合物74 (910 mg、3.57 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (324 mg、0.354 mmol)、(R)-(+) -TolBINAP (240 mg、0.354 mmol) を室温で加え、100°Cで攪拌した。30分後に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物75 (899 mg、収率63%) を得た。

LC/MS(DUIS):m/z= 398 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.17 min, LC/MSメソッド9

[0174] 工程2 化合物76の合成

化合物75 (899 mg、2.26 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、トリフルオロ酢酸 (2 mL、26.1 mmol) を室温で加え、6時間攪拌した。反応終了後、反応溶液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。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより化合物76 (695 mg、収率100%) を得た。

LC/MS(DUIS):m/z= 298 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.35 min, LC/MSメソッド9

[0175] 工程3 化合物77の合成

化合物76 (530 mg、1.78 mmol) のトルエン (15.9 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、二酸化マンガンを (775 mg、8.91 mmol) を室温で加え、120°Cで6時間攪拌した。次いで、室温で18時間攪拌した後、アルゴン気流下攪拌しながら、二酸化マンガンを (775 mg、8.91 mmol) を室温で加え、120°Cで2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をセライト (登録商標) を用いて濾過し、酢酸エチルで洗浄し、ろ液を減圧濃縮することにより化合物77 (342 mg、収率65%) を得た。

LC/MS(DUIS):m/z= 296 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.36 min, LC/MSメソッド9

[0176] 工程4 化合物78の合成

化合物77 (370 mg、1.25 mmol) のN-メチルピロリドン (7.4 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、炭酸セシウム (1.22 g、3.74 mmol)、化合物48 (1.09 g、3.75 mmol) を室温に加え、120°Cで3時間攪拌した。次いで、炭酸セシウム (1.22 g、3.74 mmol)、化合物48 (1.09 g、3.75 mmol) を室温で追加し、120°Cで2時間攪拌した。さらに炭酸セシウム (1.22 g、3.74 mmol)、化合物48 (1.09 g、3.75 mmol) を室温で追加し、120°Cで2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物78 (520 mg、収率100%) を得た。

LC/MS(DUIS):m/z= 414 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.91 min, LC/MSメソッド9

[0177] 工程5 化合物79の合成

化合物78 (470 mg、1.14 mmol) のジメチルホルムアミド (4.7 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、N-ヨードスクシンイミド (280 mg、1.25 mmol) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液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。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物79 (180 mg、収率29%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 540 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.43 min, LC/MSメソッド10

[0178] 工程6 化合物80の合成

化合物79 (180 mg、0.33 mmol) の1,4-ジオキサン (3.6 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、トリエチルアミン (185 μL、1.33 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (195 μL

、 1.34 mmol)、X-Phos (32 mg、0.07 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (31 mg、0.03 mmol) を室温に加え、95℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物80 (111 mg、収率62%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 540 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.29 min, LC/MSメソッド10

[0179] 工程7 化合物81の合成

実施例6の工程1と同様に合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 837 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.99 min, LC/MSメソッド10

[0180] 工程8 化合物(1-268)の合成

実施例10の工程8と同様に合成した。

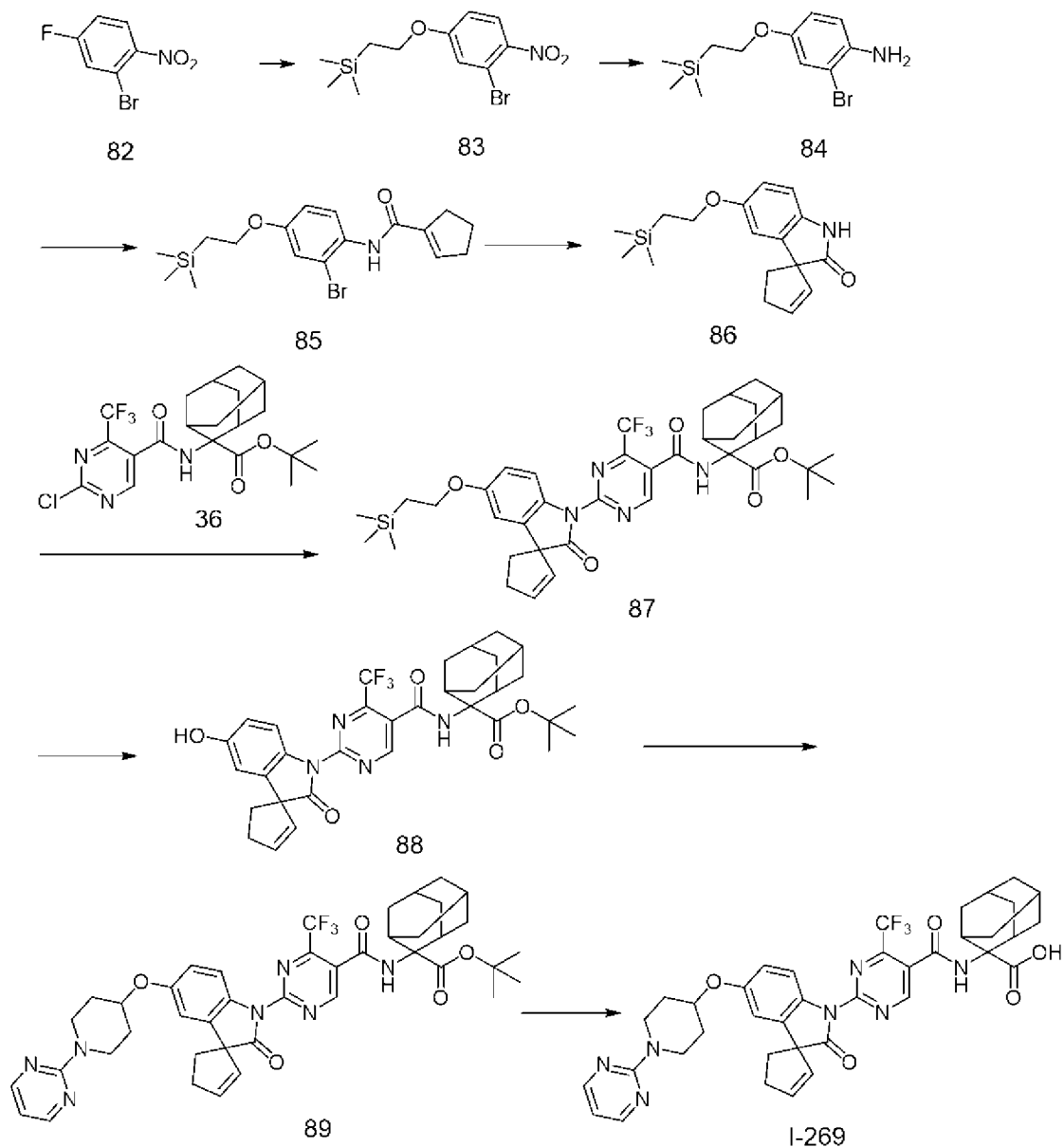
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.49-1.84 (m, 10H), 2.01-2.22 (m, 14H), 2.56-2.60 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 2H), 4.21-4.31 (m, 2H), 4.60-4.73 (m, 1H), 5.33-5.43 (m, 1H), 6.62 (t, J = 4.8Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.41 (brs, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 12.51(brs, 1H).

LC/MS(DUIS):m/z= 781 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.56 min, LC/MSメソッド9

[0181] 実施例10

化合物(1-269)の合成

## [化56]



## 工程1 化合物83の合成

2-(トリメチルシリル)エタン-1-オール (1.08 g、9.10 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下、60 wt % 水素化ナトリウム (218 mg、5.46 mmol) を加えた。5分後に、化合物82 (1.00 g、4.55 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。水を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合

物 83 (1.45 g、収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.10 (s, 9H), 1.16 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.14 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.88 (dd,  $J = 9.2, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H).

[0182] 工程 2 化合物 84 の合成

化合物 83 (500 mg、1.57 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、水 (1 mL)、塩化アンモニウム (336 mg、6.28 mmol)、鉄 (438 mg、7.85 mmol) を加え、90°C で 3 時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチル (30 mL) で希釈して、不溶物をセライト (登録商標) を用いてろ去した。ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 84 (303 mg、収率 67%) を得た。

LC/MS(ESI):  $m/z = 288$  [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.83 min, LC/MS メソッド 1

[0183] 工程 3 化合物 85 の合成

化合物 84 (1.93 g、6.70 mmol) をジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、シクロペンター-1-エン-1-カルボン酸 (1.08 g、1.44 mmol)、トリエチルアミン (3.39 g、33.5 mmol)、HATU (3.80 g、10.1 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、水洗した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 85 (816 mg、収率 32%) を得た。

LC/MS(ESI):  $m/z = 382$  [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.08 min, LC/MS メソッド 1

[0184] 工程 4 化合物 86 の合成

化合物 85 (816 mg、2.13 mmol) をジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.08 g、10.6 mmol)、

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (156 mg, 0.213 mmol) を加え、 $80^\circ\text{C}$  で2時間攪拌した。反応液を放冷後に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物86 (467 mg, 収率73%) を得た。

LC/MS(ESI): $m/z=302$  [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.50 min, LC/MSメソッド1

[0185] 工程5 化合物87の合成

化合物86 (218 mg, 0.723 mmol) を1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、化合物36 (399 mg, 0.868 mmol)、炭酸セシウム (707 mg, 2.17 mmol)、Xantphos Pd G2 (129 mg, 0.145 mmol) を加え、窒素雰囲気下、 $100^\circ\text{C}$  で1時間攪拌した。放冷後、酢酸エチル (10 mL) で希釈して不溶物をろ去した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物87 (404 mg, 収率77%) を得た。

LC/MS(ESI): $m/z=725$  [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.54 min, LC/MSメソッド1

[0186] 工程6 化合物88の合成

化合物87 (404 mg, 0.557 mmol) に1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液 (10 mL, 10 mmol) を加え、 $80^\circ\text{C}$  で1時間攪拌した。放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド (8 mL) に溶解し、トリエチルアミン (169 mg, 1.67 mmol)、HATU (318 mg, 0.835 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。メタノール (20 mL)、炭酸カリウム (231 mg, 1.67 mmol) を加えて、室温で30分攪拌した後に、反応液に水を加えた。酢酸エチルで抽出して、有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して



化合物 88 (203 mg、収率 58%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 625 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.77 min, LC/MSメソッド 1

[0187] 工程 7 化合物 89 の合成

実施例 3 の工程 5 と同様の条件にて合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 786 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.11 min, LC/MSメソッド 1

[0188] 工程 8 化合物 (1-269) の合成

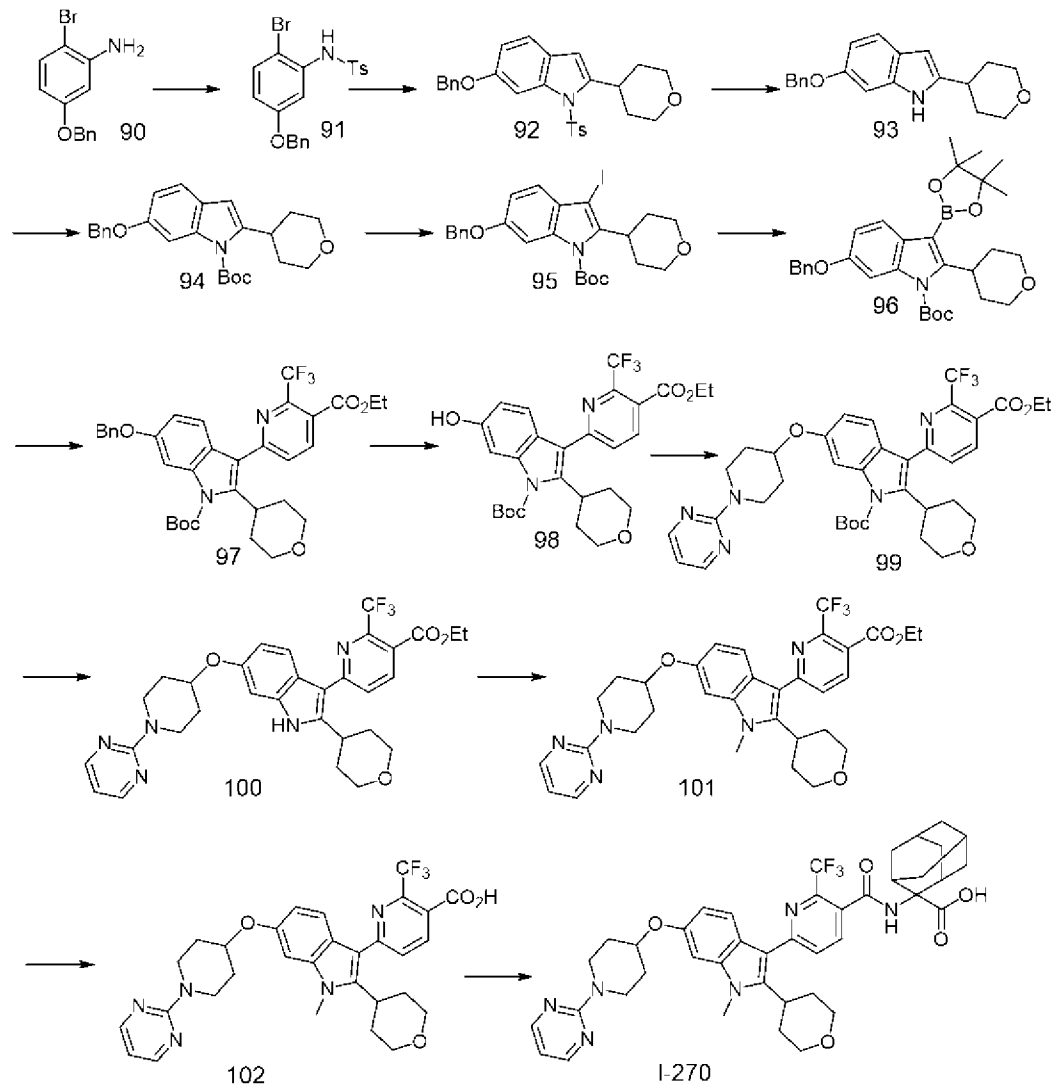
化合物 89 (50 mg、0.064 mmol) をトリフルオロ酢酸 (4 mL) に溶解させ、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、ジクロロメタンに溶解して、飽和重曹水で中和した。反応液にクエン酸水溶液を加えて再び酸性にして、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物 (1-269) (30 mg、収率 65%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.77-2.05 (m, 15H), 2.19-2.27 (m, 3H), 2.61-2.67 (m, 3H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 1H), 5.53-5.56 (m, 1H), 6.24-6.27 (m, 1H), 6.49 (t, J = 5.2Hz, 1H), 6.55 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.32 (d, J = 4.8Hz, 2H), 9.12 (s, 1H).

[0189] 実施例 11

化合物 (1-270) の合成

## [化57]



## 工程1 化合物91の合成

化合物90 (1.64 g、5.60 mmol) をジクロロメタン (16.4 mL) に溶解し、氷冷下ピリジン (1.33 g、16.80 mmol) とパラトルエンスルホニルクロリド (2.14 g、11.20 mmol) を加えた。室温で1.5時間攪拌した後、トリエチルアミン (1.70 g、16.80 mmol) と1-メチルピペラジン (1.12 g、11.20 mmol) を加え、30分間攪拌した。氷冷下で濃塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物91 (2.08 g、収率86%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 432 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.76 min, LC/MSメソッド1

[0190] 工程2 化合物92の合成

化合物91 (0.45 g, 1.04 mmol) をジメチルホルムアミド (2.89 mL) に溶解し、4-エチニルテトラヒドロ-2H-ピラン (0.17 g, 1.56 mmol)、ヨウ化銅(I) (39 mg, 0.21 mmol)、トリエチルアミン (2.11 g, 20.82 mmol) およびPdCl<sub>2</sub>(dppf) (76 mg, 0.10 mmol) を加え、100°Cで8時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物92 (0.35 g, 収率73%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 462 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.99 min, LC/MSメソッド1

[0191] 工程3 化合物93の合成

化合物92 (200 mg, 0.43 mmol) のテトラヒドロフラン (0.4 mL) 溶液に1 mol/Lテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液 (8.67 mL, 8.67 mmol) を加え、加熱還流下にて17時間攪拌を行った。1 mol/L塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物93 (130 mg, 収率98%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 308 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.35 min, LC/MSメソッド1

[0192] 工程4 化合物94の合成

化合物93 (130 mg, 0.42 mmol) のテトラヒドロフラン (1.3 mL) 溶液にBoc<sub>2</sub>O (220 mg, 1.01 mmol)、DMAP (5.2 mg, 0.04 mmol) を加え、室温で21時間攪拌を行った。反応液を減圧下にて濃縮後、得られ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) により精製して化合物94 (160 mg, 収率93%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 408[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.18 min, LC/MSメソッド1

[0193] 工程5 化合物95の合成

ヨウ素 (62 mg、0.25 mmol) をジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、氷冷下にてピリジン (39 mg、0.49 mmol) とヨードベンゼンビス(トリフルオロアセテート (106 mg、0.25 mmol)) を加え、室温で15分間攪拌した。この溶液へ、化合物94 (100 mg、0.25 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を氷冷下にて加え、室温で30分間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物95 (115 mg、収率88%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63-1.65 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 2.70 (ddd, J = 25.3, 11.8, 4.1 Hz, 2H), 3.53 (td, J = 11.8, 1.7 Hz, 2H), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.11 (dd, J = 11.8, 4.1 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.99 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

[0194] 工程6 化合物96の合成

化合物95 (113 mg、0.21 mmol) を1,4-ジオキサン (2.3 mL) に溶解し、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (163 mg、1.27 mmol)、X-Phos (30 mg、0.06 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (39 mg、0.04 mmol) およびトリエチルアミン (129 mg、1.27 mmol) を加え、95℃で2.5時間攪拌した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物96 (110 mg、収率97%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 (s, 12H), 1.67 (s, 9H), 1.73 (d, J = 12.0 Hz,

2H), 2.42 (ddd,  $J = 24.8, 12.0, 4.1$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $J = 10.9$  Hz, 2H), 3.72–3.77 (m, 1H), 4.07 (dd,  $J = 10.9, 4.1$  Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.92 (dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 1H), 7.29–7.39 (m, 3H), 7.45 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H).

[0195] 工程 7 化合物 97 の合成

化合物 96 (108 mg、0.20 mmol) を 1,4-ジオキサン (1.4 mL) に溶解し、化合物 43 (57 mg、0.22 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (17 mg、0.02 mmol)、水 (0.3 mL) および炭酸セシウム (132 mg、0.41 mmol) を加え、加熱還流下にて 1 時間攪拌した。放冷後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル) により精製して化合物 97 (92 mg、収率 73%) を得た。

LC/MS(ESI): $m/z = 625[M+H]^+$ , RT=3.45 min, LC/MSメソッド 1

[0196] 工程 8 化合物 98 の合成

化合物 97 (90 mg、0.14 mmol) にテトラヒドロフラン (0.63 mL)、エタノール (0.63 mL) および 20 wt%パラジウム炭素 (18 mg、0.17 mmol) を加えた。水素雰囲気下、常温常圧で 2.5 時間攪拌した。セライト (登録商標) をろ過後、ろ液を減圧濃縮し、粗生成物として化合物 98 (100 mg) を得た。

LC/MS(ESI): $m/z = 535[M+H]^+$ , RT=2.72 min, LC/MSメソッド 1

[0197] 工程 9 化合物 99 の合成

実施例 6 の工程 3 と同様に合成した。

LC/MS(ESI): $m/z = 696[M+H]^+$ , RT=3.08 min, LC/MSメソッド 1

[0198] 工程 10 化合物 100 の合成

実施例 6 の工程 4 と同様に合成した。

LC/MS(ESI): $m/z = 596[M+H]^+$ , RT=2.61 min, LC/MSメソッド 1

[0199] 工程 11 化合物 101 の合成

化合物100 (34 mg、0.06 mmol) のジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に、氷冷下60 wt %水素化ナトリウム (3.4 mg、0.09 mmol) とヨウ化メチル (16 mg、0.11 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。氷水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物101 (26 mg、収率75%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 610[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.04 min, LC/MSメソッド1

[0200] 工程12 化合物102の合成

実施例4の工程2と同様に合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 582[M+H]<sup>+</sup>, RT=2.25 min, LC/MSメソッド1

[0201] 工程13 化合物(1-270)の合成

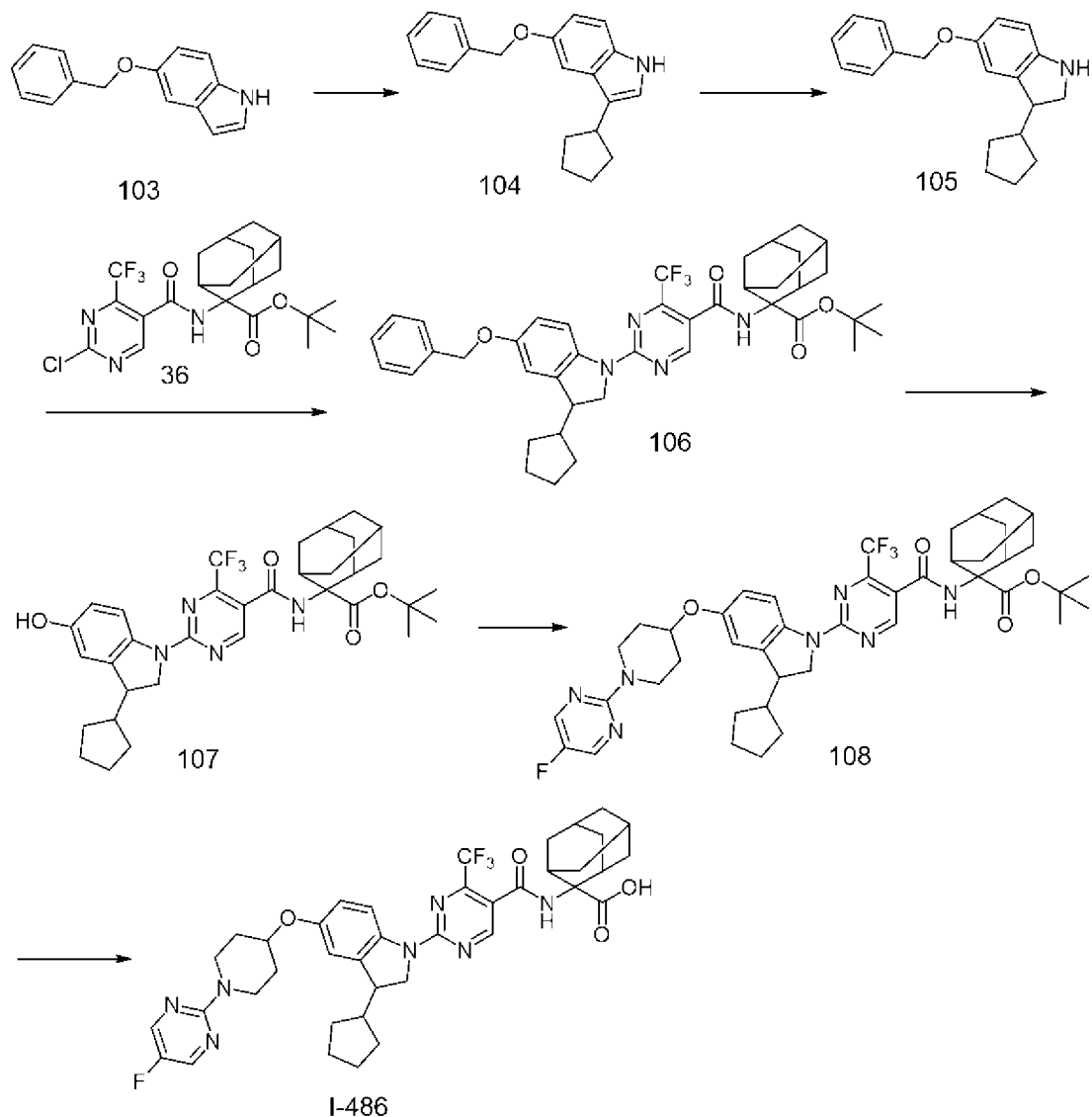
実施例6の工程6と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.78-2.32 (m, 20H), 2.70 (s, 2H), 3.48 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.73 (ddd, J = 13.2, 8.3, 4.1 Hz, 2H), 3.91-3.94 (m, 4H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.19 (dq, J = 13.2, 4.1 Hz, 2H), 4.59-4.65 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.49 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 6.90-6.91 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 12.12 (s, 1H).

[0202] 実施例12

化合物(1-486)の合成

[化58]



### 工程1 化合物104の合成

トリエチルシラン (1.7 mL、10.75 mmol) とトリクロロ酢酸 (1.1 g、6.72 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液を70℃で攪拌し、この溶液に化合物103 (1 g、4.48 mmol) とシクロペンタノン (414 mg、4.93 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液を滴下した。滴下した後に70℃で40分間攪拌した。室温まで冷却して10%炭酸ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物

104 (600 mg、収率46%)を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 292 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.98 min, LC/MSメソッド1

[0203] 工程2 化合物105の合成

化合物104 (570 mg、1.96 mmol) を酢酸 (2 mL) に溶解し、氷冷下で水素化シアノホウ素ナトリウム (246 mg、3.91 mmol) を加えた。室温で50分攪拌した後に、炭酸カリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物105 (340 mg、収率59%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 294 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.74 min, LC/MSメソッド1

[0204] 工程3 化合物106の合成

化合物36 (266 mg、0.58 mmol)、ジイソプロピルアミン (0.2 mL、1.16 mmol)、化合物105 (170 mg、0.58 mmol) を1,4-ジオキサン (2.55 mL) に溶解し、90°Cで1時間攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアミノカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物106 (330 mg、収率80%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 717 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.96 min, LC/MSメソッド7

[0205] 工程4 化合物107の合成

実施例3の工程4と同様の条件にて合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 627 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.42 min, LC/MSメソッド1

[0206] 工程5 化合物108の合成

実施例3の工程5と同様の条件にて合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 806 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.12 min, LC/MSメソッド7

[0207] 工程6 化合物(1-486)の合成

実施例10の工程8と同様に合成した。



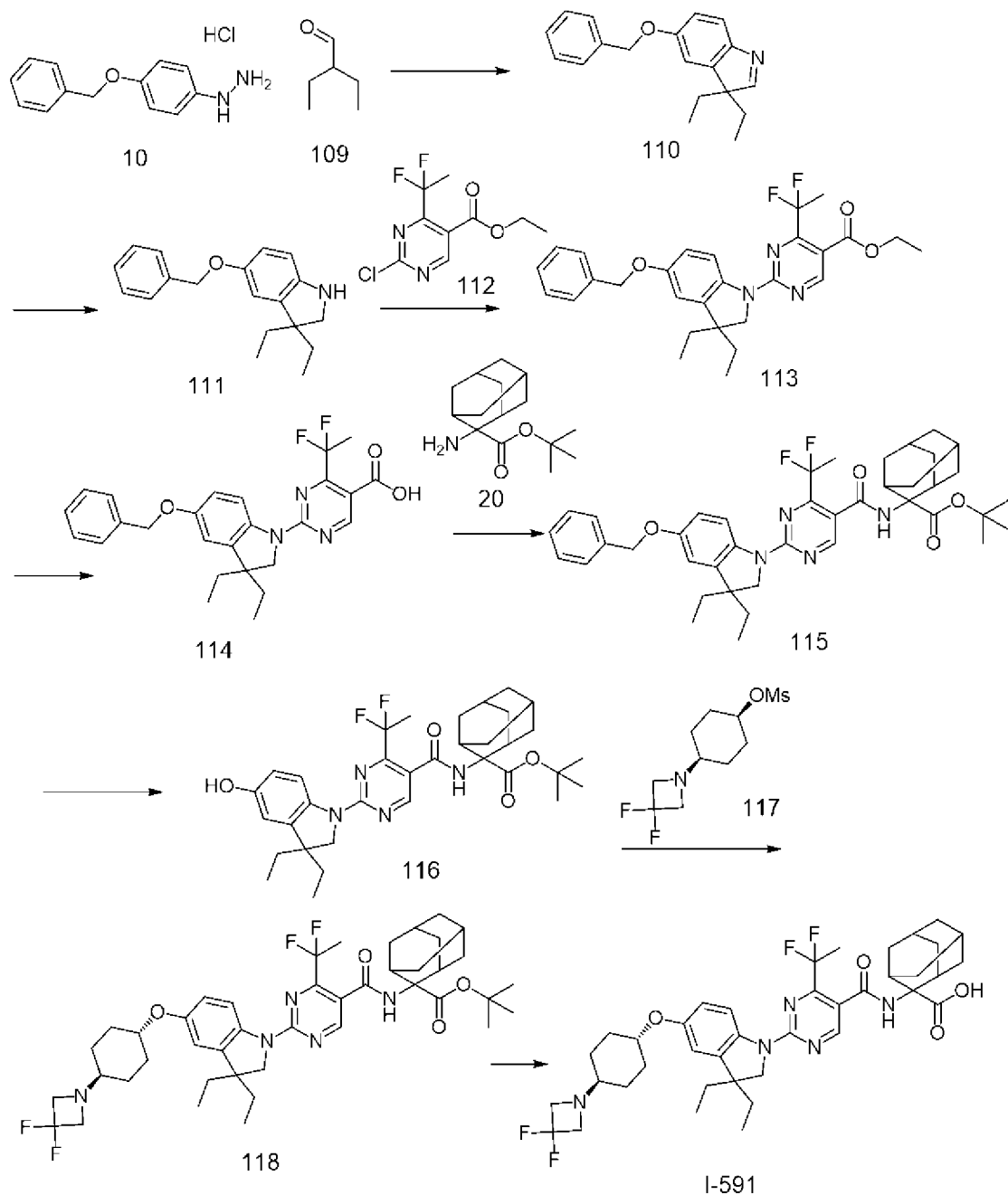
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23–1.72 (m, 5H), 1.81 (dd,  $J = 14.9, 7.5$  Hz, 9H), 1.95–1.99 (m, 8H), 2.15–2.21 (m, 3H), 2.68 (s, 2H), 3.38–3.41 (m, 1H), 3.66–3.68 (m, 2H), 4.09–4.14 (m, 3H), 4.28 (t,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.50–4.53 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.86–6.92 (m, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.34 (s, 1H).

LC/MS(ESI): $m/z = 750$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , RT=3.56 min, LC/MSメソッド1

[0208] 実施例13

化合物(1-591)の合成

## [化59]



## 工程1 化合物110の合成

化合物10 (42 g、166 mmol) と化合物109 (16.6 g、166 mmol) をジクロロメタン (250 mL) に懸濁して氷冷した。トリフルオロ酢酸 (25.6 mL、332 mmol) を加え、45℃に昇温して5時間攪拌した。氷冷して炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）にて精製することで化合物110（8.9g、収率19%）を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 280 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.59 min, LC/MSメソッド1

[0209] 工程2 化合物111の合成

実施例3の工程2と同様の条件にて合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 282 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.57 min, LC/MSメソッド1

[0210] 工程3 化合物113の合成

実施例3の工程3と同様の条件にて合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 496 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.60 min, LC/MSメソッド1

[0211] 工程4 化合物114の合成

実施例3の工程6と同様の条件にて合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 468 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.14 min, LC/MSメソッド1

[0212] 工程5 化合物115の合成

化合物114（570mg、1.22mmol）と化合物20（429mg、1.71mmol）をジメチルホルムアミド（8.6mL）に溶解し、HATU（788mg、2.07mmol）とトリエチルアミン（0.39mL、2.8mmol）を加えた。室温で15時間攪拌した後に、水を加えた。析出した固体をろ取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製することで化合物115（740mg、収率87%）を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 701 [M+H]<sup>+</sup>, RT=3.88 min, LC/MSメソッド1

[0213] 工程6 化合物116の合成

実施例3の工程4と同様の条件にて合成した。

LC/MS(ESI):m/z= 611 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.42 min, LC/MSメソッド7

[0214] 工程7 化合物118の合成

化合物116（70mg、0.115mmol）をジメチルホルムアミド（1.05mL）に溶解した。炭酸セシウム（45mg、0.14mmol）

)と化合物117(31mg、0.11mmol)を加え、90℃で1時間攪拌した。同じ量の炭酸セシウムと化合物117を30分毎に4回追加した。原料の消失を確認し、水を加えて反応を停止した。酢酸エチルで抽出して、有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をアミノカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製することで、化合物118(63mg、収率70%)を得た。LC/MS(ESI):m/z=784[M+H]<sup>+</sup>, RT=3.17min, LC/MSメソッド1

#### [0215] 工程8 化合物(1-591)の合成

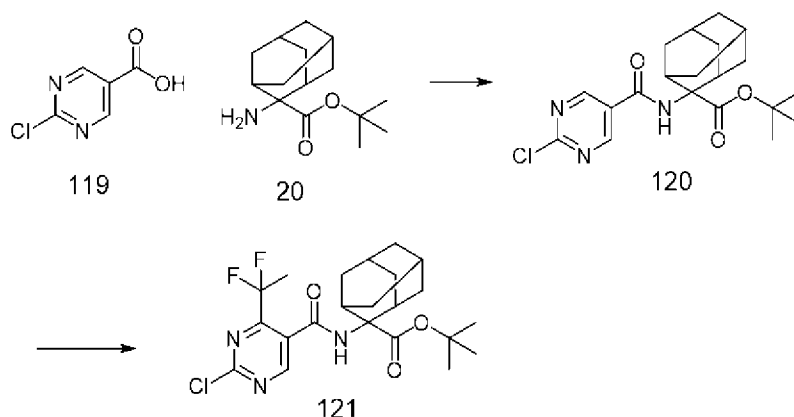
実施例10の工程8と同様の条件にて合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.70(t, J=7.3Hz, 6H), 1.12-1.24(m, 2H), 1.29-1.39(m, 2H), 1.53-1.78(m, 14H), 1.98-2.24(m, 10H), 2.50-2.55(m, 2H), 3.54(t, J=12.4Hz, 4H), 3.95(s, 2H), 4.26-4.29(m, 1H), 6.81-6.83(m, 2H), 8.16(d, J=8.8Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 8.47(s, 1H), 12.27(br s, 1H).

#### [0216] 実施例14

化合物(1-594)の合成

[化60]



#### 工程1 化合物120の合成

化合物119(3g、18.9mmol)をジクロロメタン(30mL)に溶解させ、氷冷下でオキサリルクロリド(1.8mL、20.8mmol)とジメチルホルムアミド(0.15mL、1.9mmol)を加えた。室

温で1時間攪拌した後に、反応液を減圧濃縮した。

得られた残渣をジクロロメタン（5 mL）に溶解させ、化合物20（4.76 g、18.9 mmol）とトリエチルアミン（5.3 mL、37.8 mmol）のジクロロメタン（30 mL）溶液に、氷冷下で滴下した。1時間後に水を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルとジイソプロピルエーテルを加えて懸濁した。固体をろ取することで化合物120（7.0 g、収率94%）を得た。

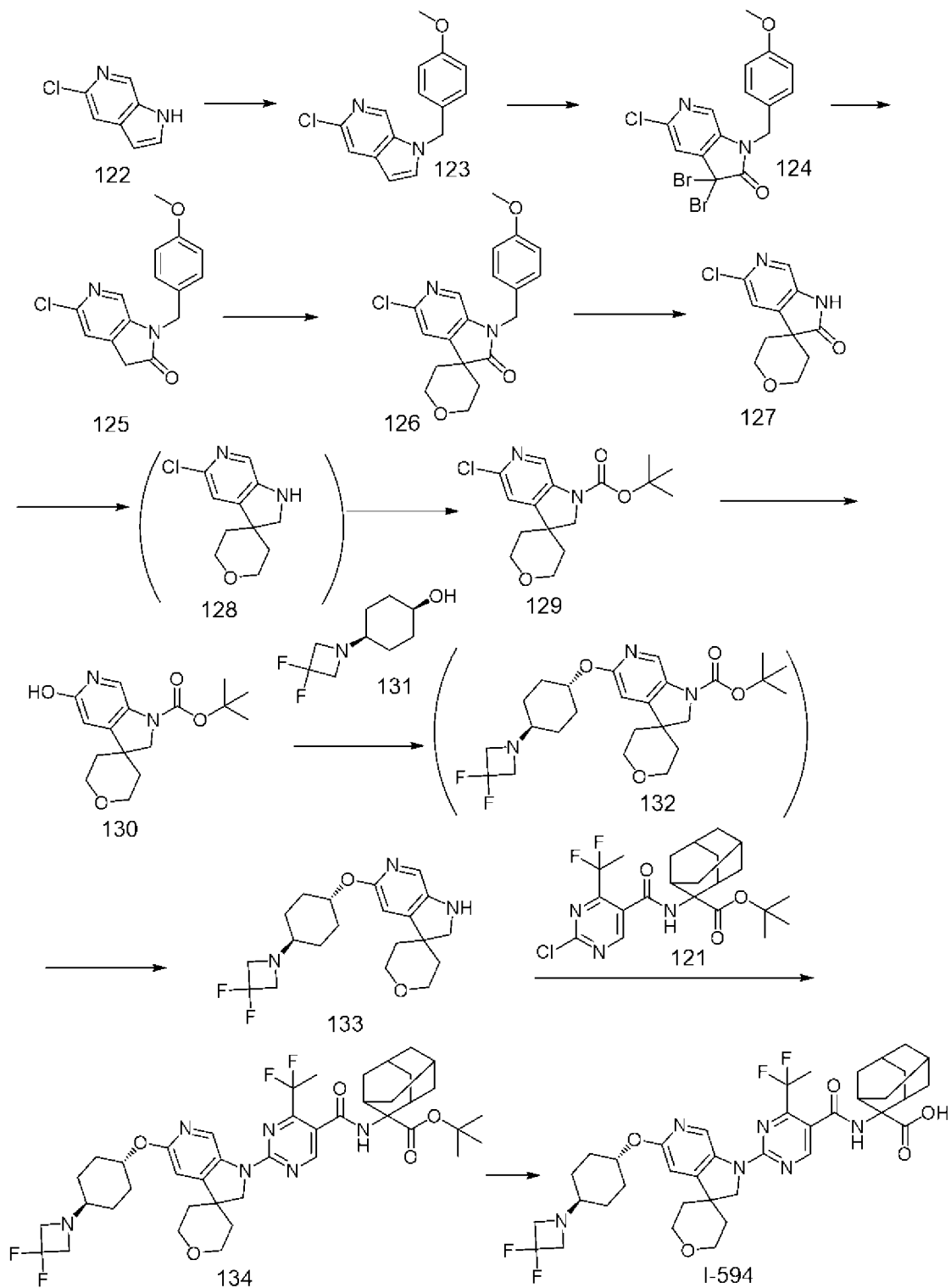
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.46 (s, 9H), 1.73–1.82 (m, 6H), 1.86–1.99 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 8.95 (s, 2H).

#### [0217] 工程2 化合物121の合成

化合物120（3.8 g、9.7 mmol）にアセトニトリル（30 mL）と水（15 mL）を加えて懸濁し、2,2-ジフルオロプロピオン酸（2.1 g、19.4 mmol）、硝酸銀（4.9 g、29.1 mmol）、過硫酸アンモニウム（8.8 g、38.8 mmol）を加えた。80°Cに昇温して1時間攪拌した。氷冷してチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した。セライト（登録商標）ろ過して、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られ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）により精製することで化合物121（670 mg、収率15%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1.42 (s, 9H), 1.56 (m, 2H), 1.65–1.79 (m, 4H), 1.99 (t,  $J = 19.2\text{Hz}$ , 3H), 2.05 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.74 (s, 1H).

[化61]



工程1 化合物123の合成

化合物122 (51.5g、337mmol) をジメチルホルムアミド (386mL) に溶解し、炭酸セシウム (165g、506mmol)、4-

メトキシベンジルクロリド (53.4 g、341 mmol) を加えた。室温で45分攪拌した後に、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にヘキサンと酢酸エチルを加えて固化し、ろ取することで化合物123 (90.9 g、収率99%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 273 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.21 min, LC/MSメソッド1

[0218] 工程2 化合物124の合成

化合物123 (81.2 g、298 mmol) を1,4-ジオキサン (812 mL) に溶解し、ピリジニウムトリブロミド (349 g、1.09 mol) を加えた。室温で45分間攪拌した後に、水を加えた。酢酸エチルで抽出して、有機層を水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を減圧留去することで、粗生成物の化合物124 (154.6 g) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 445 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.58 min, LC/MSメソッド1

[0219] 工程3 化合物125の合成

粗生成物の化合物124 (154.6 g) をテトラヒドロフラン (1065 mL) とメタノール (266 mL)、酢酸 (42.6 mL) に溶解し、氷冷下で亜鉛 (97 g、1490 mmol) を加えた。1時間攪拌した後に、反応液をセライト (登録商標) を用いてろ過して不溶物を除いた。ろ液を減圧濃縮し、得られた固体に水を加えた。懸濁液を室温で攪拌し、固体をろ取することで化合物125 (87 g、収率100%) を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 289 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.58 min, LC/MSメソッド1

[0220] 工程4 化合物126の合成

化合物125 (220 mg、0.76 mmol) をジメチルホルムアミド (3.3 mL) に溶解し、氷冷下で炭酸セシウム (745 mg、2.29 mmol) と2-ヨードエチルエーテル (497 mg、1.52 mmol) を加えた。室温で3時間攪拌した後に、水を加えた。酢酸エチルで抽出して、有機層を水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチ

ル)にて精製することで化合物126(245mg、収率90%)を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 359 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.05 min, LC/MSメソッド1

[0221] 工程5 化合物127の合成

化合物126(130mg、0.36mmol)にトリフルオロ酢酸(0.52mL)、トリフルオロメタンスルホン酸(0.33mL)を加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を炭酸ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に酢酸エチルとジイソプロピルエーテルを加えて固化し、固体をろ取することで化合物127(56mg、収率65%)を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 239 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.22 min, LC/MSメソッド1

[0222] 工程6 化合物129の合成

化合物127(640mg、2.68mmol)に0.91mol/Lボランテトラヒドロフラン錯体-テトラヒドロフラン溶液(20mL、18.2mmol)を加え、70°Cで30分間攪拌した。氷冷してメタノール(10mL)を加え、80°Cで30分間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解した。トリエチルアミン(1.36g、13.4mmol)、Boc<sub>2</sub>O(2.92g、13.4mmol)、ジメチルアミノピリジン(327mg、2.68mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して化合物129(550mg、収率63%)を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 325 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.27 min, LC/MSメソッド1

[0223] 工程8 化合物130の合成

化合物129(200mg、0.616mmol)を1,4-ジオキサソ(3mL)に溶解し、Me<sub>4</sub>tBuXphos(30mg、0.062mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(28mg、0.031mmol)、6mol/L水酸化カリウム水溶液(0.36mL、2.16mmol)を加えて、1



00℃で1時間攪拌した。放冷後、2 mL/L 塩酸水溶液で中和した。ジクロロメタンで抽出し、有機層を水洗して、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取することにより化合物130 (171 mg、収率91%)を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 307 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.42 min, LC/MSメソッド1

[0224] 工程9 化合物133の合成

化合物130 (171 mg、0.558 mmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (293 mg、1.12 mmol)、化合物131 (213 mg、1.12 mmol)、DIAD (226 mg、1.12 mmol) を加え、室温で攪拌した。30分後にトリフェニルホスフィン (293 mg、1.12 mmol)、化合物131 (213 mg、1.12 mmol)、DIAD (226 mg、1.12 mmol) を追加した。室温で1時間攪拌した後に、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣にトリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にジクロロメタンを加えて溶解した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、二層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物133 (212 mg、収率100%)を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 380 [M+H]<sup>+</sup>, RT=0.80 min, LC/MSメソッド1

[0225] 工程10 化合物134の合成

化合物133 (70 mg、0.184 mmol) を1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、化合物121 (101 mg、0.221 mmol)、炭酸カリウム (76 mg、0.552 mmol)、Xantphos Pd G3 (26 mg、0.028 mmol) を加え、窒素雰囲気下80℃で90分間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製して化合物 134（66 mg、収率 45%）を得た。

LC/MS(ESI):m/z= 799 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.49 min, LC/MSメソッド 8

[0226] 工程 11 化合物（1-594）の合成

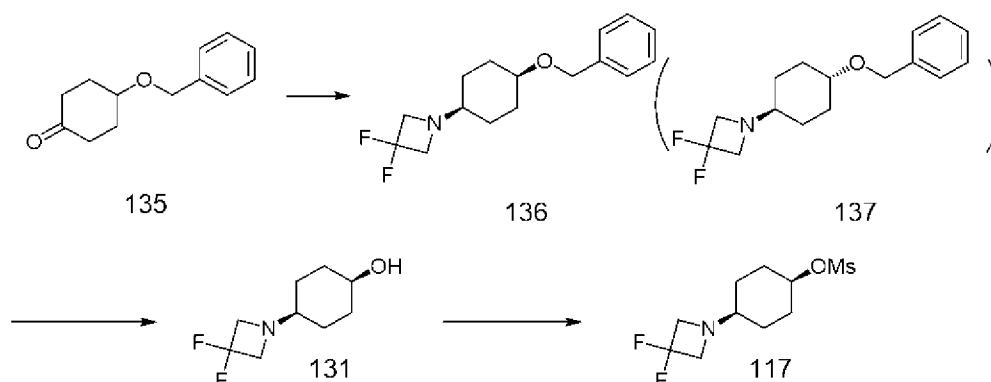
化合物 134（66 mg、0.083 mmol）をトリフルオロ酢酸（4 mL）に溶解させ、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、ジクロロメタンに溶解させ炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。反応液にクエン酸水溶液を加えて、再び酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）により精製して化合物（1-594）（37 mg、収率 60%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.12-1.24 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.53-1.79 (m, 12H), 1.90-2.14 (m, 11H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 3.50-3.58 (m, 6H), 3.87-3.90 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.88-4.95 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 12.33 (brs, 1H).

[0227] (参考例)

化合物 117 および化合物 131 の合成

[化62]



工程 1 化合物 131 および化合物 117 の合成

化合物 135（1.0 g、4.90 mmol）をジクロロメタン（10 mL）に溶解し、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩（1.27 g、9.79

mmol)、トリエチルアミン(1.26 mL、9.79 mmol)、酢酸(0.28 mL、4.90 mmol)、および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(2.08 g、9.79 mmol)を加え、3時間攪拌した。水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して、化合物136(846 mg、収率61%)と化合物137(454 mg、収率33%)を得た。

#### 化合物136

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44-1.60 (m, 6H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 1H), 3.53 (t,  $J = 12.4\text{Hz}$ , 4H), 3.55 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H).

LC/MS(ESI):  $m/z = 282$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{RT} = 1.24$  min, LC/MSメソッド1

#### 化合物137

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08-1.18 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 3H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.54 (t,  $J = 11.6\text{Hz}$ , 4H), 4.54 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 4H).

LC/MS(ESI):  $m/z = 282$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{RT} = 1.20$  min, LC/MSメソッド1

### [0228] 工程2 化合物131の合成

化合物136(0.72 g、2.55 mmol)をエタノール(10.7 mL)に溶解し、10 wt%パラジウム炭素(1.09 g、0.51 mmol)を加え、系内を水素置換して、50°Cで3時間攪拌した。反応液をセライト(登録商標)を用いてろ過した後、ろ液を減圧濃縮することにより化合物131(0.42 g、収率86%)を得た。

#### 化合物131

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (brs, 1H), 1.44-1.61 (m, 6H), 1.69-1.79 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.53 (t,  $J = 12.0\text{Hz}$ , 4H), 3.81 (m, 1H).

### [0229] 工程3 化合物117の合成

化合物131(300 mg、1.57 mmol)をジクロロメタン(3 mL)

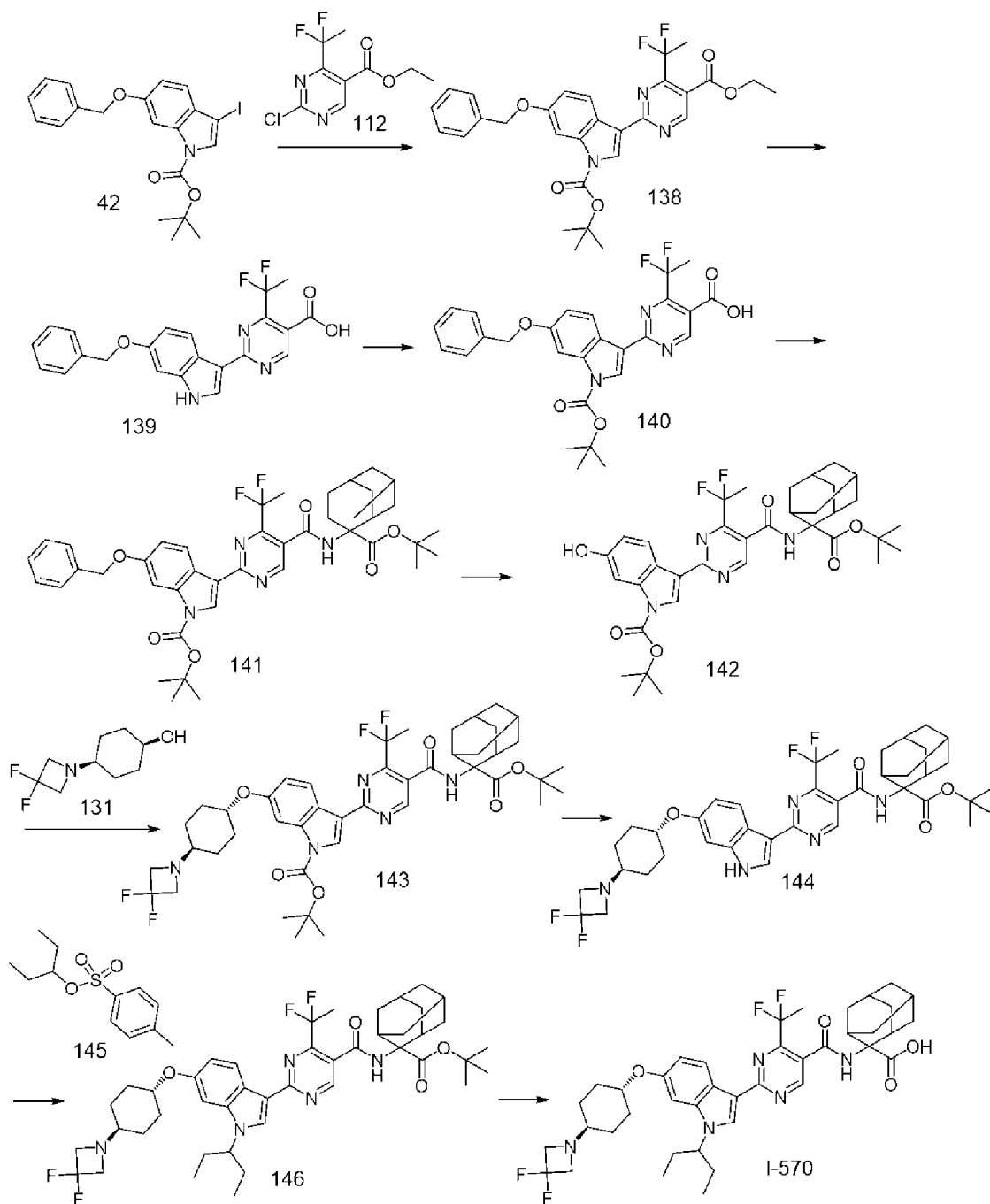
L) に溶解し、氷冷下でトリエチルアミン (0.44 mL、3.14 mmol) とメタンスルホニルクロリド (0.18 mL、2.35 mmol) を加えた。1時間30分後に塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、化合物117 (419 mg、収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.53-1.59 (m, 4H), 1.62-1.72 (m, 2H), 2.03-2.13 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.54 (t,  $J = 12.0\text{Hz}$ , 4H), 4.86 (m, 1H).

#### [0230] 実施例15

化合物 (1-570) の合成

[化63]



### 工程 1 化合物 138 の合成

実施例 6 の工程 1 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 1.33 (t,  $J=7.15$  Hz, 3 H), 1.67 (s, 9 H), 2.17 (t,  $J=19.32$  Hz, 3 H), 4.38 (q,  $J=7.15$  Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 7.16 (dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H),

7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.82 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.45 (d, J=8.9 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 538 [M+H]<sup>+</sup>, RT=2.08 min, LC/MSメソッド9

[0231] 工程2 化合物139の合成

化合物138 (7.48 g、13.9 mmol) のテトラヒドロフラン (59.8 mL)、メタノール (29.9 mL)、水 (15.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (2.92 g、69.6 mmol) を室温に加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を水で希釈し、2 mol/L 塩酸 (35 mL、70.0 mmol) で中和し、その溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することにより化合物139 (4.81 g、収率84%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : ppm 2.14 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 5.16 (s, 2 H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 8.23 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 11.76 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 13.45 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 410 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.32 min, LC/MSメソッド9

[0232] 工程3 化合物140の合成

化合物139 (4.8 g、11.72 mmol) のジクロロメタン (48.0 mL)、ジメチルホルムアミド (2.0 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら、トリエチルアミン (2.45 mL、17.58 mmol)、Boc<sub>2</sub>O (3.23 mL、14.06 mmol)、DMAP (72 mg、0.59 mmol) を室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層は、0.5 mol/L 塩酸、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。次いで、ヘキサン-酢酸エチル混合溶液を加えて、超音波処理し、ろ過した。さらにヘキサン-酢酸エチル混合溶液で洗浄し、乾燥することに

より化合物 140 (2.46 g、収率 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 1.67 (s, 9 H), 2.16 (t,  $J=19.3$  Hz, 3 H), 5.21 (s, 2 H), 7.16 (dd,  $J=8.8, 2.4$  Hz, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.83 (d,  $J=2.3$  Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.46 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 9.17 (s, 1 H), 13.81 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS):  $m/z=510$  [M+H] $^+$ , RT=1.79 min, LC/MSメソッド 9

[0233] 工程 4 化合物 141 の合成

実施例 4 の工程 3 と同様の条件にて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 1.45 (s, 9 H), 1.54 - 1.60 (m, 2 H), 1.67 (s, 9 H), 1.68 - 1.73 (m, 4 H), 1.77 - 1.86 (m, 2 H), 2.10 (t,  $J=19.2$  Hz, 3 H), 2.00-2.18 (m, 4 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 5.21 (s, 2 H), 7.16 (dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.39 - 7.44 (m, 2 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.82 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H) 8.40 (s, 1 H), 8.48 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 8.56 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS):  $m/z=743$  [M+H] $^+$ , RT=2.37 min, LC/MSメソッド 9

[0234] 工程 5 化合物 142 の合成

実施例 6 の工程 2 と同様の条件にて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 1.45 (s, 9 H), 1.57 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 4 H), 1.67 (s, 9 H), 1.78 - 1.84 (m, 2 H), 2.10 (t,  $J=19.1$  Hz, 3 H), 2.00 - 2.18 (m, 4 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 6.89 (dd,  $J=8.7, 2.3$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J=2.1$  Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.36 (d,  $J=8.7$  Hz, 1 H), 8.55 (br s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 9.68 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS):  $m/z=653$  [M+H] $^+$ , RT=1.92 min, LC/MSメソッド 9

[0235] 工程 6 化合物 143 の合成

実施例 3 の工程 5 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 1.12 - 1.25 (m, 2 H), 1.39 - 1.51 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.54 - 1.62 (m, 2 H), 1.68 (s, 9 H), 1.69 - 1.73 (m, 4 H), 1.75 - 1.85 (m, 4 H), 2.10 (t,  $J=19.1$  Hz, 3 H), 2.01 - 2.18 (m, 6

H), 2.21 - 2.30 (m, 1 H), 2.52 - 2.55 (m, 2 H), 3.55 (t, J=12.3 Hz, 4 H), 4.32 - 4.42 (m, 1 H), 7.06 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.45 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.55 (br s, 1 H), 8.78 (s, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 826 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.88 min, LC/MSメソッド9

[0236] 工程7 化合物144の合成

工程2と同様の条件にて合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.12 - 1.24 (m, 2 H), 1.37 - 1.42 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.53 - 1.61 (m, 2 H), 1.65 - 1.74 (m, 4 H), 1.75 - 1.85 (m, 4 H), 2.08 (t, J=19.0 Hz, 3 H), 2.00 - 2.19 (m, 6 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.52 - 2.55 (m, 2 H), 3.55 (t, J=12.4 Hz, 4 H), 4.25 - 4.37 (m, 1 H), 6.86 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 11.62 (d, J=2.6 Hz, 1 H).

LC/MS(DUIS):m/z= 726 [M+H]<sup>+</sup>, RT=1.47 min, LC/MSメソッド9

[0237] 工程8 化合物146の合成

化合物144 (50 mg, 0.07 mmol) のN-メチルピロリドン (1.0 mL) 溶液にアルゴン気流下攪拌しながら、炭酸セシウム (67 mg, 0.21 mmol)、化合物145 (50 mg, 0.21 mmol) を室温で加え、100°Cで2時間攪拌した。次いで、炭酸セシウム (67 mg, 0.21 mmol)、化合物145 (50 mg, 0.21 mmol) を加え、100°Cで3時間攪拌した。さらに炭酸セシウム (67 mg, 0.21 mmol)、化合物145 (50 mg, 0.21 mmol) を加え、100°Cで4時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合溶液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。さらにアミノカラムクロマトグラフィー、ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物146 (42 mg



、77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 0.72 (t,  $J=7.3$  Hz, 6 H), 1.19 - 1.28 (m, 2 H), 1.35 - 1.43 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.53 - 1.62 (m, 2 H), 1.65 - 1.72 (m, 4H), 1.74 - 1.83 (m, 4 H), 1.91 (qd,  $J=7.2$  Hz, 4 H), 2.09 (t,  $J=19.0$  Hz, 3 H), 2.01 - 2.18 (m, 6 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 3.55 (t,  $J=12.4$ Hz, 4 H), 4.32 - 4.47 (m, 2H), 6.89 (dd,  $J=8.9, 2.1$  Hz, 1 H), 7.21 (d,  $J=1.9$ Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.35 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 8.45 (br s, 1 H), 8.63 (s, 1 H).

LC/MS(ESI): $m/z=796$  [M+H] $^+$ , RT=1.82 min, LC/MSメソッド10

[0238] 工程9 化合物(1-570)の合成

実施例10の工程8と同様の条件にて合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : ppm 0.71 (t,  $J=7.3$  Hz, 6 H), 1.18 - 1.29 (m, 2 H), 1.34 - 1.47 (m, 2 H), 1.48 - 1.59 (m, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 4 H), 1.75 - 1.83(m, 4 H), 1.86 - 1.94 (m, 4 H), 2.08(t,  $J=19.0$  Hz, 3H), 2.00 - 2.18 (m, 6 H), 2.19 - 2.28 (m, 1 H), 2.55 - 2.61 (m, 2 H), 3.55 (t,  $J=12.4$  Hz, 4 H), 4.34 - 4.47 (m, 2 H), 6.88 (dd,  $J=8.9, 2.1$  Hz, 1 H), 7.20 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.35 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 8.46 (br s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 12.45 (br s, 1 H).

LC/MS(DUIS): $m/z=740$  [M+H] $^+$ , RT=1.36 min, LC/MSメソッド9

[0239] 上記一般的合成法および実施例に記載の方法に準じて、以下の化合物を合成した。

なお、構造式中、「くさび形」および「破線」は立体配置を示す。特に、立体配置が記載された化合物において、「立体構造」の項目については、以下のように定義される。

空欄：記載の通り

a：ラセミ体

b：単一化合物であるが、立体は不明

c：ジアステレオマー混合物

ただし、1-273、1-371、1-376、1-403、1-414、1-451、1-11、1-12および1-13はそれらのラセミ体を含む。

d :  $Z^c(R^7)$  の置換基の立体は記載の通りであり、 $R^4$ の置換基の立体は不明

e :  $Z^c(R^7)$  の置換基の立体は不明であり、 $R^4$ の置換基の立体は記載通り

f : ラセミ体であり、*cis/trans*の相対配置は単一だが不明

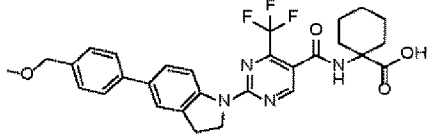
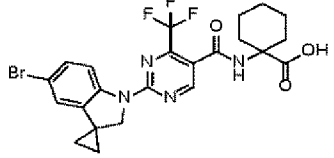
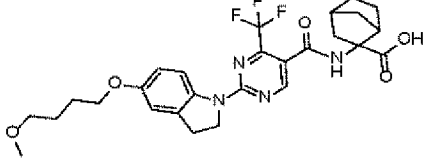
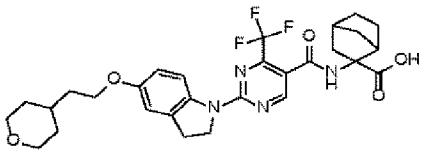
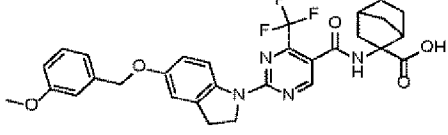
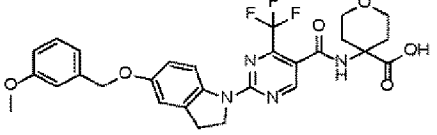
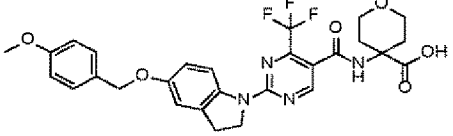
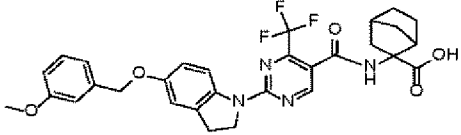
[0240]

[表1]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-1       |      | 551   | 2.76        | 1           |          |
| I-2       |      | 537   | 2.57        | 2           |          |
| I-3       |      | 571   | 2.72        | 3           |          |
| I-4       |      | 555   | 2.87        | 3           |          |
| I-5       |      | 532   | 2.35        | 3           |          |
| I-6       |      | 565   | 2.49        | 3           |          |
| I-7       |      | 523   | 2.42        | 3           |          |
| I-8       |      | 563   | 2.54        | 3           |          |

[0241]

[表2]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-9       |    | 555   | 2.75        | 3           |          |
| I-10      |    | 539   | 2.88        | 3           |          |
| I-11      |    | 549   | 2.59        | 3           | c        |
| I-12      |   | 575   | 2.55        | 4           | c        |
| I-13      |  | 583   | 2.80        | 4           | c        |
| I-14      |  | 573   | 2.43        | 1           |          |
| I-15      |  | 573   | 2.41        | 1           |          |
| I-16      |  | 583   | 2.79        | 1           | b        |

[0242]

[表3]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-17      |      | 583   | 2.81        | 1           | b        |
| I-18      |      | 581   | 2.87        | 1           | b        |
| I-19      |      | 583   | 2.77        | 1           | b        |
| I-20      |      | 599   | 2.55        | 1           |          |
| I-21      |      | 623   | 3.04        | 1           |          |
| I-22      |      | 589   | 2.87        | 1           |          |
| I-23      |      | 615   | 2.90        | 1           |          |
| I-24      |      | 567   | 2.92        | 1           |          |

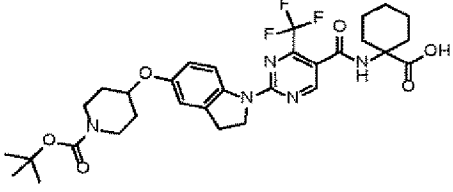
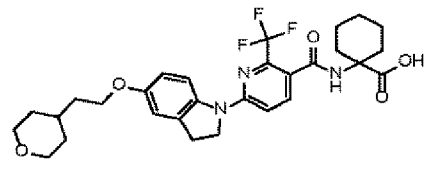
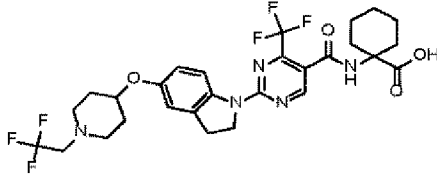
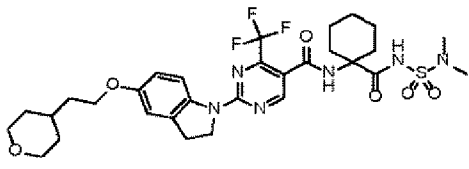
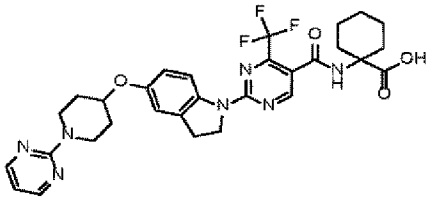
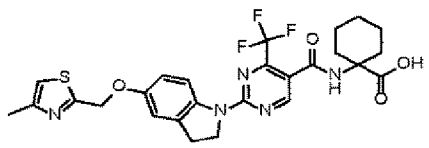
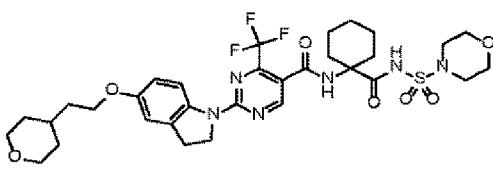
[0243]

[表4]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-25      |      | 569   | 2.97        | 1           |          |
| I-26      |      | 569   | 2.95        | 1           |          |
| I-27      |      | 572   | 2.51        | 1           |          |
| I-28      |      | 562   | 2.41        | 1           |          |
| I-29      |      | 601   | 2.74        | 1           |          |
| I-30      |      | 572   | 2.12        | 1           |          |
| I-31      |      | 616   | 2.01        | 1           |          |

[0244]

[表5]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-32      |    | 634   | 2.84        | 1           |          |
| I-33      |    | 562   | 2.56        | 1           |          |
| I-34      |    | 616   | 2.54        | 1           |          |
| I-35      |  | 669   | 2.78        | 1           |          |
| I-36      |  | 612   | 2.61        | 1           |          |
| I-37      |  | 562   | 2.48        | 1           |          |
| I-38      |  | 711   | 2.71        | 1           |          |

[0245]

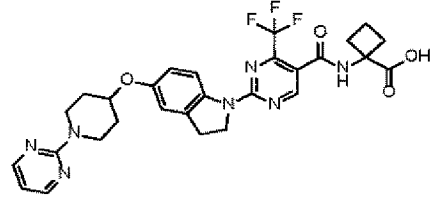
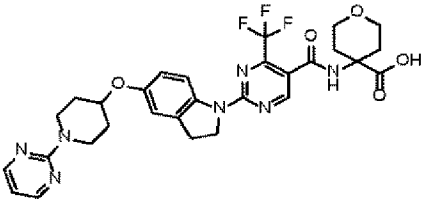
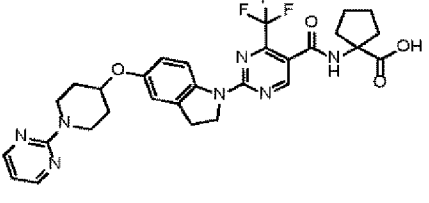
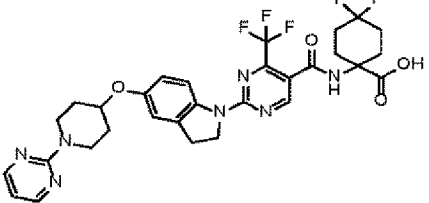
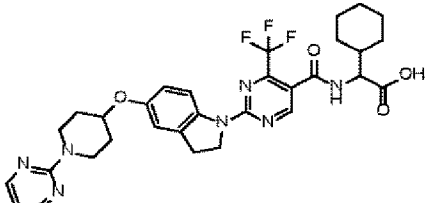
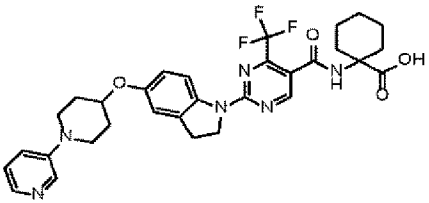
[表6]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-39      |      | 584   | 2.40        | 1           |          |
| I-40      |      | 570   | 2.42        | 1           |          |
| I-41      |      | 611   | 2.42        | 1           |          |
| I-42      |      | 617   | 2.20        | 1           |          |
| I-43      |      | 563   | 2.46        | 1           |          |
| I-44      |      | 589   | 2.76        | 1           |          |
| I-45      |      | 664   | 2.90        | 1           |          |

[0246]

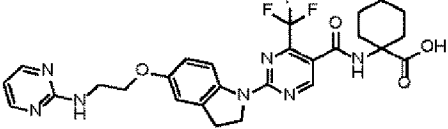
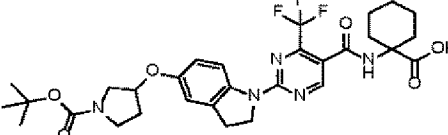
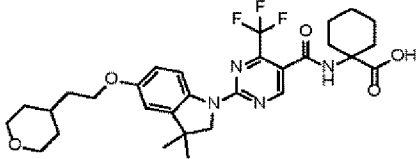
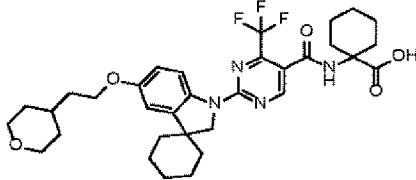
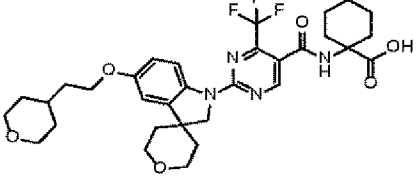
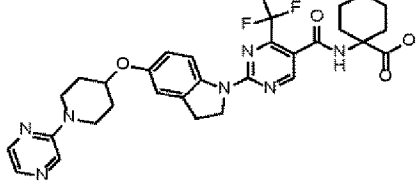
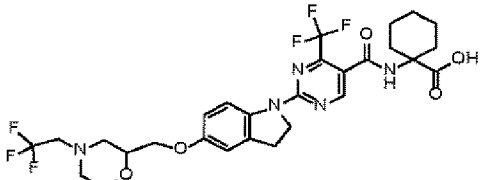


[表7]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-46      |    | 584   | 2.33        | 1           |          |
| I-47      |    | 614   | 2.16        | 1           |          |
| I-48      |   | 598   | 2.43        | 1           |          |
| I-49      |  | 648   | 2.51        | 1           |          |
| I-50      |  | 626   | 2.70        | 1           | a        |
| I-51      |  | 611   | 2.01        | 1           |          |

[0247]

[表8]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-52      |    | 572   | 2.07        | 1           |          |
| I-53      |    | 618   | 2.69        | 1           | a        |
| I-54      |    | 591   | 2.80        | 1           |          |
| I-55      |   | 631   | 3.09        | 1           |          |
| I-56      |  | 633   | 2.54        | 1           |          |
| I-57      |  | 612   | 2.48        | 1           |          |
| I-58      |  | 632   | 2.61        | 1           | a        |

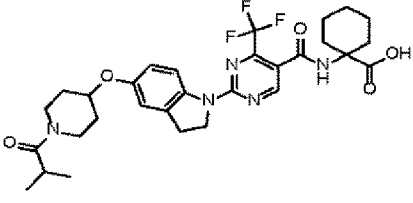
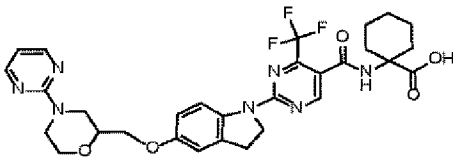
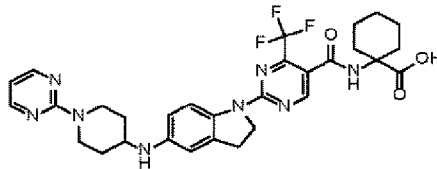
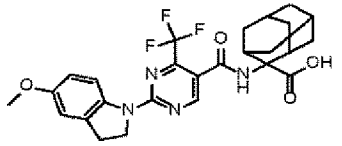
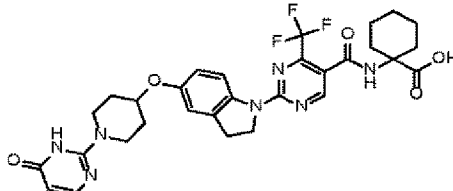
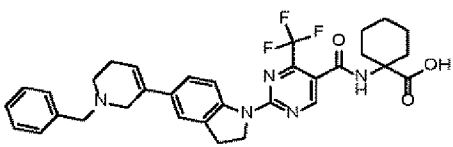
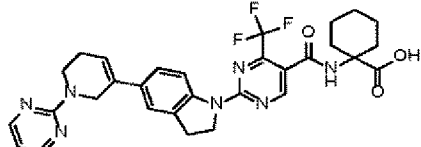
[0248]

[表9]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-59      |      | 576   | 2.59        | 1           |          |
| I-60      |      | 674   | 2.32        | 1           |          |
| I-61      |      | 766   | 2.92        | 1           |          |
| I-62      |      | 646   | 2.06        | 1           |          |
| I-63      |      | 686   | 2.32        | 1           |          |
| I-64      |      | 576   | 2.11        | 1           |          |

[0249]

[表10]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-65      |    | 604   | 2.38        | 1           |          |
| I-66      |    | 628   | 2.48        | 1           | a        |
| I-67      |    | 611   | 2.01        | 1           |          |
| I-68      |  | 517   | 2.69        | 1           |          |
| I-69      |  | 628   | 1.94        | 1           |          |
| I-70      |  | 606   | 2.16        | 1           |          |
| I-71      |  | 594   | 2.76        | 1           |          |

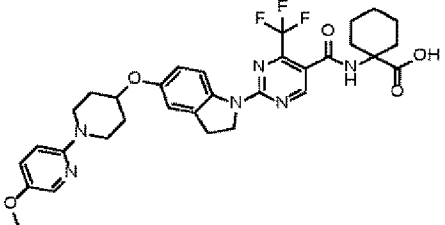
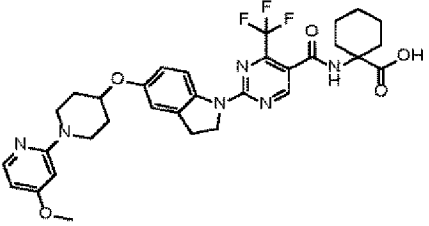
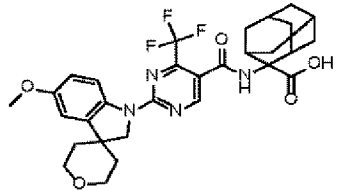
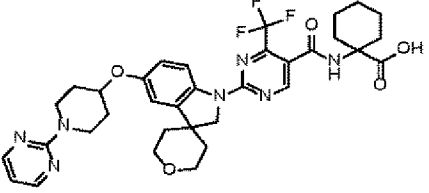
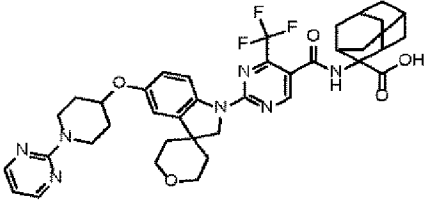
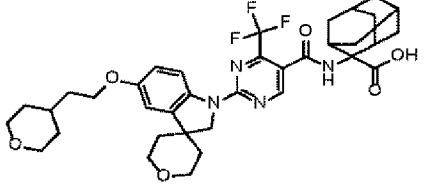
[0250]

[表11]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-72      |      | 577   | 2.66        | 3           |          |
| I-73      |      | 598   | 2.24        | 1           |          |
| I-74      |      | 598   | 2.24        | 1           |          |
| I-75      |      | 559   | 2.33        | 1           |          |
| I-76      |      | 535   | 2.35        | 1           |          |
| I-77      |      | 641   | 1.97        | 1           |          |

[0251]

[表12]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-78      |    | 641   | 1.94        | 1           |          |
| I-79      |    | 641   | 1.84        | 1           |          |
| I-80      |   | 587   | 2.63        | 1           |          |
| I-81      |  | 682   | 2.55        | 1           |          |
| I-82      |  | 734   | 2.85        | 1           |          |
| I-83      |  | 685   | 2.80        | 1           |          |

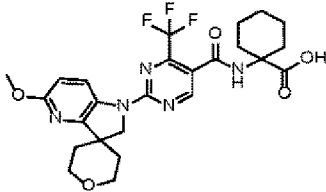
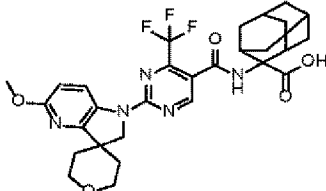
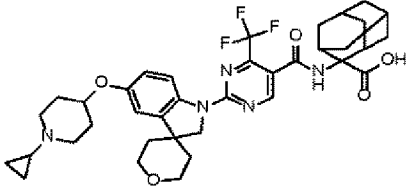
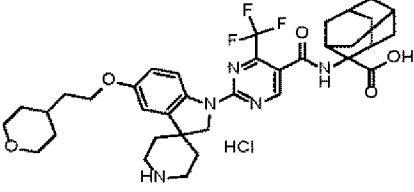
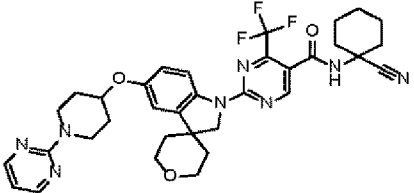
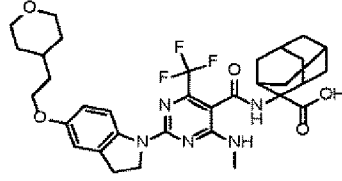
[0252]

[表13]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-84      |      | 611   | 2.02        | 1           |          |
| I-85      |      | 634   | 1.85        | 3           |          |
| I-86      |      | 686   | 2.16        | 1           |          |
| I-87      |      | 639   | 2.85        | 3           |          |
| I-88      |      | 645   | 2.93        | 3           |          |
| I-89      |      | 632   | 2.13        | 1           |          |

[0253]

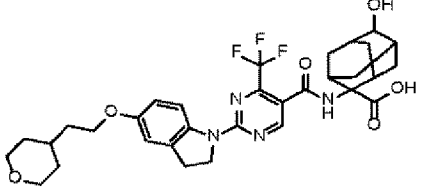
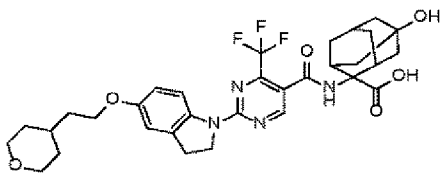
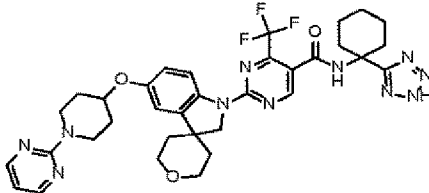
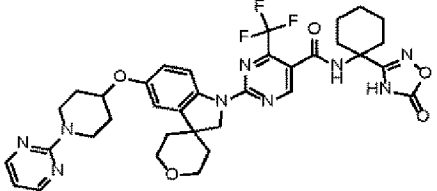
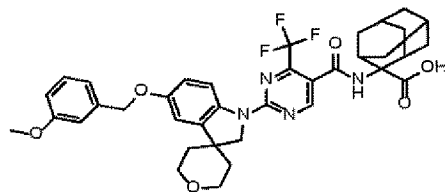
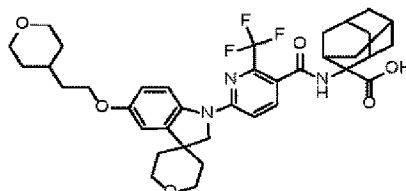
[表14]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-90      |    | 538   | 2.39        | 3           |          |
| I-91      |    | 588   | 2.70        | 3           |          |
| I-92      |   | 696   | 2.39        | 1           |          |
| I-93      |  | 684   | 2.63        | 1           |          |
| I-94      |  | 663   | 2.76        | 1           |          |
| I-95      |  | 644   | 3.05        | 3           |          |

[0254]



[表15]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-96      |    | 631   | 2.25        | 1           | b        |
| I-97      |    | 631   | 2.31        | 1           | b        |
| I-98      |   | 706   | 2.43        | 1           |          |
| I-99      |  | 722   | 2.59        | 1           |          |
| I-100     |  | 698   | 2.98        | 1           |          |
| I-101     |  | 684   | 2.81        | 3           |          |

[0255]



[表17]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-108     |      | 683   | 2.63        | 3           |          |
| I-109     |      | 571   | 2.82        | 3           |          |
| I-110     |      | 681   | 2.99        | 3           |          |
| I-111     |      | 786   | 3.18        | 3           |          |
| I-112     |      | 605   | 1.59        | 3           |          |
| I-113     |      | 626   | 2.02        | 3           | a        |

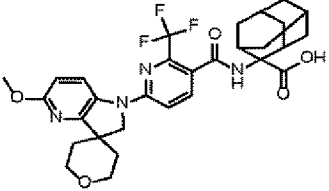
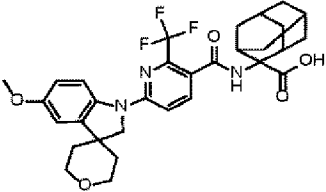
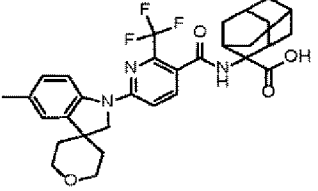
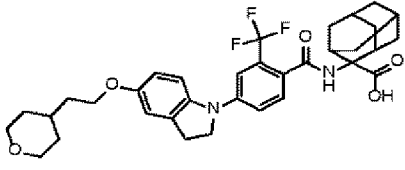
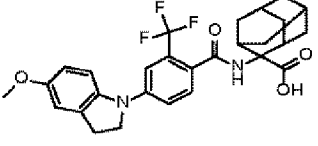
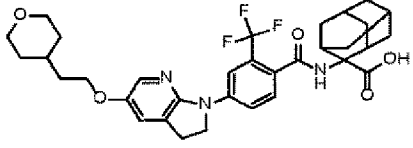
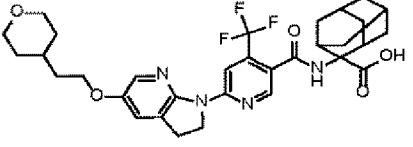
[0257]

[表18]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-114     |      | 683   | 3.09        | 3           |          |
| I-115     |      | 597   | 2.93        | 3           |          |
| I-116     |      | 627   | 2.82        | 1           |          |
| I-117     |      | 575   | 2.54        | 1           |          |
| I-118     |      | 684   | 2.80        | 3           |          |
| I-119     |      | 732   | 3.03        | 3           |          |

[0258]

[表19]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-120     |    | 587   | 2.66        | 3           |          |
| I-121     |    | 586   | 2.54        | 3           |          |
| I-122     |   | 570   | 2.81        | 3           |          |
| I-123     |  | 613   | 2.90        | 2           |          |
| I-124     |  | 515   | 2.71        | 2           |          |
| I-125     |  | 614   | 2.81        | 3           |          |
| I-126     |  | 615   | 2.52        | 3           |          |

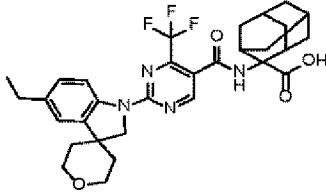
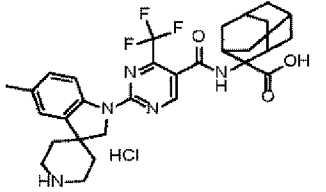
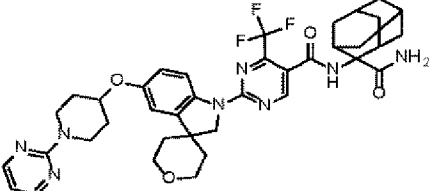
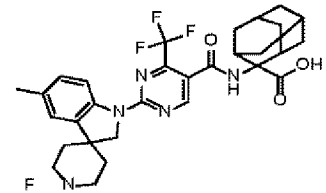
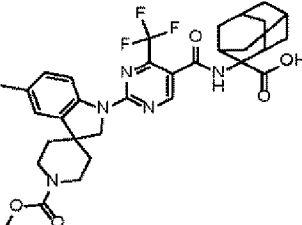
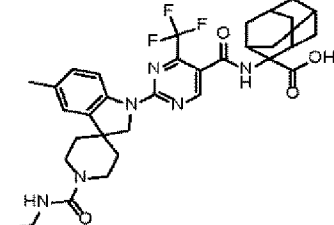
[0259]

[表20]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-127     |      | 627   | 2.89        | 2           |          |
| I-128     |      | 623   | 3.22        | 1           |          |
| I-129     |      | 625   | 3.26        | 1           |          |
| I-130     |      | 671   | 2.81        | 1           |          |
| I-131     |      | 697   | 2.82        | 1           |          |
| I-132     |      | 704   | 3.19        | 1           |          |

[0260]

[表21]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-133     |    | 585   | 2.94        | 1           |          |
| I-134     |    | 570   | 2.15        | 5           |          |
| I-135     |   | 733   | 2.77        | 1           |          |
| I-136     |  | 652   | 3.17        | 1           |          |
| I-137     |  | 628   | 2.86        | 1           |          |
| I-138     |  | 641   | 2.60        | 1           |          |

[0261]



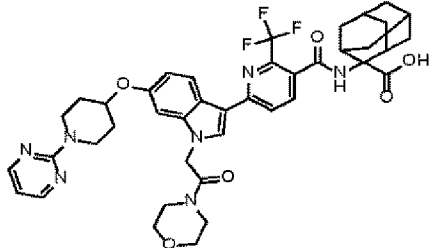
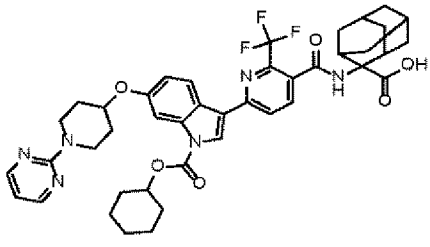
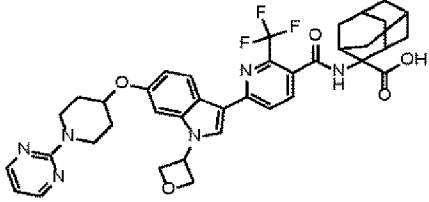
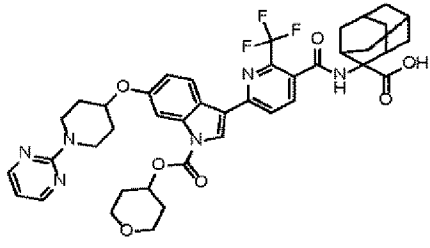
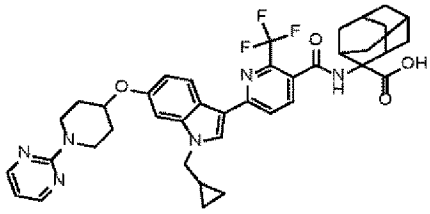


[表23]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-144     |      | 683   | 1.51        | 3           |          |
| I-145     |      | 741   | 2.11        | 3           |          |
| I-146     |      | 746   | 2.57        | 3           |          |
| I-147     |      | 745   | 2.61        | 3           |          |
| I-148     |      | 737   | 2.86        | 3           |          |

[0263]

[表24]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-149     |    | 788   | 2.60        | 1           |          |
| I-150     |    | 787   | 3.43        | 1           |          |
| I-151     |   | 717   | 2.76        | 1           |          |
| I-152     |  | 789   | 2.98        | 1           |          |
| I-153     |  | 715   | 3.03        | 1           |          |

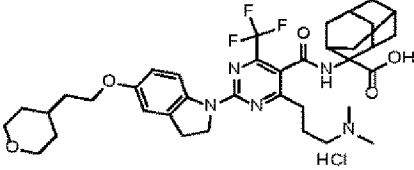
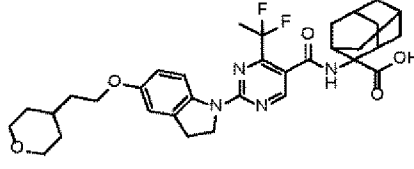
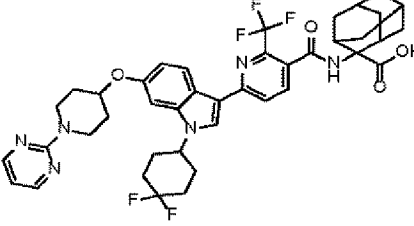
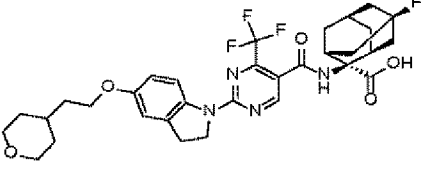
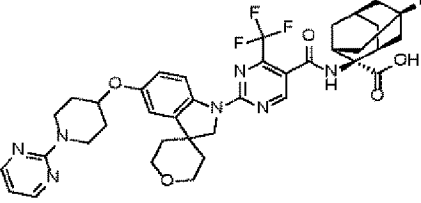
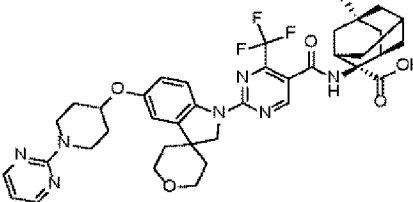
[0264]

[表25]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-154     |      | 715   | 3.10        | 1           |          |
| I-155     |      | 633   | 2.25        | 3           |          |
| I-156     |      | 657   | 2.23        | 3           |          |
| I-157     |      | 597   | 2.58        | 3           |          |
| I-158     |      | 746   | 2.95        | 1           |          |
| I-159     |      | 747   | 2.77        | 1           |          |

[0265]

[表26]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-160     |    | 700   | 1.98        | 3           |          |
| I-161     |    | 611   | 2.64        | 3           |          |
| I-162     |   | 779   | 3.06        | 1           |          |
| I-163     |  | 633   | 2.53        | 3           |          |
| I-164     |  | 752   | 2.56        | 3           |          |
| I-165     |  | 752   | 2.43        | 3           |          |

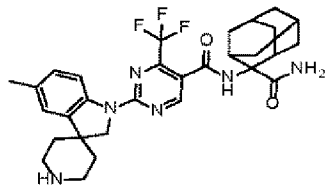
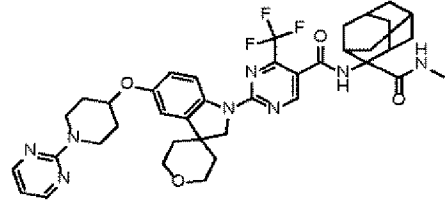
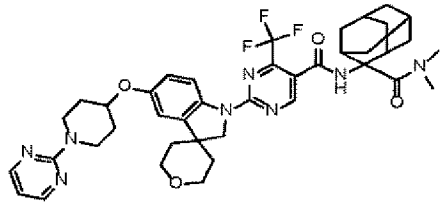
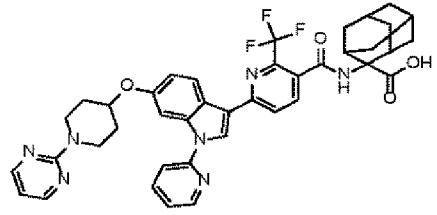
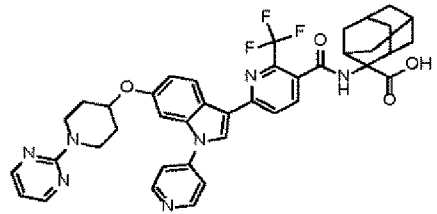
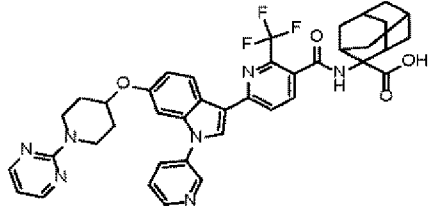
[0266]

[表27]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-166     |      | 751   | 2.41        | 3           |          |
| I-167     |      | 658   | 1.98        | 3           |          |
| I-168     |      | 805   | 2.05        | 3           |          |
| I-169     |      | 732   | 2.52        | 3           |          |
| I-170     |      | 685   | 1.57        | 3           |          |
| I-171     |      | 683   | 1.56        | 3           |          |

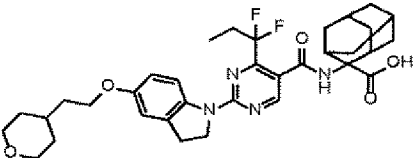
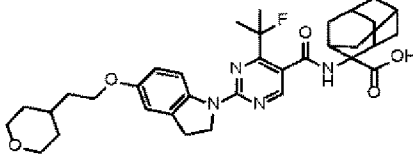
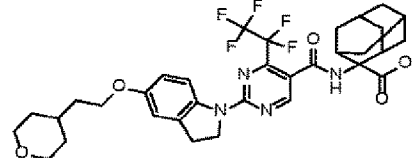
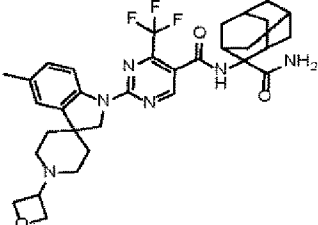
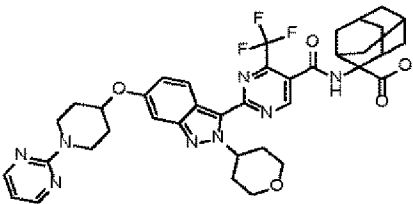
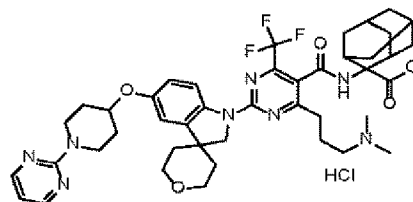
[0267]

[表28]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-172     |    | 569   | 1.50        | 3           |          |
| I-173     |    | 747   | 2.70        | 3           |          |
| I-174     |   | 761   | 2.66        | 3           |          |
| I-175     |  | 738   | 3.02        | 1           |          |
| I-176     |  | 738   | 2.67        | 1           |          |
| I-177     |  | 738   | 2.79        | 1           |          |

[0268]

[表29]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-178     |    | 625   | 2.70        | 3           |          |
| I-179     |    | 607   | 2.66        | 3           |          |
| I-180     |    | 665   | 2.81        | 3           |          |
| I-181     |   | 625   | 1.82        | 3           |          |
| I-182     |  | 747   | 2.83        | 1           |          |
| I-183     |  | 819   | 2.43        | 5           |          |

[0269]

[表30]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-184     |      | 712   | 1.76        | 3           |          |
| I-185     |      | 768   | 2.92        | 1           |          |
| I-186     |      | 768   | 2.94        | 1           |          |
| I-187     |      | 645   | 2.56        | 3           |          |
| I-188     |      | 849   | 3.34        | 2           |          |
| I-189     |      | 707   | 2.48        | 2           | a        |

[0270]



[表31]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-190     |      | 707   | 2.48        | 2           | b        |
| I-191     |      | 707   | 2.48        | 2           | b        |
| I-192     |      | 721   | 2.69        | 3           |          |
| I-193     |      | 721   | 2.69        | 3           |          |
| I-194     |      | 759   | 2.58        | 2           |          |
| I-195     |      | 759   | 2.52        | 2           |          |

[0271]

[表32]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-196     |      | 739   | 2.53        | 2           |          |
| I-197     |      | 739   | 2.60        | 2           |          |
| I-198     |      | 739   | 2.61        | 2           |          |
| I-199     |      | 831   | 2.04        | 3           |          |
| I-200     |      | 705   | 2.44        | 1           |          |
| I-201     |      | 573   | 2.21        | 3           |          |

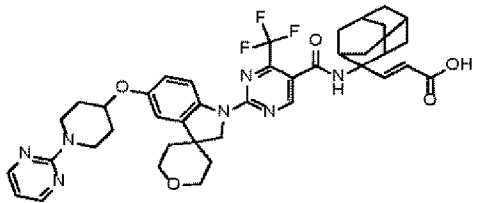
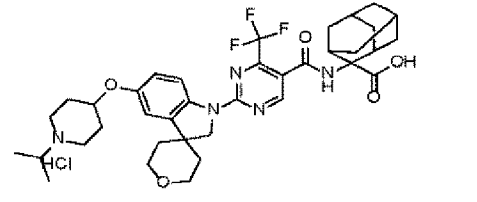
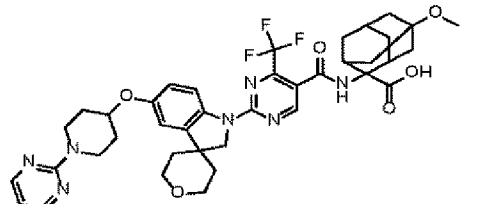
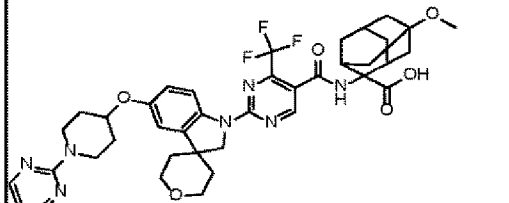
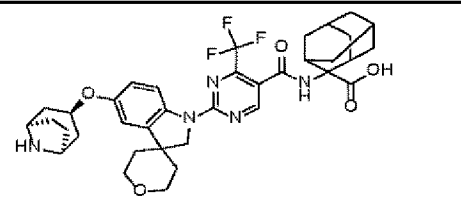
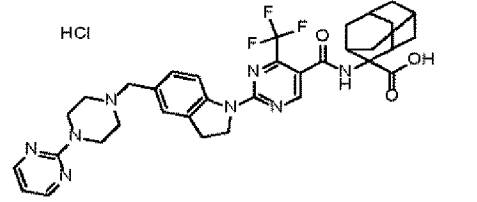
[0272]

[表33]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-202     |      | 647   | 2.05        | 3           |          |
| I-203     |      | 705   | 2.33        | 3           |          |
| I-204     |      | 699   | 1.95        | 3           |          |
| I-205     |      | 746   | 2.47        | 2           |          |
| I-206     |      | 670   | 1.98        | 6           |          |
| I-207     |      | 614   | 1.74        | 1           |          |

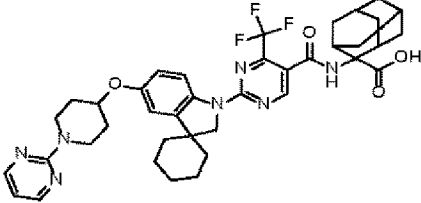
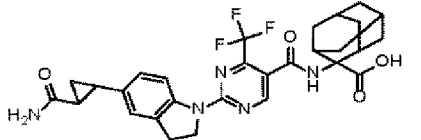
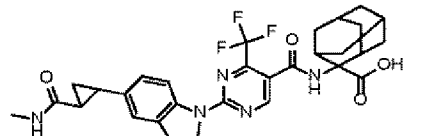
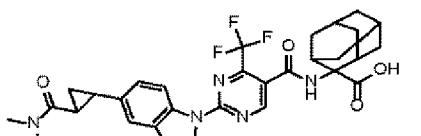
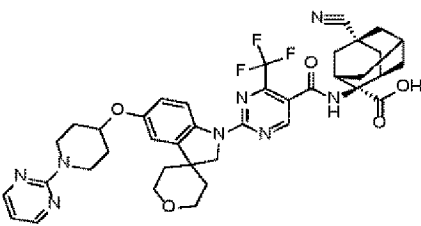
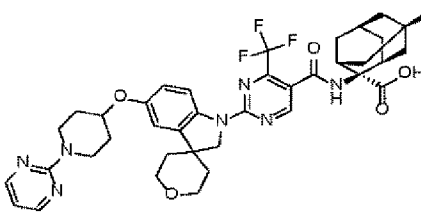
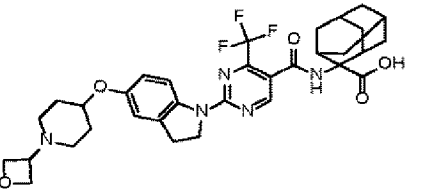
[0273]

[表34]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-208     |    | 760   | 2.86        | 3           |          |
| I-209     |    | 698   | 1.88        | 6           |          |
| I-210     |   | 764   | 2.23        | 2           | b        |
| I-211     |  | 764   | 2.31        | 2           | b        |
| I-212     |  | 682   | 2.06        | 6           |          |
| I-213     |  | 663   | 1.84        | 1           |          |

[0274]

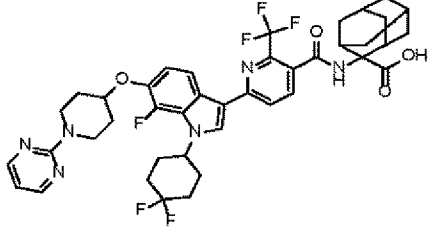
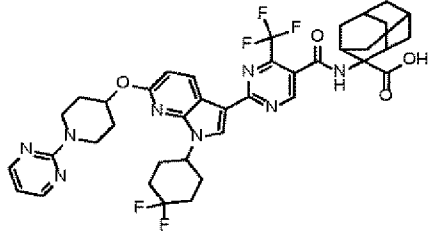
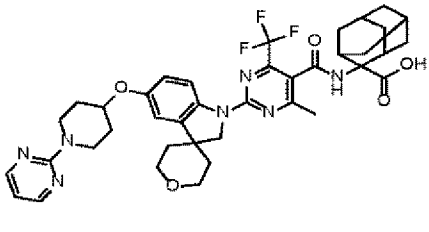
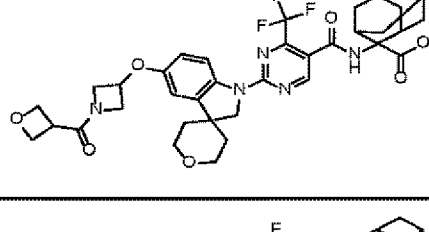
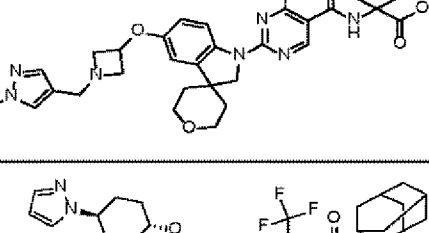
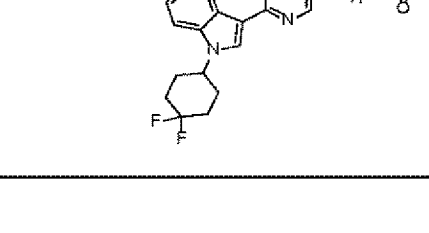
[表35]

| 化合物番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間(分) | LC/MS条件 | 立体構造 |
|-------|---|-------|---------|---------|------|
| I-214 |    | 732   | 3.05    | 1       |      |
| I-215 |    | 570   | 2.25    | 1       | a    |
| I-216 |    | 584   | 2.33    | 1       | a    |
| I-217 |   | 598   | 2.45    | 1       | a    |
| I-218 |  | 759   | 2.37    | 1       |      |
| I-219 |  | 759   | 2.38    | 1       |      |
| I-220 |  | 642   | 1.78    | 1       |      |

[0275]



[表37]

| 化合物番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間(分) | LC/MS条件 | 立体構造 |
|-------|---|-------|---------|---------|------|
| I-227 |    | 797   | 3.07    | 2       |      |
| I-228 |    | 781   | 1.86    | 10      |      |
| I-229 |   | 748   | 2.82    | 2       |      |
| I-230 |  | 712   | 2.14    | 2       |      |
| I-231 |  | 722   | 2.04    | 2       |      |
| I-232 |  | 767   | 1.69    | 9       |      |

[0277]

[表38]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-233     |      | 758   | 1.18        | 9           | a        |
| I-234     |      | 758   | 1.19        | 9           |          |
| I-235     |      | 757   | 1.24        | 10          | a        |
| I-236     |      | 785   | 1.61        | 9           |          |
| I-237     |      | 798   | 1.87        | 9           |          |

[0278]





[表40]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-243     |      | 716   | 2.95        | 1           | a        |
| I-244     |      | 718   | 3.00        | 1           |          |
| I-245     |      | 760   | 2.68        | 1           |          |
| I-246     |      | 744   | 1.24        | 9           |          |
| I-247     |      | 744   | 1.49        | 10          |          |

[0280]



[表42]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-253     |      | 760   | 1.19        | 10          |          |
| I-254     |      | 808   | 1.18        | 10          |          |
| I-255     |      | 760   | 1.64        | 10          |          |
| I-256     |      | 743   | 1.67        | 10          |          |
| I-257     |      | 720   | 2.63        | 1           | a        |

[0282]

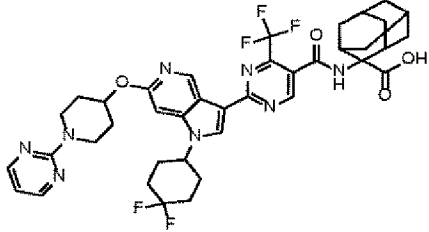
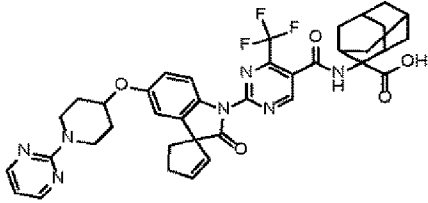
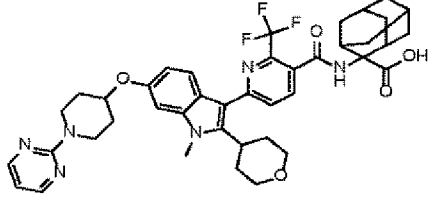
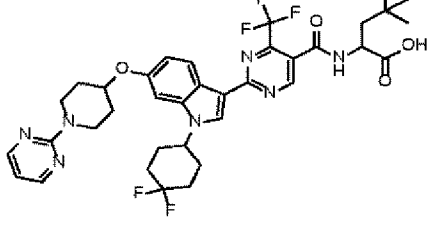
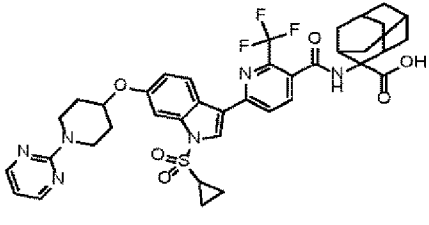
[表43]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-258     |      | 770   | 1.67        | 11          |          |
| I-259     |      | 806   | 1.63        | 10          |          |
| I-260     |      | 808   | 1.47        | 10          |          |
| I-261     |      | 776   | 1.68        | 9           | a        |
| I-262     |      | 756   | 1.73        | 9           | a        |

[0283]



[表45]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-268     |    | 781   | 1.56        | 9           |          |
| I-269     |    | 730   | 2.68        | 1           | a        |
| I-270     |   | 759   | 2.62        | 1           |          |
| I-271     |  | 730   | 1.67        | 9           | a        |
| I-272     |  | 765   | 1.70        | 9           |          |

[0285]

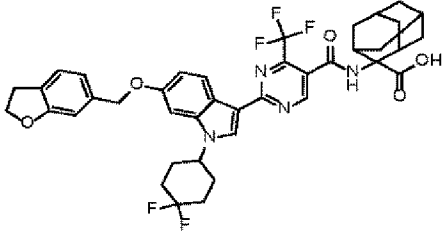
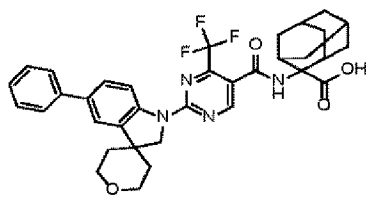
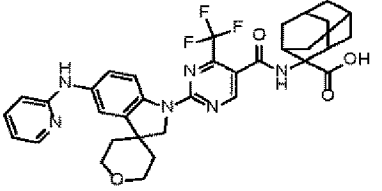
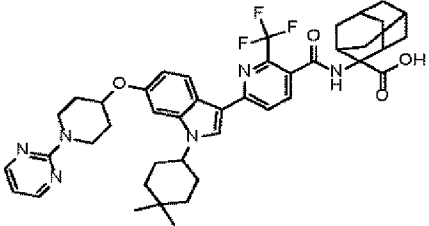
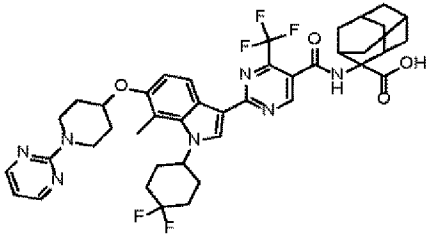
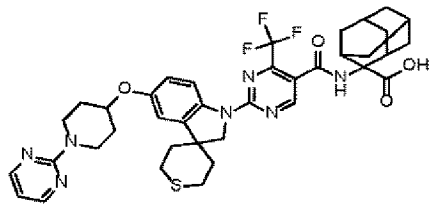
[表46]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-273     |      | 794   | 1.82        | 10          | c        |
| I-274     |      | 802   | 3.31        | 1           |          |
| I-275     |      | 752   | 2.84        | 1           |          |
| I-276     |      | 758   | 2.80        | 1           |          |
| I-277     |      | 772   | 1.35        | 9           | a        |

[0286]

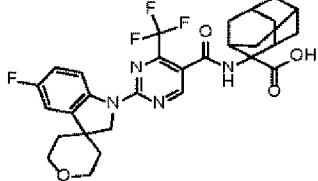
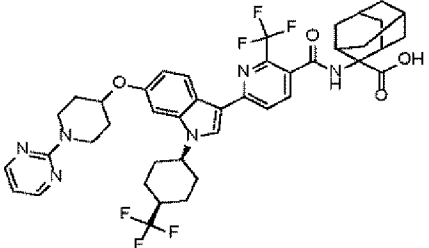
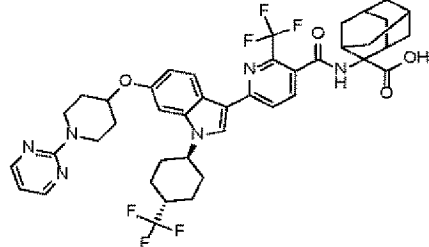
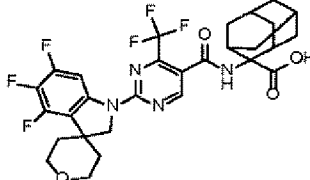
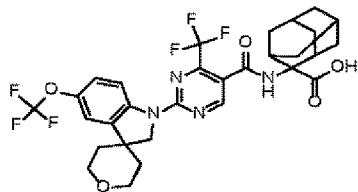
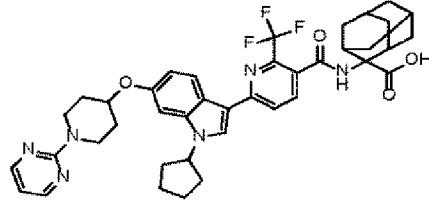


[表47]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-278     |    | 751   | 1.80        | 9           |          |
| I-279     |    | 633   | 1.78        | 9           |          |
| I-280     |   | 649   | 1.03        | 10          |          |
| I-281     |  | 771   | 3.12        | 1           |          |
| I-282     |  | 794   | 2.89        | 1           |          |
| I-283     |  | 750   | 2.85        | 1           |          |

[0287]

[表48]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-284     |    | 575   | 2.66        | 1           |          |
| I-285     |    | 811   | 3.19        | 1           |          |
| I-286     |   | 811   | 2.99        | 1           |          |
| I-287     |  | 611   | 2.74        | 1           |          |
| I-288     |  | 641   | 2.80        | 1           |          |
| I-289     |  | 729   | 1.82        | 10          |          |

[0288]

[表49]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-290     |      | 756   | 1.76        | 10          |          |
| I-291     |      | 753   | 1.61        | 9           | b        |
| I-292     |      | 753   | 1.61        | 9           | b        |
| I-293     |      | 647   | 1.79        | 10          |          |
| I-294     |      | 730   | 2.57        | 1           |          |

[0289]

[表50]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-295     |      | 820   | 1.26        | 10          |          |
| I-296     |      | 768   | 1.85        | 9           |          |
| I-297     |      | 779   | 1.57        | 9           | c        |
| I-298     |      | 732   | 1.87        | 1           | a        |
| I-299     |      | 637   | 2.88        | 1           |          |
| I-300     |      | 760   | 2.83        | 1           | b        |

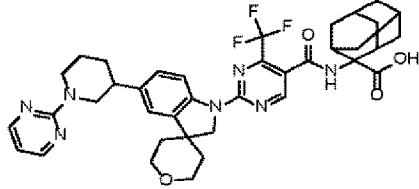
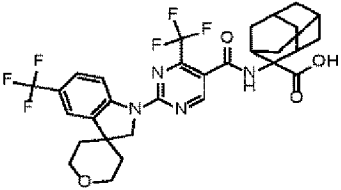
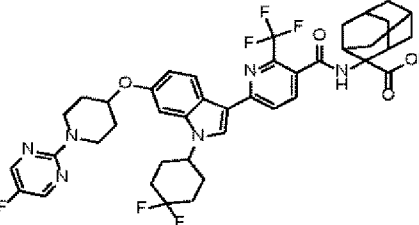
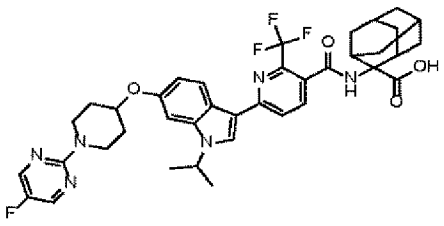
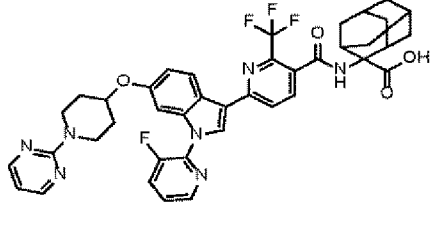
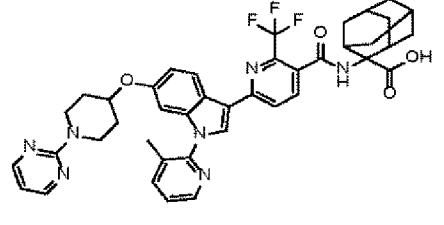
[0290]

[表51]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-301     |      | 785   | 2.69        | 1           |          |
| I-302     |      | 730   | 1.66        | 9           |          |
| I-303     |      | 806   | 1.87        | 9           |          |
| I-304     |      | 784   | 1.78        | 10          |          |
| I-305     |      | 814   | 1.96        | 10          |          |

[0291]

[表52]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-306     |    | 717   | 2.69        | 1           | a        |
| I-307     |    | 625   | 2.82        | 1           |          |
| I-308     |   | 797   | 3.01        | 1           |          |
| I-309     |  | 721   | 2.96        | 1           |          |
| I-310     |  | 758   | 2.92        | 4           |          |
| I-311     |  | 752   | 2.88        | 4           |          |

[0292]

[表53]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-312     |      | 756   | 2.80        | 4           |          |
| I-313     |      | 755   | 3.07        | 4           |          |
| I-314     |      | 751   | 3.19        | 4           |          |
| I-315     |      | 762   | 2.92        | 4           |          |
| I-316     |      | 806   | 2.92        | 4           |          |
| I-317     |      | 752   | 2.60        | 4           |          |

[0293]



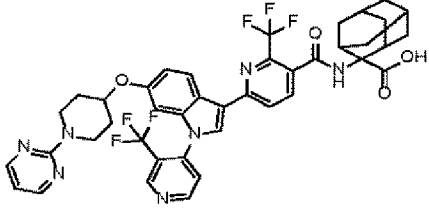
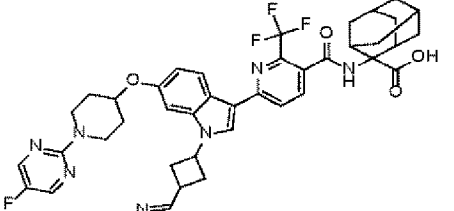
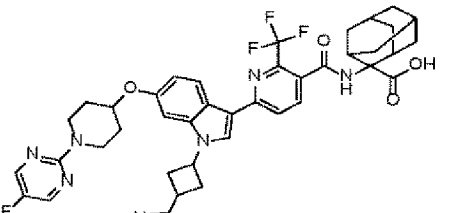
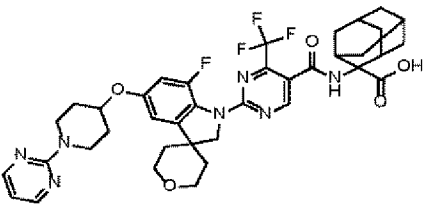
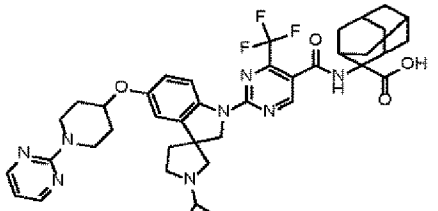


[表55]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-323     |      | 676   | 1.48        | 10          |          |
| I-324     |      | 731   | 1.77        | 9           | c        |
| I-325     |      | 768   | 2.82        | 4           |          |
| I-326     |      | 768   | 2.41        | 4           |          |
| I-327     |      | 805   | 3.08        | 4           |          |
| I-328     |      | 741   | 2.72        | 4           |          |

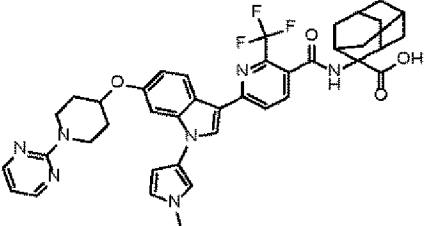
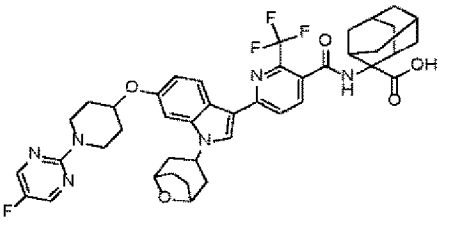
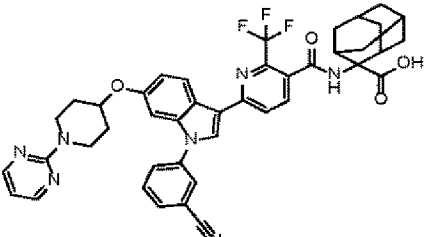
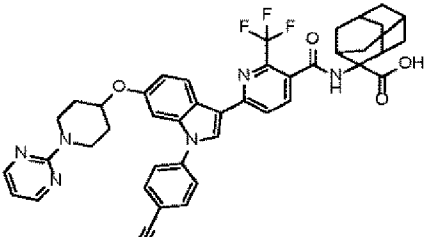
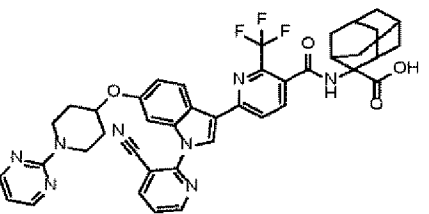
[0295]

[表56]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-329     |    | 806   | 2.88        | 4           |          |
| I-330     |    | 758   | 2.89        | 1           | b        |
| I-331     |   | 758   | 3.06        | 1           | b        |
| I-332     |  | 752   | 2.62        | 1           |          |
| I-333     |  | 775   | 2.08        | 1           | a        |

[0296]

[表57]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-334     |    | 740   | 2.81        | 1           |          |
| I-335     |    | 789   | 3.10        | 1           | b        |
| I-336     |   | 762   | 2.99        | 4           |          |
| I-337     |  | 762   | 3.01        | 4           |          |
| I-338     |  | 763   | 2.82        | 4           |          |

[0297]

[表58]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-339     |      | 763   | 3.00        | 4           |          |
| I-340     |      | 763   | 3.00        | 4           |          |
| I-341     |      | 798   | 1.72        | 9           |          |
| I-342     |      | 712   | 1.44        | 10          |          |
| I-343     |      | 690   | 1.45        | 10          |          |

[0298]

[表59]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-344     |      | 726   | 1.57        | 10          |          |
| I-345     |      | 797   | 1.81        | 9           |          |
| I-346     |      | 731   | 1.62        | 9           | a        |
| I-347     |      | 637   | 1.69        | 9           |          |
| I-348     |      | 649   | 1.76        | 9           |          |
| I-349     |      | 716   | 2.68        | 1           |          |

[0299]

[表60]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-350     |      | 719   | 3.17        | 1           |          |
| I-351     |      | 706   | 1.87        | 1           |          |
| I-352     |      | 696   | 1.89        | 1           |          |
| I-353     |      | 747   | 1.38        | 9           |          |
| I-354     |      | 792   | 1.39        | 9           |          |
| I-355     |      | 679   | 1.85        | 10          |          |

[0300]

[表61]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-356     |      | 695   | 1.19        | 10          |          |
| I-357     |      | 703   | 1.65        | 9           |          |
| I-358     |      | 703   | 1.69        | 9           | a        |
| I-359     |      | 795   | 3.24        | 1           |          |
| I-360     |      | 733   | 1.97        | 1           |          |

[0301]

[表62]

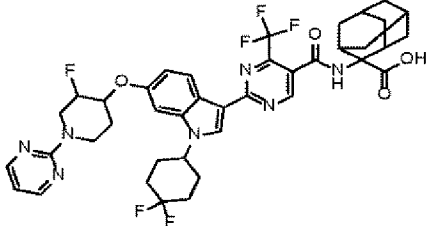
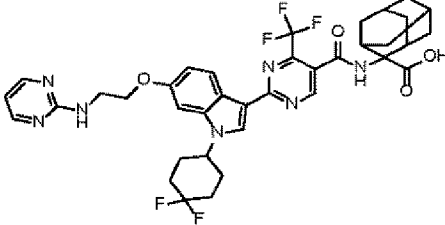
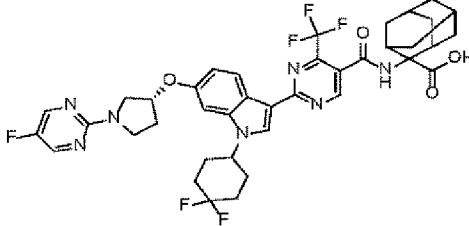
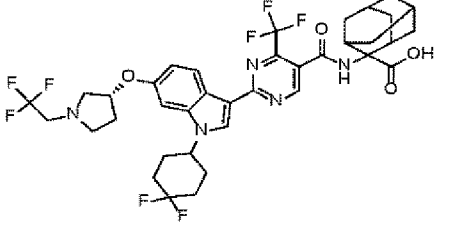
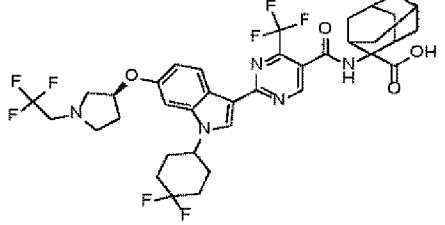
| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-361     |      | 815   | 2.98        | 1           | a        |
| I-362     |      | 761   | 2.40        | 1           | a        |
| I-363     |      | 786   | 1.26        | 9           |          |
| I-364     |      | 790   | 2.53        | 1           | a        |
| I-365     |      | 800   | 2.86        | 1           |          |

[0302]





[表64]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-371     |    | 798   | 1.76        | 10          | c        |
| I-372     |    | 740   | 1.58        | 10          |          |
| I-373     |   | 784   | 1.74        | 9           |          |
| I-374     |  | 770   | 1.75        | 9           |          |
| I-375     |  | 770   | 1.75        | 9           |          |

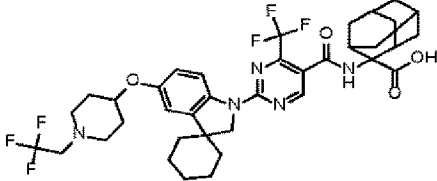
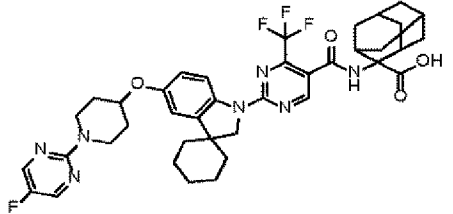
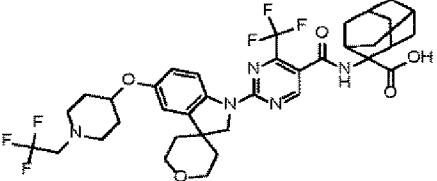
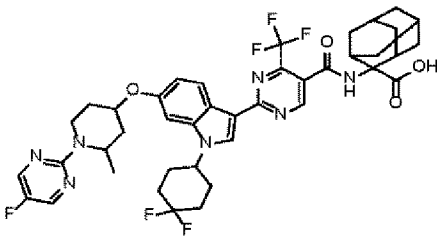
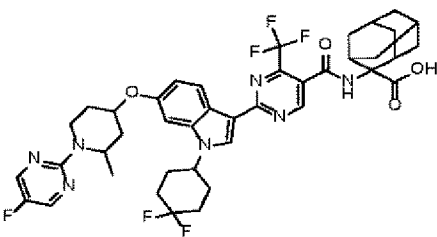
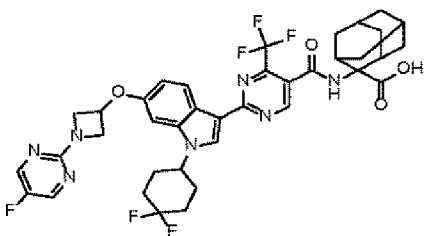
[0304]

[表65]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-376     |      | 812   | 1.95        | 10          | c        |
| I-377     |      | 784   | 1.74        | 9           |          |
| I-378     |      | 764   | 1.82        | 9           | c        |
| I-379     |      | 720   | 1.85        | 9           |          |
| I-380     |      | 728   | 3.34        | 1           |          |
| I-381     |      | 655   | 2.81        | 1           |          |

[0305]

[表66]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-382     |    | 736   | 3.32        | 1           |          |
| I-383     |    | 750   | 3.53        | 1           |          |
| I-384     |   | 738   | 2.80        | 1           |          |
| I-385     |  | 812   | 1.91        | 10          | f        |
| I-386     |  | 812   | 1.92        | 10          | f        |
| I-387     |  | 770   | 1.71        | 10          |          |

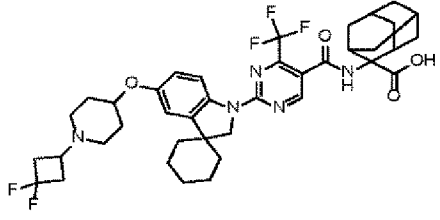
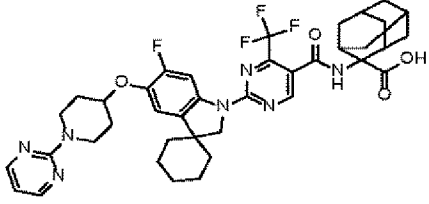
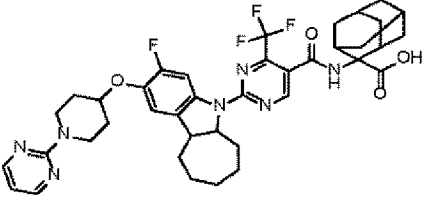
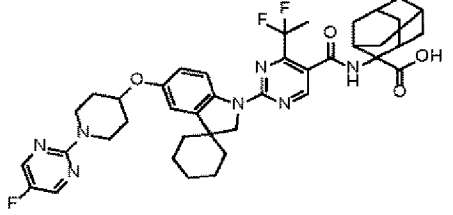
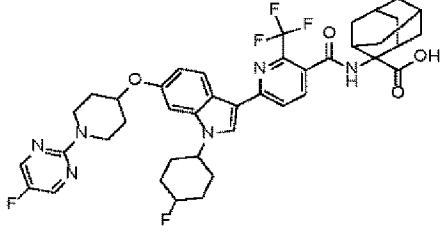
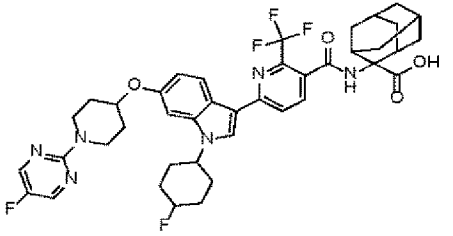
[0306]

[表67]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-388     |      | 756   | 1.72        | 10          |          |
| I-389     |      | 755   | 1.80        | 9           |          |
| I-390     |      | 755   | 1.82        | 9           |          |
| I-391     |      | 794   | 1.83        | 9           | b        |
| I-392     |      | 794   | 1.82        | 9           | b        |

[0307]

[表68]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-393     |    | 744   | 2.33        | 1           |          |
| I-394     |    | 750   | 3.35        | 1           |          |
| I-395     |   | 750   | 3.42        | 1           | f        |
| I-396     |  | 746   | 3.55        | 1           |          |
| I-397     |  | 779   | 3.20        | 1           | b        |
| I-398     |  | 779   | 2.98        | 1           | b        |

[0308]

[表69]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-399     |      | 695   | 3.24        | 1           |          |
| I-400     |      | 740   | 2.19        | 1           |          |
| I-401     |      | 691   | 3.19        | 1           |          |
| I-402     |      | 753   | 3.60        | 1           |          |
| I-403     |      | 798   | 1.85        | 9           | c        |
| I-404     |      | 794   | 1.84        | 9           | b        |

[0309]

[表70]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-405     |      | 794   | 1.83        | 9           | b        |
| I-406     |      | 796   | 1.55        | 9           |          |
| I-407     |      | 810   | 1.75        | 9           |          |
| I-408     |      | 834   | 1.90        | 9           |          |
| I-409     |      | 816   | 1.76        | 9           |          |

[0310]

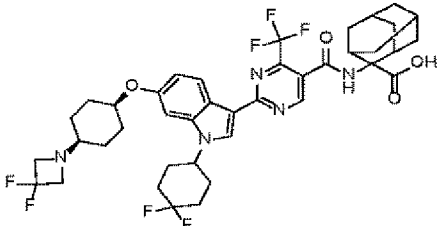
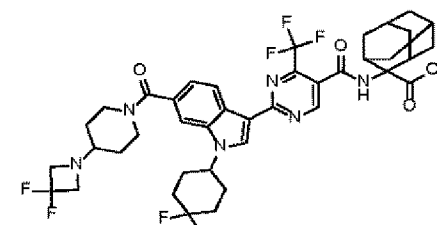
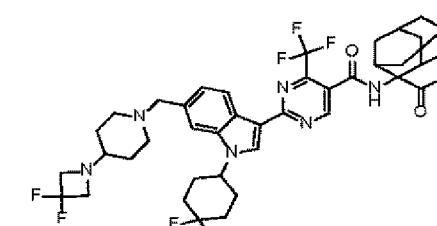
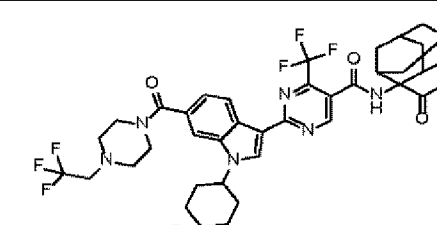
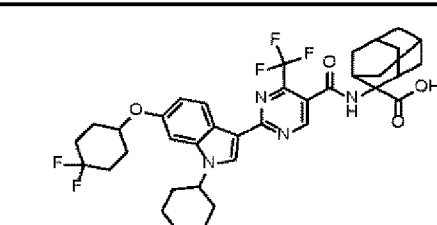


[表71]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分)   | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|---------------|-------------|----------|
| I-410     |      | 750   | 1.76          | 9           | a        |
| I-411     |      | 797   | 1.69          | 9           |          |
| I-412     |      | 764   | 1.45          | 10          | b        |
| I-413     |      | 764   | 1.56          | 10          | b        |
| I-414     |      | 798   | 1.83,<br>1.84 | 10          | c        |

[0311]

[表72]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-415     |    | 792   | 1.36        | 9           |          |
| I-416     |    | 805   | 1.31        | 10          |          |
| I-417     |   | 791   | 1.18        | 10          |          |
| I-418     |  | 797   | 1.62        | 10          |          |
| I-419     |  | 737   | 1.82        | 10          |          |

[0312]

[表73]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-420     |      | 803   | 1.85        | 9           |          |
| I-421     |      | 750   | 1.94        | 9           |          |
| I-422     |      | 780   | 1.31        | 9           |          |
| I-423     |      | 792   | 1.89        | 9           | b        |
| I-424     |      | 792   | 1.85        | 9           | b        |

[0313]



[表75]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-430     |      | 752   | 1.81        | 10          | a        |
| I-431     |      | 764   | 1.76        | 9           |          |
| I-432     |      | 815   | 1.90        | 9           |          |
| I-433     |      | 811   | 1.63        | 10          |          |
| I-434     |      | 787   | 3.07        | 1           | b        |
| I-435     |      | 650   | 1.41        | 9           |          |

[0315]

[表76]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-436     |      | 717   | 1.67        | 9           |          |
| I-437     |      | 804   | 1.80        | 9           |          |
| I-438     |      | 744   | 2.40        | 2           |          |
| I-439     |      | 750   | 3.44        | 1           |          |
| I-440     |      | 732   | 3.29        | 2           |          |
| I-441     |      | 796   | 3.34        | 2           |          |

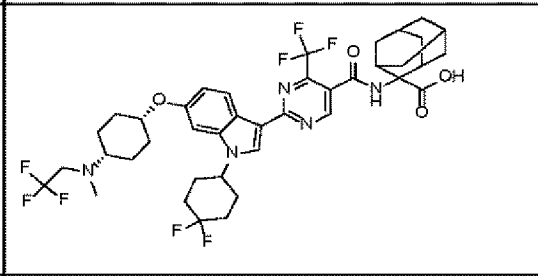
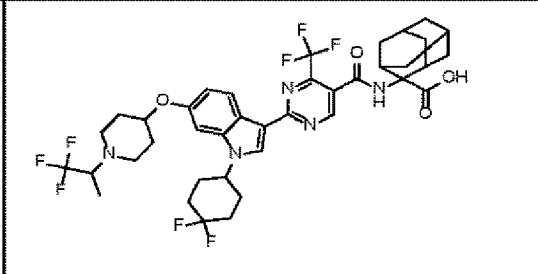
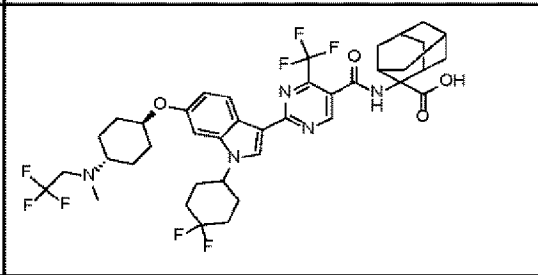
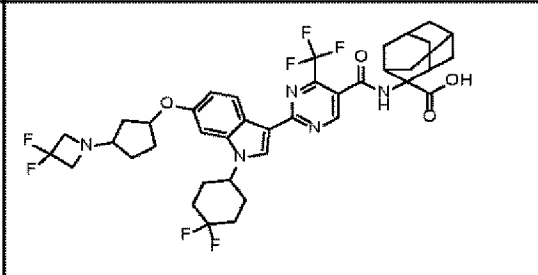
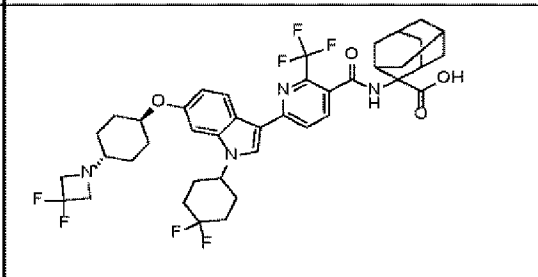
[0316]

[表77]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分)   | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|---------------|-------------|----------|
| I-442     |      | 669   | 2.86          | 1           |          |
| I-443     |      | 740   | 2.40          | 2           |          |
| I-444     |      | 745   | 2.89          | 2           |          |
| I-445     |      | 745   | 1.84,<br>1.86 | 10          | c        |
| I-446     |      | 770   | 1.78          | 10          |          |
| I-447     |      | 757   | 1.88          | 10          |          |

[0317]

[表78]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-448     |    | 812   | 1.83        | 9           |          |
| I-449     |    | 798   | 1.85        | 9           | a        |
| I-450     |   | 812   | 1.85        | 9           |          |
| I-451     |  | 778   | 1.41        | 9           | c        |
| I-452     |  | 791   | 1.35        | 9           |          |

[0318]





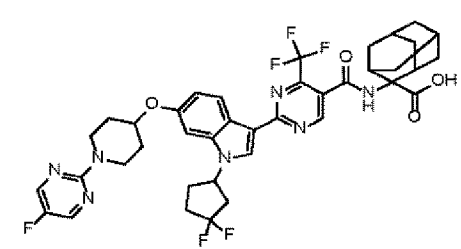
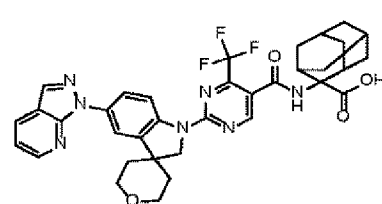
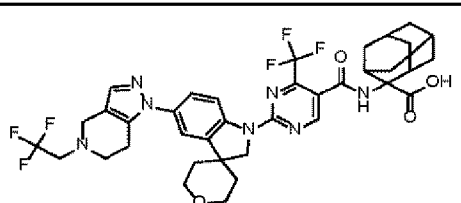
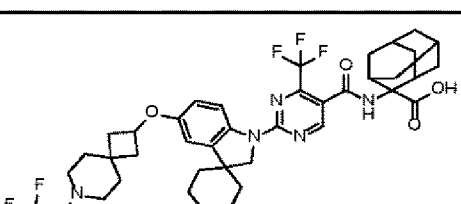
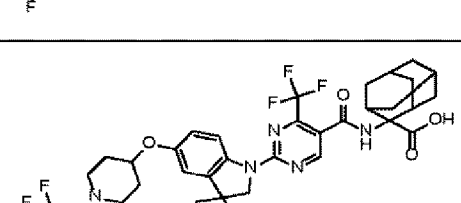
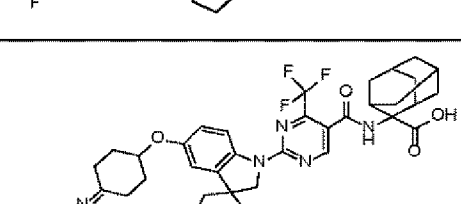


[表81]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-464     |      | 727   | 2.21        | 2           |          |
| I-465     |      | 734   | 2.74        | 2           |          |
| I-466     |      | 641   | 2.80        | 1           | a        |
| I-467     |      | 724   | 2.77        | 1           | a        |
| I-468     |      | 758   | 1.90        | 10          |          |
| I-469     |      | 784   | 1.92        | 10          |          |

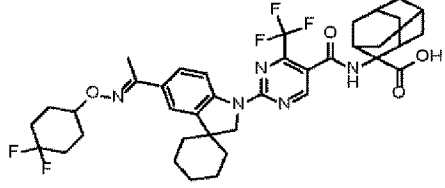
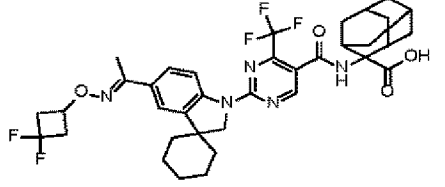
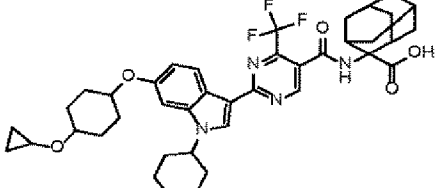
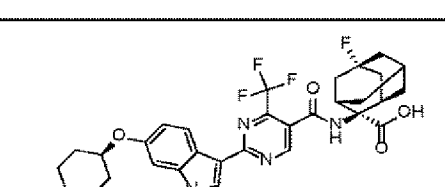
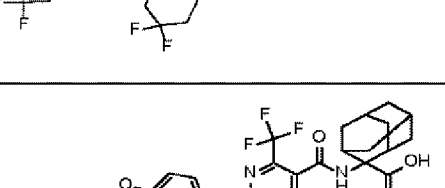
[0321]

[表82]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-470     |    | 784   | 1.85        | 9           | a        |
| I-471     |    | 674   | 1.62        | 10          |          |
| I-472     |   | 760   | 1.63        | 10          |          |
| I-473     |  | 776   | 3.38        | 2           |          |
| I-474     |  | 722   | 3.22        | 1           |          |
| I-475     |  | 772   | 3.49        | 1           | a        |

[0322]

[表83]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-476     |    | 730   | 3.59        | 1           | b        |
| I-477     |    | 702   | 3.46        | 1           | b        |
| I-478     |   | 757   | 1.88        | 9           | b        |
| I-479     |  | 810   | 1.27        | 9           |          |
| I-480     |  | 757   | 1.88        | 9           | b        |

[0323]

[表84]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-481     |      | 788   | 1.34        | 10          |          |
| I-482     |      | 718   | 2.28        | 1           |          |
| I-483     |      | 682   | 2.48        | 1           |          |
| I-484     |      | 742   | 2.23        | 1           |          |
| I-485     |      | 726   | 2.37        | 1           |          |
| I-486     |      | 750   | 3.56        | 1           | a        |

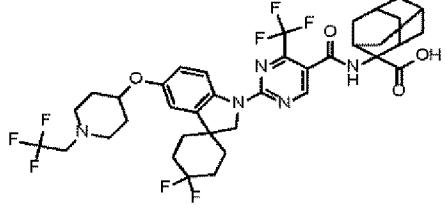
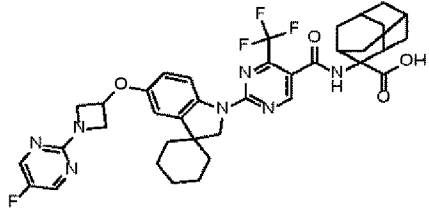
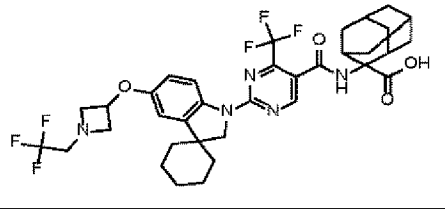
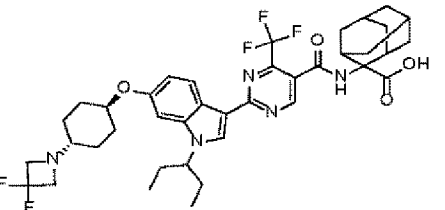
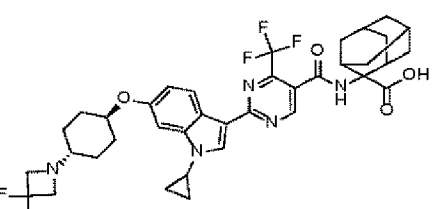
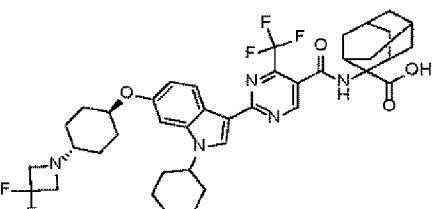
[0324]

[表85]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-487     |      | 736   | 3.36        | 1           | a        |
| I-488     |      | 681   | 3.17        | 1           |          |
| I-489     |      | 670   | 2.80        | 1           |          |
| I-490     |      | 708   | 2.52        | 1           |          |
| I-491     |      | 676   | 2.47        | 1           |          |
| I-492     |      | 751   | 2.52        | 1           |          |

[0325]

[表86]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-493     |    | 772   | 3.09        | 1           |          |
| I-494     |    | 722   | 3.23        | 1           |          |
| I-495     |   | 708   | 3.22        | 1           |          |
| I-496     |  | 744   | 1.40        | 9           |          |
| I-497     |  | 714   | 1.28        | 9           |          |
| I-498     |  | 798   | 1.24        | 9           |          |

[0326]



[表87]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-499     |      | 758   | 1.22        | 9           |          |
| I-500     |      | 744   | 2.49        | 1           |          |
| I-501     |      | 720   | 2.98        | 1           |          |
| I-502     |      | 730   | 2.29        | 1           |          |
| I-503     |      | 749   | 2.94        | 1           |          |
| I-504     |      | 763   | 3.07        | 1           |          |

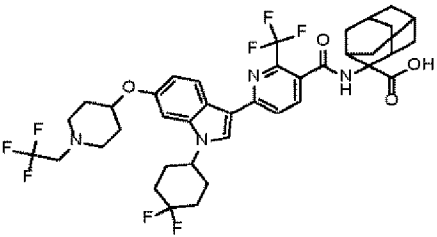
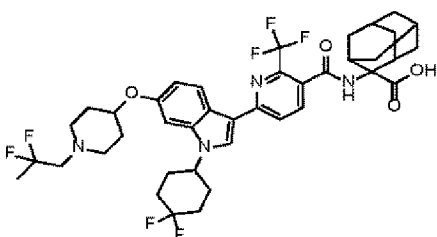
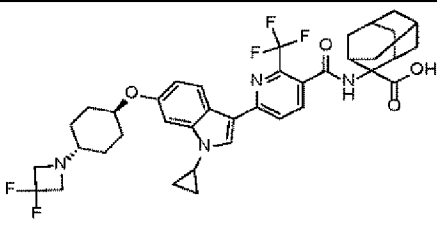
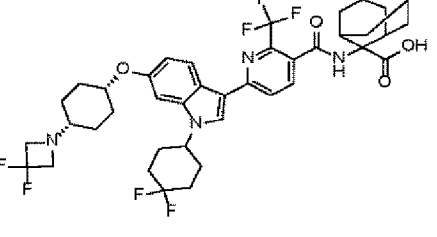
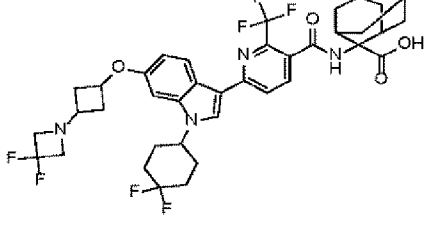
[0327]

[表88]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-505     |      | 749   | 3.00        | 1           |          |
| I-506     |      | 742   | 2.13        | 1           |          |
| I-507     |      | 746   | 1.25        | 10          |          |
| I-508     |      | 746   | 1.25        | 10          |          |
| I-509     |      | 774   | 1.34        | 10          | e        |
| I-510     |      | 774   | 1.33        | 9           | e        |

[0328]

[表89]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-511     |    | 783   | 1.77        | 10          |          |
| I-512     |    | 779   | 1.26        | 10          |          |
| I-513     |   | 713   | 1.27        | 10          |          |
| I-514     |  | 791   | 1.30        | 9           |          |
| I-515     |  | 763   | 1.42        | 9           | b        |

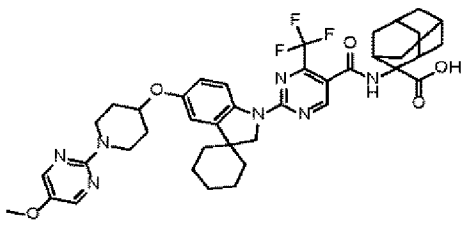
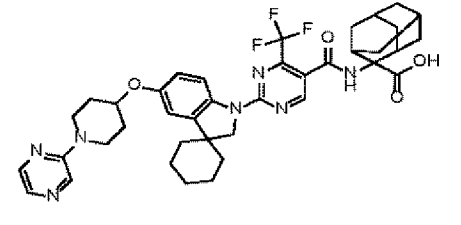
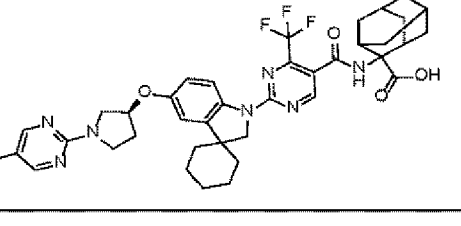
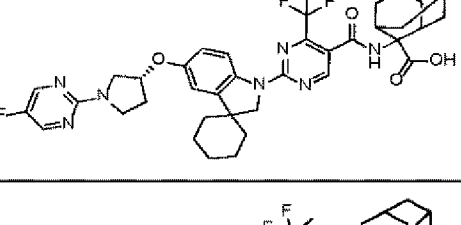
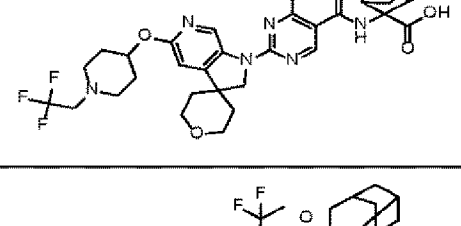
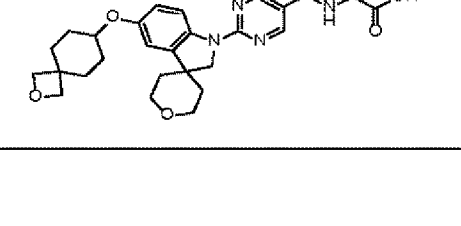
[0329]

[表90]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-516     |      | 778   | 1.31        | 9           | b        |
| I-517     |      | 722   | 2.36        | 1           |          |
| I-518     |      | 722   | 2.36        | 1           |          |
| I-519     |      | 721   | 2.99        | 1           |          |
| I-520     |      | 757   | 3.39        | 1           |          |
| I-521     |      | 693   | 3.03        | 1           |          |

[0330]

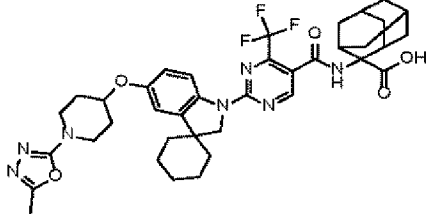
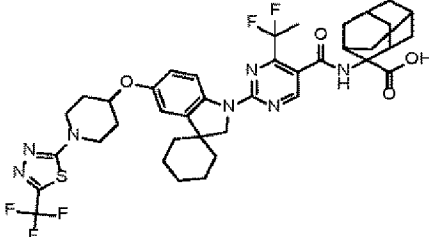
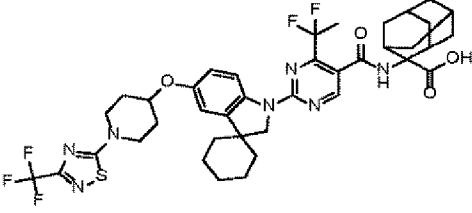
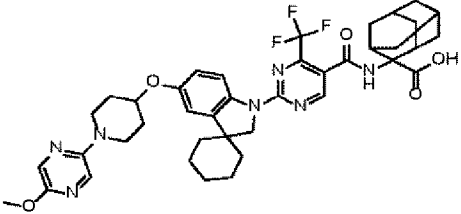
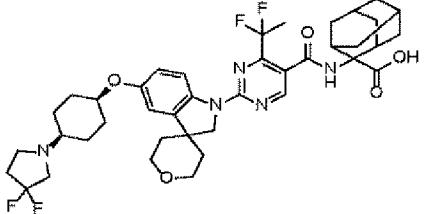
[表91]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-522     |    | 762   | 3.45        | 1           |          |
| I-523     |    | 732   | 3.26        | 1           |          |
| I-524     |   | 736   | 2.42        | 1           |          |
| I-525     |  | 736   | 2.42        | 1           |          |
| I-526     |  | 735   | 2.62        | 1           |          |
| I-527     |  | 693   | 2.70        | 1           |          |

[0331]



[表93]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-534     |    | 736   | 3.15        | 1           |          |
| I-535     |    | 802   | 3.43        | 1           |          |
| I-536     |   | 802   | 3.53        | 1           |          |
| I-537     |  | 762   | 3.50        | 1           |          |
| I-538     |  | 756   | 2.24        | 1           |          |

[0333]

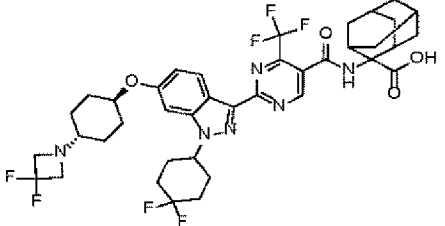
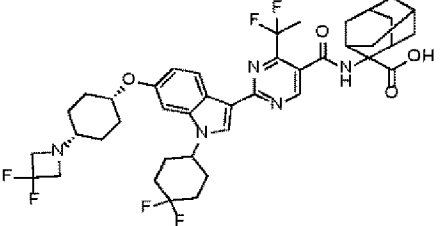
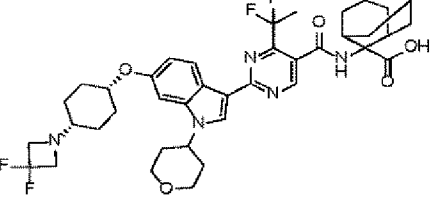
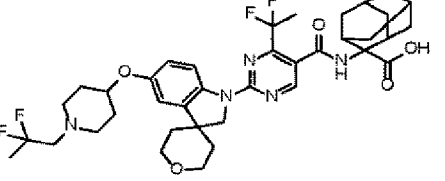
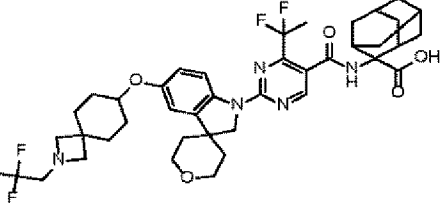
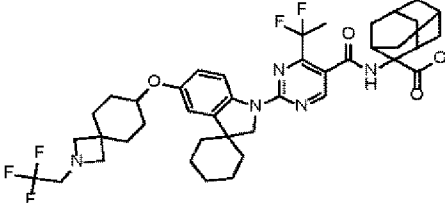
[表94]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-539     |      | 754   | 2.81        | 1           |          |
| I-540     |      | 754   | 2.77        | 1           |          |
| I-541     |      | 756   | 2.24        | 1           |          |
| I-542     |      | 720   | 2.71        | 1           |          |
| I-543     |      | 714   | 1.25        | 9           |          |
| I-544     |      | 702   | 1.21        | 9           |          |

[0334]



[表95]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-545     |    | 793   | 1.34        | 9           |          |
| I-546     |    | 788   | 1.28        | 9           |          |
| I-547     |   | 754   | 1.14        | 9           |          |
| I-548     |  | 730   | 2.15        | 1           |          |
| I-549     |  | 774   | 2.39        | 1           |          |
| I-550     |  | 772   | 2.96        | 1           |          |

[0335]

[表96]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-551     |      | 742   | 2.24        | 1           |          |
| I-552     |      | 748   | 2.21        | 1           |          |
| I-553     |      | 762   | 2.88        | 1           |          |
| I-554     |      | 760   | 2.00        | 1           |          |
| I-555     |      | 741   | 2.46        | 1           |          |
| I-556     |      | 759   | 2.29        | 1           |          |

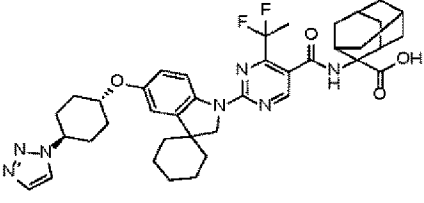
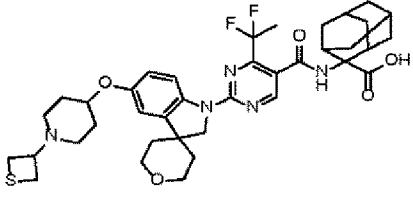
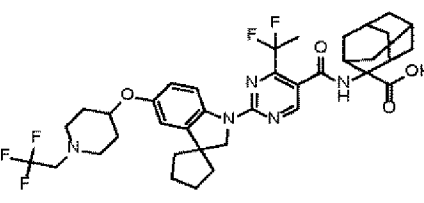
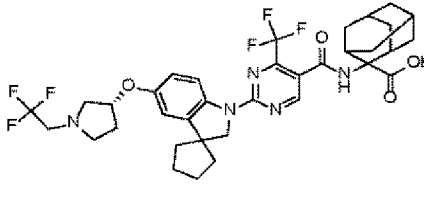
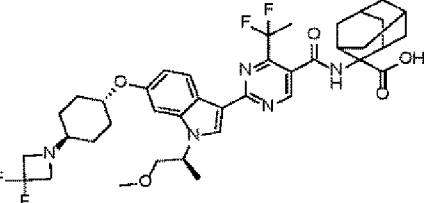
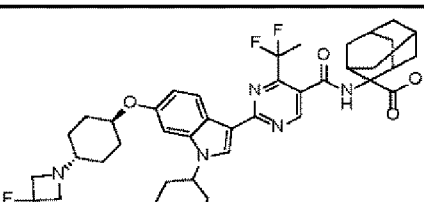
[0336]

[表97]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-557     |      | 747   | 3.51        | 1           |          |
| I-558     |      | 751   | 3.54        | 1           |          |
| I-559     |      | 716   | 2.08        | 1           |          |
| I-560     |      | 734   | 2.81        | 1           |          |
| I-561     |      | 720   | 2.74        | 1           |          |
| I-562     |      | 747   | 2.94        | 1           |          |

[0337]

[表98]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-563     |    | 716   | 2.99        | 1           |          |
| I-564     |    | 724   | 2.14        | 1           |          |
| I-565     |   | 718   | 3.25        | 1           |          |
| I-566     |  | 708   | 3.22        | 1           |          |
| I-567     |  | 742   | 1.23        | 10          |          |
| I-568     |  | 770   | 1.32        | 10          | e        |

[0338]

[表99]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-569     |      | 742   | 1.22        | 9           |          |
| I-570     |      | 740   | 1.36        | 9           |          |
| I-571     |      | 770   | 1.30        | 9           | e        |
| I-572     |      | 754   | 1.18        | 9           |          |
| I-573     |      | 806   | 1.75        | 10          |          |
| I-574     |      | 757   | 1.23        | 10          |          |

[0339]

[表100]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-575     |      | 743   | 1.39        | 10          |          |
| I-576     |      | 734   | 1.16        | 10          |          |
| I-577     |      | 745   | 1.25        | 10          |          |
| I-578     |      | 746   | 1.15        | 10          |          |
| I-579     |      | 773   | 1.33        | 10          | e        |
| I-580     |      | 794   | 1.24        | 10          |          |

[0340]

[表101]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-581     |      | 745   | 1.24        | 10          |          |
| I-582     |      | 797   | 1.25        | 10          |          |
| I-583     |      | 776   | 1.26        | 9           |          |
| I-584     |      | 773   | 1.33        | 9           | e        |
| I-585     |      | 746   | 1.21        | 9           |          |
| I-586     |      | 742   | 2.07        | 1           |          |

[0341]

[表102]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-587     |      | 748   | 3.06        | 1           |          |
| I-588     |      | 734   | 3.50        | 1           |          |
| I-589     |      | 720   | 3.28        | 1           |          |
| I-590     |      | 728   | 2.53        | 1           |          |
| I-591     |      | 728   | 2.54        | 1           |          |
| I-592     |      | 706   | 2.72        | 1           |          |

[0342]

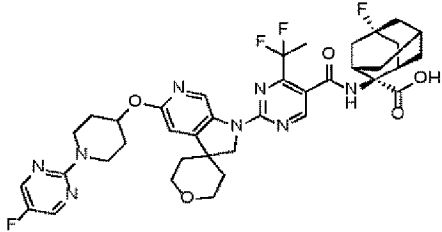
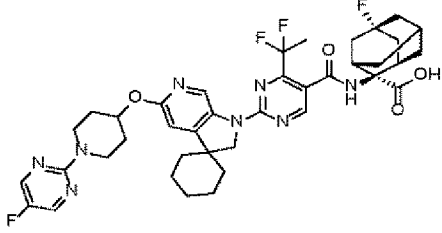
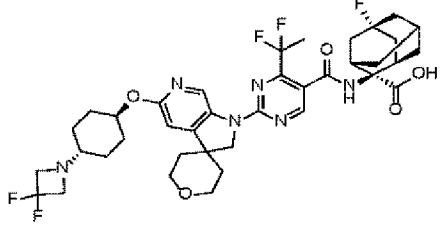
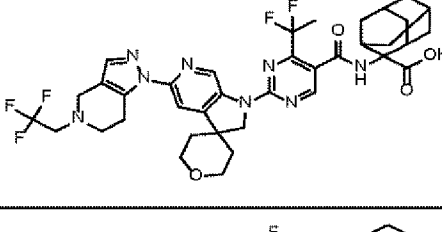
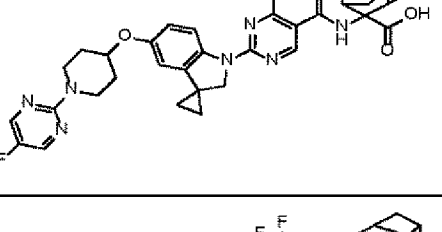
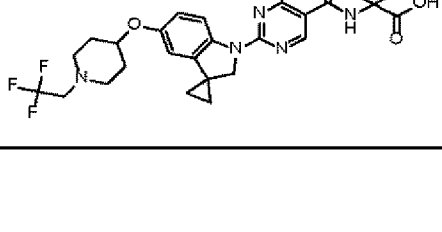


[表103]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-593     |      | 756   | 2.12        | 1           |          |
| I-594     |      | 743   | 2.00        | 1           |          |
| I-595     |      | 745   | 2.10        | 1           |          |
| I-596     |      | 756   | 2.79        | 1           |          |
| I-597     |      | 698   | 2.42        | 1           |          |
| I-598     |      | 704   | 3.18        | 1           |          |

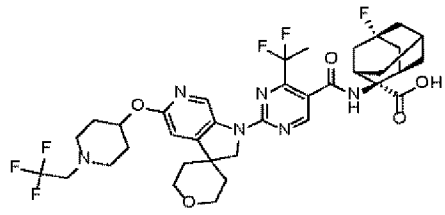
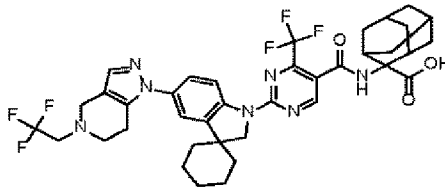
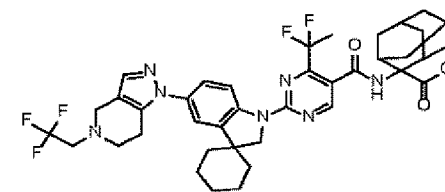
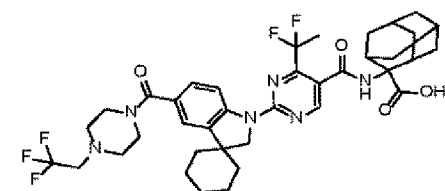
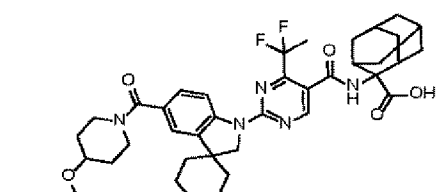
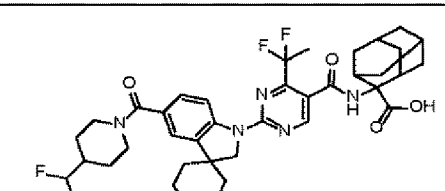
[0343]

[表104]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-599     |    | 767   | 2.77        | 1           |          |
| I-600     |    | 765   | 3.33        | 1           |          |
| I-601     |   | 761   | 1.88        | 1           |          |
| I-602     |  | 757   | 2.79        | 1           |          |
| I-603     |  | 704   | 3.25        | 1           |          |
| I-604     |  | 690   | 3.01        | 1           |          |

[0344]

[表105]

| 化合物<br>番号 | 化学構造  | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|---|-------|-------------|-------------|----------|
| I-605     |    | 753   | 2.43        | 1           |          |
| I-606     |    | 758   | 3.30        | 1           |          |
| I-607     |   | 754   | 3.28        | 1           |          |
| I-608     |  | 745   | 2.98        | 1           |          |
| I-609     |  | 692   | 2.82        | 1           |          |
| I-610     |  | 712   | 2.95        | 1           |          |

[0345]

[表106]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-611     |      | 806   | 1.26        | 10          |          |
| I-612     |      | 742   | 1.14        | 10          |          |
| I-613     |      | 730   | 1.36        | 10          |          |
| I-614     |      | 758   | 1.20        | 10          |          |
| I-615     |      | 730   | 1.17        | 10          |          |
| I-616     |      | 716   | 1.28        | 9           |          |

[0346]

[表107]

| 化合物<br>番号 | 化学構造 | [M+H] | 保持時間<br>(分) | LC/MS<br>条件 | 立体<br>構造 |
|-----------|------|-------|-------------|-------------|----------|
| I-617     |      | 730   | 1.33        | 9           |          |
| I-618     |      | 712   | 1.24        | 9           |          |
| I-619     |      | 760   | 1.40        | 9           | b        |
| I-620     |      | 714   | 1.29        | 10          | d        |
| I-621     |      | 726   | 1.22        | 9           | b        |
| I-622     |      | 748   | 1.24        | 10          |          |

[0347] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

本発明に係る式(1)で示される化合物は、RSウイルスにより生じる細

胞変性阻害作用を有し、ヒトの細胞変性を阻害するものであればよい。

具体的には、以下に記載する評価方法において、EC50は5000nM以下が好ましく、より好ましくは、1000nM以下、さらに好ましくは100nM以下である。

[0348] 試験例1 in vitro CPE(Cytopathic Effect, 細胞変性効果)抑制効果確認試験

予め被験試料をDMSOで適度な濃度に希釈し、384ウェルプレートに3倍段階希釈系列を作製した(0.32 $\mu$ L/ウェル)。2% FBS E-MEM(Eagle's Minimum Essential Medium; Invitrogenにカナマイシン及びFBSを添加して調製)にてHEp-2細胞(CCL-23; ATCC)を適当数(2.4 $\times$ 10<sup>5</sup>cells/mL)に調製し、予め被験試料を分注した384ウェルプレートに12.5 $\mu$ L/ウェルで添加した。RSV A2株を培養液で適度な濃度に希釈し、被験試料が入った384ウェルプレートに12.5 $\mu$ L/ウェルずつ分注した。さらに培養液を加え最終的に50 $\mu$ L/ウェルで実験を開始した。対照コントロールについてはウイルスなしの培養液のみを添加したウェルを作製した。37 $^{\circ}$ C, 5% CO<sub>2</sub>インキュベータにて4日間静置培養してから、プレートを取り出し、室温にて30分放置した後、CellTiter-Glo(登録商標) 2.0 assay(Promega)を15 $\mu$ L/ウェルで添加し、30秒ミキシングしてからおよそ1時間放置した。その後、EnVision(PerkinElmer)を用いてルミネッセンスを定量した。被験試薬によるRSV誘発性CPEの抑制効果は、CellTiter-Glo(登録商標) 2.0による残存している生存細胞のレベルから各試験濃度について、0%および100%の阻害率で算出され、各化合物のEC50値は、RSV誘発性の細胞変性効果を50%阻害する濃度として非線形回帰により算出した。なおRSV B型に対して評価する場合は、RSV B(Wash/18537株)をA型と同様に感染させ、5日間培養してから、A2株と同様に定量した。

(結果)

本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

本発明化合物のRSV A型に対する抑制効果を以下に示す。なお、EC50値は、10nM未満を「A」、10nM以上100nM未満を「B」、

100 nM以上5000 nM以下を「C」とする。

化合物番号 I-23 : 0.96 nM

化合物番号 I-33 : 7.5 nM

化合物番号 I-82 : 0.27 nM

化合物番号 I-148 : 1.5 nM

化合物番号 I-159 : 0.88 nM

化合物番号 I-162 : 0.88 nM

化合物番号 I-165 : 0.37 nM

化合物番号 I-182 : 0.39 nM

化合物番号 I-228 : 1.3 nM

化合物番号 I-268 : 1.4 nM

化合物番号 I-269 : 1.3 nM

化合物番号 I-270 : 37 nM

化合物番号 I-486 : 3 nM

化合物番号 I-570 : 0.70 nM

化合物番号 I-591 : 0.61 nM

化合物番号 I-594 : 0.38 nM

[0349]

[表108]

| 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) |
|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| I-1       | B            | I-54      | A            | I-106     | A            | I-158     | A            |
| I-2       | B            | I-55      | A            | I-107     | A            | I-160     | B            |
| I-3       | B            | I-56      | A            | I-108     | A            | I-161     | A            |
| I-4       | B            | I-57      | A            | I-109     | A            | I-163     | A            |
| I-5       | B            | I-58      | B            | I-110     | A            | I-164     | A            |
| I-6       | B            | I-59      | B            | I-111     | A            | I-166     | A            |
| I-7       | B            | I-60      | B            | I-112     | B            | I-167     | C            |
| I-8       | B            | I-61      | A            | I-113     | A            | I-168     | A            |
| I-9       | B            | I-62      | A            | I-114     | A            | I-169     | A            |
| I-10      | C            | I-63      | A            | I-115     | A            | I-170     | A            |
| I-11      | A            | I-64      | C            | I-116     | A            | I-171     | B            |
| I-12      | A            | I-65      | B            | I-117     | B            | I-172     | C            |
| I-13      | A            | I-66      | B            | I-118     | A            | I-173     | B            |
| I-14      | C            | I-67      | B            | I-119     | A            | I-174     | A            |
| I-15      | B            | I-68      | B            | I-120     | A            | I-175     | A            |
| I-16      | A            | I-69      | C            | I-121     | A            | I-176     | A            |
| I-17      | A            | I-70      | B            | I-122     | A            | I-177     | A            |
| I-18      | A            | I-71      | A            | I-123     | A            | I-178     | B            |
| I-19      | A            | I-72      | A            | I-124     | B            | I-179     | A            |
| I-20      | B            | I-73      | B            | I-125     | B            | I-180     | A            |
| I-21      | A            | I-74      | A            | I-126     | A            | I-181     | B            |
| I-22      | A            | I-75      | B            | I-127     | A            | I-183     | A            |
| I-24      | B            | I-76      | B            | I-128     | A            | I-184     | A            |
| I-25      | B            | I-77      | A            | I-129     | A            | I-185     | A            |
| I-26      | B            | I-78      | A            | I-130     | A            | I-186     | A            |
| I-27      | B            | I-79      | B            | I-131     | A            | I-187     | B            |
| I-28      | B            | I-80      | A            | I-132     | B            | I-188     | A            |
| I-29      | A            | I-81      | A            | I-133     | A            | I-189     | A            |
| I-30      | B            | I-83      | A            | I-134     | A            | I-190     | A            |
| I-31      | A            | I-84      | B            | I-135     | A            | I-191     | A            |
| I-32      | B            | I-85      | B            | I-136     | A            | I-192     | A            |
| I-34      | A            | I-86      | A            | I-137     | A            | I-193     | A            |
| I-35      | B            | I-87      | A            | I-138     | A            | I-194     | A            |
| I-36      | A            | I-88      | A            | I-139     | A            | I-195     | A            |
| I-37      | A            | I-89      | C            | I-140     | B            | I-196     | A            |
| I-38      | B            | I-90      | C            | I-141     | A            | I-197     | A            |
| I-39      | B            | I-91      | A            | I-142     | A            | I-198     | A            |
| I-40      | A            | I-92      | A            | I-143     | A            | I-199     | A            |
| I-41      | A            | I-93      | A            | I-144     | C            | I-200     | A            |
| I-42      | A            | I-94      | A            | I-145     | B            | I-201     | B            |
| I-43      | B            | I-95      | A            | I-146     | A            | I-202     | B            |
| I-44      | B            | I-96      | A            | I-147     | A            | I-203     | A            |
| I-45      | A            | I-97      | B            | I-149     | A            | I-204     | A            |
| I-46      | B            | I-98      | A            | I-150     | A            | I-205     | A            |
| I-47      | B            | I-99      | A            | I-151     | A            | I-206     | A            |
| I-48      | A            | I-100     | A            | I-152     | A            | I-207     | B            |
| I-49      | B            | I-101     | A            | I-153     | A            | I-208     | A            |
| I-50      | B            | I-102     | A            | I-154     | A            | I-209     | A            |
| I-51      | B            | I-103     | A            | I-155     | A            | I-210     | A            |
| I-52      | B            | I-104     | A            | I-156     | C            | I-211     | A            |
| I-53      | B            | I-105     | A            | I-157     | A            | I-212     | C            |

[0350]



[表109]

| 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) |
|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| I-213     | A            | I-265     | A            | I-319     | A            | I-370     | A            |
| I-214     | A            | I-266     | A            | I-320     | A            | I-371     | A            |
| I-215     | B            | I-267     | A            | I-321     | A            | I-372     | A            |
| I-216     | B            | I-271     | A            | I-322     | A            | I-373     | A            |
| I-217     | A            | I-272     | A            | I-323     | A            | I-374     | A            |
| I-218     | A            | I-273     | A            | I-324     | A            | I-375     | A            |
| I-219     | A            | I-274     | A            | I-325     | A            | I-376     | A            |
| I-220     | A            | I-275     | A            | I-326     | A            | I-377     | A            |
| I-221     | A            | I-276     | A            | I-327     | A            | I-378     | A            |
| I-222     | A            | I-277     | A            | I-328     | A            | I-379     | A            |
| I-223     | A            | I-278     | A            | I-329     | A            | I-380     | A            |
| I-224     | A            | I-279     | A            | I-330     | A            | I-381     | A            |
| I-225     | B            | I-280     | A            | I-331     | A            | I-382     | A            |
| I-226     | A            | I-281     | A            | I-332     | A            | I-383     | A            |
| I-227     | A            | I-282     | A            | I-333     | A            | I-384     | A            |
| I-229     | A            | I-283     | A            | I-334     | A            | I-385     | A            |
| I-230     | A            | I-284     | A            | I-335     | A            | I-386     | A            |
| I-231     | A            | I-285     | A            | I-336     | A            | I-387     | A            |
| I-232     | A            | I-286     | B            | I-337     | A            | I-388     | A            |
| I-233     | B            | I-287     | A            | I-338     | A            | I-389     | A            |
| I-234     | A            | I-288     | B            | I-339     | A            | I-390     | A            |
| I-235     | A            | I-289     | A            | I-340     | A            | I-391     | A            |
| I-236     | A            | I-290     | A            | I-341     | A            | I-392     | A            |
| I-237     | A            | I-291     | A            | I-342     | C            | I-393     | A            |
| I-238     | A            | I-292     | A            | I-343     | B            | I-394     | A            |
| I-239     | A            | I-293     | B            | I-344     | B            | I-395     | A            |
| I-240     | A            | I-294     | A            | I-345     | A            | I-396     | A            |
| I-241     | A            | I-295     | B            | I-346     | A            | I-397     | A            |
| I-242     | A            | I-296     | A            | I-347     | A            | I-398     | A            |
| I-243     | A            | I-297     | A            | I-348     | A            | I-399     | A            |
| I-244     | A            | I-298     | A            | I-349     | A            | I-400     | A            |
| I-245     | A            | I-299     | B            | I-350     | A            | I-401     | A            |
| I-246     | A            | I-300     | A            | I-351     | B            | I-402     | A            |
| I-247     | A            | I-301     | A            | I-352     | B            | I-403     | A            |
| I-248     | A            | I-302     | A            | I-353     | A            | I-404     | A            |
| I-249     | A            | I-303     | A            | I-354     | A            | I-405     | A            |
| I-250     | A            | I-304     | A            | I-355     | A            | I-406     | A            |
| I-251     | A            | I-305     | A            | I-356     | A            | I-407     | A            |
| I-252     | A            | I-306     | A            | I-357     | A            | I-408     | A            |
| I-253     | A            | I-307     | A            | I-358     | A            | I-409     | A            |
| I-254     | B            | I-308     | A            | I-359     | A            | I-410     | A            |
| I-255     | A            | I-309     | A            | I-360     | A            | I-411     | A            |
| I-256     | A            | I-310     | A            | I-361     | A            | I-412     | A            |
| I-257     | A            | I-311     | A            | I-362     | A            | I-413     | A            |
| I-258     | A            | I-312     | A            | I-363     | A            | I-414     | A            |
| I-259     | A            | I-313     | A            | I-364     | A            | I-415     | A            |
| I-260     | B            | I-314     | A            | I-365     | A            | I-416     | A            |
| I-261     | B            | I-315     | A            | I-366     | A            | I-417     | A            |
| I-262     | A            | I-316     | A            | I-367     | A            | I-418     | A            |
| I-263     | A            | I-317     | A            | I-368     | A            | I-419     | A            |
| I-264     | A            | I-318     | A            | I-369     | A            | I-420     | A            |

[0351]

[表110]

| 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) |
|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| I-421     | A            | I-472     | A            | I-524     | A            | I-576     | A            |
| I-422     | A            | I-473     | A            | I-525     | A            | I-577     | A            |
| I-423     | A            | I-474     | A            | I-526     | A            | I-578     | A            |
| I-424     | A            | I-475     | A            | I-527     | A            | I-579     | A            |
| I-425     | A            | I-476     | B            | I-528     | A            | I-580     | A            |
| I-426     | A            | I-477     | B            | I-529     | A            | I-581     | A            |
| I-427     | A            | I-478     | A            | I-530     | A            | I-582     | A            |
| I-428     | A            | I-479     | A            | I-531     | A            | I-583     | A            |
| I-429     | A            | I-480     | A            | I-532     | A            | I-584     | A            |
| I-430     | A            | I-481     | A            | I-533     | A            | I-585     | A            |
| I-431     | A            | I-482     | A            | I-534     | A            | I-586     | A            |
| I-432     | A            | I-483     | A            | I-535     | A            | I-587     | A            |
| I-433     | A            | I-484     | A            | I-536     | A            | I-588     | A            |
| I-434     | A            | I-485     | A            | I-537     | A            | I-589     | A            |
| I-435     | A            | I-487     | A            | I-538     | A            | I-590     | A            |
| I-436     | A            | I-488     | A            | I-539     | A            | I-592     | A            |
| I-437     | A            | I-489     | A            | I-540     | A            | I-593     | A            |
| I-438     | A            | I-490     | A            | I-541     | A            | I-595     | A            |
| I-439     | A            | I-491     | A            | I-542     | A            | I-596     | A            |
| I-440     | A            | I-492     | A            | I-543     | A            | I-597     | A            |
| I-441     | B            | I-493     | A            | I-544     | A            | I-598     | A            |
| I-442     | A            | I-494     | A            | I-545     | A            | I-599     | A            |
| I-443     | A            | I-495     | A            | I-546     | A            | I-600     | A            |
| I-444     | A            | I-496     | A            | I-547     | A            | I-601     | A            |
| I-445     | A            | I-497     | A            | I-548     | A            | I-602     | A            |
| I-446     | A            | I-498     | A            | I-549     | A            | I-603     | A            |
| I-447     | A            | I-499     | A            | I-550     | A            | I-604     | A            |
| I-448     | A            | I-500     | A            | I-551     | A            | I-605     | A            |
| I-449     | A            | I-501     | A            | I-552     | A            | I-606     | A            |
| I-450     | A            | I-502     | A            | I-553     | A            | I-607     | A            |
| I-451     | A            | I-503     | A            | I-554     | A            | I-608     | A            |
| I-452     | A            | I-504     | A            | I-555     | A            | I-609     | A            |
| I-453     | A            | I-505     | A            | I-556     | A            | I-610     | A            |
| I-454     | B            | I-506     | A            | I-557     | A            | I-611     | A            |
| I-455     | B            | I-507     | A            | I-558     | A            | I-612     | A            |
| I-456     | B            | I-508     | A            | I-559     | A            | I-613     | A            |
| I-457     | B            | I-509     | A            | I-560     | A            | I-614     | A            |
| I-458     | A            | I-510     | A            | I-561     | A            | I-615     | A            |
| I-459     | A            | I-511     | A            | I-562     | A            | I-616     | A            |
| I-460     | A            | I-512     | A            | I-563     | A            | I-617     | A            |
| I-461     | B            | I-513     | A            | I-564     | A            | I-618     | A            |
| I-462     | A            | I-514     | A            | I-565     | A            | I-619     | A            |
| I-463     | A            | I-515     | A            | I-566     | A            | I-620     | A            |
| I-464     | A            | I-516     | A            | I-567     | A            | I-621     | A            |
| I-465     | A            | I-517     | A            | I-568     | A            | I-622     | A            |
| I-466     | A            | I-518     | A            | I-569     | A            |           |              |
| I-467     | A            | I-519     | A            | I-571     | A            |           |              |
| I-468     | A            | I-520     | A            | I-572     | A            |           |              |
| I-469     | A            | I-521     | A            | I-573     | A            |           |              |
| I-470     | A            | I-522     | A            | I-574     | A            |           |              |
| I-471     | A            | I-523     | A            | I-575     | A            |           |              |

[0352] 本発明化合物を本質的に上記のとおり試験した。

本発明化合物のRSV B型に対する抑制効果を以下に示す。なお、EC50値は、10nM未満を「A」、10nM以上100nM未満を「B」、

100 nM以上5000 nM以下を「C」とする。

化合物番号 I-23 : 16 nM

化合物番号 I-33 : 110 nM

化合物番号 I-82 : 0.34 nM

化合物番号 I-148 : 2.8 nM

化合物番号 I-159 : 3 nM

化合物番号 I-162 : 3.3 nM

化合物番号 I-165 : 0.62 nM

化合物番号 I-182 : 2.1 nM

化合物番号 I-228 : 36 nM

化合物番号 I-268 : 4.3 nM

化合物番号 I-486 : 28 nM

化合物番号 I-570 : 2.1 nM

化合物番号 I-591 : 2.2 nM

化合物番号 I-594 : 4.2 nM

[0353]

[表111]

| 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) | 化合物<br>番号 | EC50<br>(nM) |
|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| I-1       | C            | I-237     | A            | I-465     | A            | I-520     | A            | I-571     | A            |
| I-2       | C            | I-239     | A            | I-466     | B            | I-521     | B            | I-572     | A            |
| I-3       | B            | I-245     | A            | I-467     | A            | I-522     | A            | I-573     | A            |
| I-4       | C            | I-249     | B            | I-472     | A            | I-523     | A            | I-574     | A            |
| I-5       | C            | I-250     | A            | I-473     | C            | I-524     | C            | I-575     | A            |
| I-7       | C            | I-256     | A            | I-474     | B            | I-525     | A            | I-576     | A            |
| I-8       | B            | I-257     | A            | I-475     | B            | I-526     | A            | I-577     | A            |
| I-9       | C            | I-272     | B            | I-476     | C            | I-527     | A            | I-578     | A            |
| I-16      | B            | I-275     | A            | I-477     | C            | I-528     | C            | I-579     | A            |
| I-21      | B            | I-276     | A            | I-478     | A            | I-529     | A            | I-580     | A            |
| I-31      | B            | I-301     | A            | I-479     | A            | I-530     | A            | I-581     | A            |
| I-36      | B            | I-353     | A            | I-480     | B            | I-531     | A            | I-582     | A            |
| I-45      | A            | I-354     | A            | I-481     | A            | I-532     | B            | I-583     | A            |
| I-56      | B            | I-370     | B            | I-482     | B            | I-533     | A            | I-584     | A            |
| I-72      | C            | I-379     | A            | I-483     | C            | I-534     | A            | I-585     | A            |
| I-80      | A            | I-380     | A            | I-484     | B            | I-535     | B            | I-586     | A            |
| I-81      | A            | I-382     | B            | I-485     | B            | I-536     | B            | I-587     | A            |
| I-83      | A            | I-384     | A            | I-487     | B            | I-537     | B            | I-588     | A            |
| I-86      | A            | I-393     | B            | I-488     | A            | I-538     | A            | I-589     | A            |
| I-87      | B            | I-396     | A            | I-489     | A            | I-539     | B            | I-590     | A            |
| I-88      | B            | I-397     | A            | I-490     | A            | I-540     | B            | I-592     | A            |
| I-91      | B            | I-399     | B            | I-491     | B            | I-541     | A            | I-593     | A            |
| I-92      | A            | I-400     | B            | I-492     | B            | I-542     | A            | I-595     | A            |
| I-93      | B            | I-401     | B            | I-493     | A            | I-543     | A            | I-596     | A            |
| I-109     | B            | I-402     | A            | I-494     | A            | I-544     | B            | I-597     | A            |
| I-135     | B            | I-406     | B            | I-495     | A            | I-545     | A            | I-598     | A            |
| I-146     | A            | I-407     | C            | I-496     | A            | I-546     | A            | I-599     | A            |
| I-147     | A            | I-412     | B            | I-497     | A            | I-547     | A            | I-600     | A            |
| I-151     | A            | I-413     | B            | I-498     | A            | I-548     | A            | I-601     | A            |
| I-152     | A            | I-415     | A            | I-499     | A            | I-549     | A            | I-602     | A            |
| I-155     | B            | I-418     | A            | I-500     | A            | I-550     | B            | I-603     | A            |
| I-158     | A            | I-421     | A            | I-501     | A            | I-551     | A            | I-604     | A            |
| I-160     | C            | I-422     | A            | I-502     | B            | I-552     | A            | I-605     | A            |
| I-175     | A            | I-423     | A            | I-503     | A            | I-553     | B            | I-606     | A            |
| I-176     | A            | I-429     | B            | I-504     | A            | I-554     | A            | I-607     | A            |
| I-177     | A            | I-430     | A            | I-505     | A            | I-555     | B            | I-608     | A            |
| I-183     | B            | I-431     | A            | I-506     | A            | I-556     | B            | I-609     | A            |
| I-184     | A            | I-434     | A            | I-507     | A            | I-557     | A            | I-610     | A            |
| I-189     | A            | I-437     | A            | I-508     | A            | I-558     | A            | I-611     | A            |
| I-190     | A            | I-438     | A            | I-509     | A            | I-559     | A            | I-612     | A            |
| I-191     | A            | I-440     | B            | I-510     | A            | I-560     | A            | I-613     | A            |
| I-193     | A            | I-443     | A            | I-511     | B            | I-561     | A            | I-614     | A            |
| I-199     | B            | I-444     | A            | I-512     | B            | I-562     | A            | I-615     | A            |
| I-203     | A            | I-445     | A            | I-513     | A            | I-563     | A            | I-616     | A            |
| I-204     | B            | I-447     | A            | I-514     | B            | I-564     | A            | I-617     | A            |
| I-214     | A            | I-451     | B            | I-515     | B            | I-565     | A            | I-618     | A            |
| I-218     | A            | I-452     | A            | I-516     | B            | I-566     | A            | I-619     | A            |
| I-221     | C            | I-453     | A            | I-517     | B            | I-567     | A            | I-620     | A            |
| I-227     | A            | I-463     | C            | I-518     | A            | I-568     | A            | I-621     | A            |
| I-234     | B            | I-464     | C            | I-519     | A            | I-569     | A            | I-622     | A            |

## [0354] 試験例 2 in vivoマウス薬効試験

マウスはヒトRSVの複製に対して半許容性であるものの、RSV治療薬の非臨床スクリーニング試験で頻用されているモデルである。RSV A2株の増殖性の

よいBalb/cマウスを用いて、in vivo薬効を確認する。6週齢のBALB/cマウス（メス）にRSV A2株を $5 \times 10^6$  PFU/mouseの条件で経鼻接種し、被験試料を一定の用量にて感染後から1日2回（8h/16hインターバル）の反復投与を開始し、4または5日目に肺を摘出する。肺をPBS中でホモジナイズした後に、瞬間凍結させ $-80^{\circ}\text{C}$ で保存する。肺ホモジネートからの上清を免疫TCID<sub>50</sub>法による力価測定に供し、ウイルス力価を測定する。

[0355] 試験例3：CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP 5分子種（CYP 1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）の典型的基質代謝反応である7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化（CYP 1A2）、トルブタミドのメチルー水酸化（CYP 2C9）、メフェニトインの4'-水酸化（CYP 2C19）、デキストロメトルファン<sup>®</sup>のO脱メチル化（CYP 2D6）、テルフェナジンの水酸化（CYP 3A4）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価する。

[0356] 反応条件は以下のとおり：基質、 $0.5 \mu\text{mol/L}$  エトキシレゾルフィン（CYP 1A2）、 $100 \mu\text{mol/L}$  トルブタミド（CYP 2C9）、 $50 \mu\text{mol/L}$  S-メフェニトイン（CYP 2C19）、 $5 \mu\text{mol/L}$  デキストロメトルファン（CYP 2D6）、 $1 \mu\text{mol/L}$  テルフェナジン（CYP 3A4）；反応時間、15分；反応温度、 $37^{\circ}\text{C}$ ；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム $0.2 \text{mg}$  タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ （4点）。

[0357] 96穴プレートに $50 \text{mmol/L}$  HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始する。 $37^{\circ}\text{C}$ 、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1（V/V）溶液を添加することで反応を停止する。3000 rpm、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン（CYP 1A2代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタまたはLC/MS/MSで定量し、トルブタミド水酸化体（CYP 2C9代謝物）、メ

フェニトイン4'水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロルファン(CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量する。なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0358] 本発明化合物の代わりに化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応溶液に添加したものをコントロール(100%)とし、残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC<sub>50</sub>を算出する。

[0359] 試験例4 : CYP3A4 (MDZ) MBI試験

本発明化合物のCYP3A4阻害に関して、本発明化合物の代謝反応に起因した阻害作用の増強からMechanism based inhibition (MBI) 能を評価する試験である。プールドヒト肝ミクロソームを用いてミダゾラム(MDZ)の1-水酸化反応を指標としてCYP3A4阻害を評価する。

[0360] 反応条件は以下のとおり：基質、10 μmol/L MDZ；プレ反応時間、0または30分；基質代謝反応時間、2分；反応温度、37℃；プールドヒト肝ミクロソーム、プレ反応時0.5 mg/mL、反応時0.05 mg/mL (10倍希釈時)；本発明化合物プレ反応時の濃度、1、5、10、20 μmol/Lあるいは0.83、5、10、20 μmol/L 4点)。

[0361] 96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液(pH7.4)中にプールドヒト肝ミクロソーム、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質を含むK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し(Preincubation 0min)、所定の時間反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (V/V) 溶液を加えることによって反応を停止する。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し(Preincubation 30min)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質を含むK-Pi緩衝液で1/10希釈されるよ

うに一部を移行し指標とする反応を開始する。所定の時間反応後、メタノール／アセトニトリル＝1／1（V／V）溶液を加えることによって反応を停止する。それぞれの指標反応を行ったプレートを3000rpm、15分間の遠心後、遠心上清中の1-水酸化ミダゾラムをLC/MS/MSで定量する。なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0362] 本発明化合物の代わりに化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応液に添加したものをコントロール（100%）とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性（%）を算出し、濃度と阻害率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりICを算出する。Preincubation 0minのIC/Preincubation 30minのICをShifted IC値とし、Shifted ICが1.5以上であればPositiveとし、Shifted ICが1.0以下であればNegativeとする。

[0363] 試験例5：BA試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

（1）使用動物：マウスあるいはラットを使用する。

（2）飼育条件：マウスあるいはラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

（3）投与量、群分けの設定：所定の投与量で経口投与および静脈内投与する。以下のように群を設定する。（化合物ごとに投与量は変更有）

経口投与 2～60  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  あるいは1～30  $\text{mg}/\text{kg}$  (n=2～3)

静脈内投与 1～30  $\mu\text{mol}/\text{kg}$  あるいは0.5～10  $\text{mg}/\text{kg}$  (n=2～3)

（4）投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与する。静脈内投与は可溶化して投与する。

（5）投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与する。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC/MS/MS を用いて測定する。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、モーメント解析法により血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC) を算出し、経口投与群と静脈内投与群の投与量比および AUC 比から本発明化合物のバイオアベイラビリティ (BA) を算出する。

なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

#### [0364] 試験例 6 クリアランス評価試験

##### 実験材料と方法

(1) 使用動物：SD ラットを使用する。

(2) 飼育条件：SD ラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

(3) 投与量、群分けの設定：静脈内投与を所定の投与量により投与する。以下のように群を設定する。

静脈内投与  $1 \mu\text{mol}/\text{kg}$  ( $n=2$ )

(4) 投与液の調製：ジメチルスルホキシド/プロピレングリコール = 1/1 溶媒を用いて可溶化して投与する。

(5) 投与方法：注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度を LC/MS/MS を用いて測定する。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、モーメント解析法により全身クリアランス ( $CL_{\text{tot}}$ ) を算出する。なお、希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

#### [0365] 試験例 7：代謝安定性試験

プールドヒト肝ミクロソームまたはプールドラット肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価する。

[0366] ヒトもしくはラット肝ミクロソーム  $0.5 \text{ mg タンパク質}/\text{mL}$  を含む  $0$



. 2 mLの緩衝液 (50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4、150 mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム) 中で、1 mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させる (酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液の100 μLに反応液50 μLを添加、混合し、3000 rpmで15分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSまたは固相抽出(SPE)/MSにて定量し、0分反応時の本発明化合物量を100%として反応後の化合物量との比を残存率として示す。なお、加水分解反応はNADPH非存在下で、グルクロン酸抱合反応はNADPHに換えて5 mmol/L UDP-グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施する。希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

[0367] 試験例8：代謝安定性試験 (肝細胞)

ヒト、ラット、イヌまたはサル肝細胞と本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルおよび未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価する。血清タンパク結合の代謝への影響を加味するため、最大10%の各肝細胞に対応した種の血清を培地に添加する場合もある。

[0368] ヒト、ラット、イヌまたはサル肝細胞をウィリアム培地E中に $1 \times 10^6$  cells/mLで懸濁し、本発明化合物と37℃で0、1あるいは2時間反応させる。血清を添加する場合は、あらかじめウィリアム培地Eに最大10%の血清を添加した後、肝細胞を懸濁する。反応後、反応液30 μLに対して、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液120 μLを混合し、3000 rpmで15分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSまたは固相抽出(SPE)/MSにて定量し、0分反応時の本発明化合物量を100%として反応後の化合物量との比を残存率として示す。希釈濃度や希釈溶媒は、必要に応じて変更する。

### 産業上の利用可能性

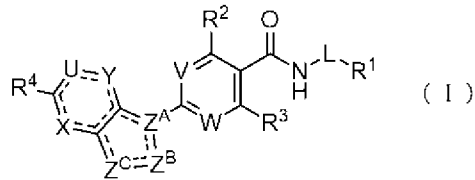
[0369] 本発明化合物は、RSVに対する阻害作用を有し、RSV感染及び感染に

よって引き起こされる関連疾患の治療および／または予防に有用である。

## 請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化1]



(式中、

破線は結合の存在または不存在を示し；

$R^1$ は、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、 $-C(=O)-NR^{1B}R^{1C}$ または $-CH=CHC(=O)-OH$ であり；

$R^{1B}$ および $R^{1C}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアミノスルホニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族複素環スルホニルであり；

$L$ は、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ジイル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環ジイルまたは置換もしくは非置換のアルキレンであり；

$R^2$ は、置換もしくは非置換のアルキルであり；

$R^3$ は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

$X$ は、 $=CR^X-$ または $=N-$ であり；

$Y$ は、 $=CR^Y-$ または $=N-$ であり；

$U$ は、 $-CR^U=$ または $-N=$ であり；

$V$ は、 $-CR^V=$ または $-N=$ であり；

$W$ は、 $=CR^W-$ または $=N-$ であり；

$Z^A$ は、 $-C=$ または $-N-$ であり；

$Z^B$ は、 $-CR^5R^6-$ 、 $-CR^5=$ 、 $-NR^5-$ または $-N=$ であり  
;

$Z^C$ は、 $-CR^7R^8-$ 、 $-CR^7=$ 、 $-NR^7-$ または $=N-$ であり  
;

$R^X$ 、 $R^Y$ 、 $R^V$ および $R^W$ はそれぞれ独立して、水素原子、シアノ、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり；

$R^U$ は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基であり；

$R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキル、または、 $R^5$ および $R^6$ は一緒になってオキシを形成していてもよく；

$R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒に、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよく；または、

R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の芳香族炭素環を形成していてもよく；

R<sup>4</sup>は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、またはR<sup>4</sup>およびR<sup>U</sup>は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成していてもよい)で示される化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項2] R<sup>1</sup>がカルボキシである、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

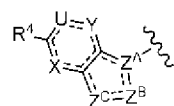
[請求項3] Lが置換もしくは非置換の非芳香族炭素環ジイルである、請求項1または2記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項4] R<sup>3</sup>が水素原子である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項5] Vが-N=であり、Wが=N-である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

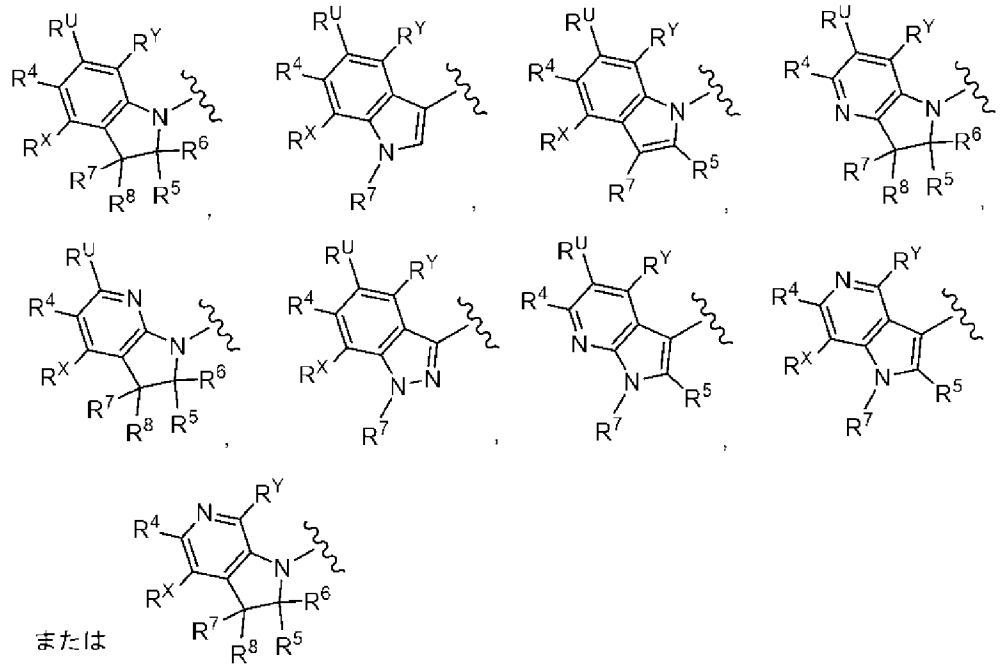
[請求項6] 式：

[化2]



で示される基が、

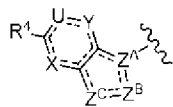
[化3]



(式中、各記号は請求項1と同義)で示される基である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

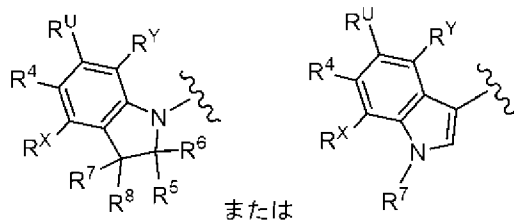
[請求項7] 式：

[化4]



で示される基が、

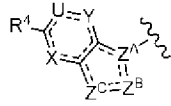
[化5]



(式中、各記号は請求項1と同義)で示される基である、請求項1～6のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

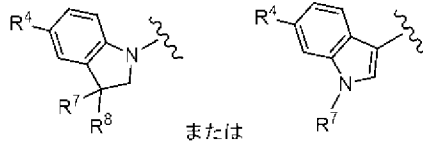
[請求項8] 式：

[化6]



で示される基が、

[化7]

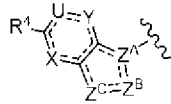


(式中、各記号は請求項1と同義)で示される基である、請求項1～7のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項9]

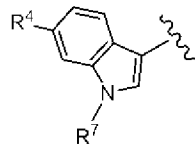
式：

[化8]



で示される基が、

[化9]

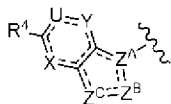


(式中、 $R^4$ は請求項1と同義であり、 $R^7$ は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルまたは置換もしくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル)で示される基である、請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項10]

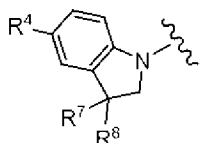
式：

[化10]



で示される基が、

[化11]



(式中、 $R^4$ は請求項1と同義であり、 $R^7$ および $R^8$ はそれぞれ独立して水素原子、または置換もしくは非置換のアルキル、または、 $R^7$ および $R^8$ は結合する炭素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する)で示される基である、請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項11]

$R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基または置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項12]

$R^4$ が置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシまたは置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシである、請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項13]

化合物1-082、1-162、1-481、1-496、1-503、1-506、1-549、1-552、1-568、1-569、1-570、1-571、1-591、1-613、1-617



および 1-618 からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項14] 請求項 1～13 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項15] 抗RSウイルス作用を有する、請求項 14 記載の医薬組成物。

[請求項16] 請求項 1～13 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、RSV感染症の治療および／または予防方法。

[請求項17] RSV感染症の治療および／または予防するための、請求項 1～13 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項18] RSV感染症の治療薬および／または予防薬を製造するための、請求項 1～13 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/039623

|   |   |  |
|---|---|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  |   |  |
| <p><i>C07D 209/18</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/4045</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/437</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/4439</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/444</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/4545</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/506</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/5377</i>(2006.01)i; <i>A61P 31/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 401/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 403/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 403/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 405/12</i>(2006.01)i; <i>C07D 405/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 409/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 413/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 417/14</i>(2006.01)i; <i>C07D 471/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 471/10</i>(2006.01)i; <i>C07D 487/04</i>(2006.01)i; <i>C07D 491/107</i>(2006.01)i; <i>C07D 491/20</i>(2006.01)i; <i>C07D 495/10</i>(2006.01)i; <i>C07D 519/00</i>(2006.01)i</p> <p>FI: C07D209/18 CSP; A61P31/14; C07D403/04; C07D405/14; C07D401/14; C07D417/14; C07D403/14; C07D491/107; C07D413/14; C07D471/10 101; C07D491/20; C07D405/12; C07D471/04 104Z; C07D495/10; C07D409/14; C07D487/04 137; C07D519/00 301; C07D519/00; C07D471/04 106H; A61K31/506; A61K31/5377; A61K31/4439; A61K31/4045; A61K31/437; A61K31/444; A61K31/4545</p>   |   |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |   |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>   |   |  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)   |   |  |
| C07D209/18; A61K31/4045; A61K31/437; A61K31/4439; A61K31/444; A61K31/4545; A61K31/506; A61K31/5377; A61P31/14; C07D401/14; C07D403/04; C07D403/14; C07D405/12; C07D405/14; C07D409/14; C07D413/14; C07D417/14; C07D471/04; C07D471/10; C07D487/04; C07D491/107; C07D491/20; C07D495/10; C07D519/00  |   |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched   |   |  |
| <p>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996</p> <p>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021</p> <p>Registered utility model specifications of Japan 1996-2021</p> <p>Published registered utility model applications of Japan 1994-2021</p>   |   |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  |   |  |
| CAplus/REGISTRY (STN)   |   |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |   |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                | Relevant to claim No.                              |
| A   | WO 2016/148145 A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 September 2016 (2016-09-22)<br>entire text | 1-18   |
| A   | JP 2015-516976 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 18 June 2015 (2015-06-18)<br>entire text                 | 1-18   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.   |   |  |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p> |   |  |
| Date of the actual completion of the international search   |   | Date of mailing of the international search report |
| 11 November 2021  |   | 30 November 2021                                   |
| Name and mailing address of the ISA/JP  |   | Authorized officer                                 |
| Japan Patent Office (ISA/JP)<br>3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915<br>Japan   |   |  |
|   |   | Telephone No.                                      |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/039623

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                       |
|--|--|-----------------------|
| Category*                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
| A                                      | JP 2014-509625 A (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 21 April 2014<br>(2014-04-21)<br>entire text   | 1-18                  |
| A                                      | JP 2009-532417 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 10 September<br>2009 (2009-09-10)<br>entire text  | 1-18                  |
| A                                      | PIRAS, Sandra et al. Dichloro-phenyl-benzotriazoles: a new selective class of human<br>respiratory syncytial virus entry inhibitors. <i>Frontiers in Chemistry</i> . 16 April 2019, vol. 7,<br>Article247, pages 1-18<br>entire text | 1-18                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/JP2021/039623**

| Patent document cited in search report |             |    | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|--|-------------|----|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| WO                                     | 2016/148145 | A1 | 22 September 2016                 | JP 2018-076234          | A                                 |
| entire text                            |             |    |                                   |                         |                                   |
| JP                                     | 2015-516976 | A  | 18 June 2015                      | US 2013/0273037         | A1                                |
| entire text                            |             |    |                                   |                         |                                   |
|  |             |    |                                   | US 2015/0238501         | A1                                |
|  |             |    |                                   | US 2017/0029427         | A1                                |
|  |             |    |                                   | US 2017/0342079         | A1                                |
|  |             |    |                                   | WO 2013/158776          | A1                                |
|  |             |    |                                   | EP 2838900              | A1                                |
|  |             |    |                                   | KR 10-2014-0145615      | A                                 |
|  |             |    |                                   | CN 104583211            | A                                 |
|  |             |    |                                   | CN 106986869            | A                                 |
| JP                                     | 2014-509625 | A  | 21 April 2014                     | US 2014/0302010         | A1                                |
| entire text                            |             |    |                                   |                         |                                   |
|  |             |    |                                   | WO 2012/130905          | A1                                |
|  |             |    |                                   | EP 2691375              | A1                                |
|  |             |    |                                   | CN 103582632            | A                                 |
| JP                                     | 2009-532417 | A  | 10 September 2009                 | US 2007/0238718         | A1                                |
| entire text                            |             |    |                                   |                         |                                   |
|  |             |    |                                   | US 2009/0093474         | A1                                |
|  |             |    |                                   | WO 2007/115933          | A1                                |
|  |             |    |                                   | EP 2018387              | A1                                |
|  |             |    |                                   | KR 10-2009-0026129      | A                                 |
|  |             |    |                                   | CN 101466717            | A                                 |

| <p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>C07D 209/18(2006.01)i; A61K 31/4045(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; C07D 491/20(2006.01)i; C07D 495/10(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i</p> <p>FI: C07D209/18 CSP; A61P31/14; C07D403/04; C07D405/14; C07D401/14; C07D417/14; C07D403/14; C07D491/107; C07D413/14; C07D471/10 101; C07D491/20; C07D405/12; C07D471/04 104Z; C07D495/10; C07D409/14; C07D487/04 137; C07D519/00 301; C07D519/00; C07D471/04 106H; A61K31/506; A61K31/5377; A61K31/4439; A61K31/4045; A61K31/437; A61K31/444; A61K31/4545</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>C07D209/18; A61K31/4045; A61K31/437; A61K31/4439; A61K31/444; A61K31/4545; A61K31/506; A61K31/5377; A61P31/14; C07D401/14; C07D403/04; C07D403/14; C07D405/12; C07D405/14; C07D409/14; C07D413/14; C07D417/14; C07D471/04; C07D471/10; C07D487/04; C07D491/107; C07D491/20; C07D495/10; C07D519/00</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>1971-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2021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/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    | 1971-2021年 | 日本国実用新案登録公報  | 1996-2021年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994-2021年  |      |   |  |      |
| 日本国実用新案公報  | 1922-1996年   |                          |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |
| 日本国公開実用新案公報  | 1971-2021年   |                          |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |
| 日本国実用新案登録公報  | 1996-2021年   |                          |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |
| 日本国登録実用新案公報  | 1994-2021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<br/>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<br/>請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016/148145 A1 (大正製薬株式会社) 22.09.2016 (2016-09-22)<br/>全文</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2015-516976 A (ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド)<br/>18.06.2015 (2015-06-18)<br/>全文</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2014-509625 A (バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・<br/>ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) 21.04.2014 (2014-04-21)<br/>全文</td> <td>1-18</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 checked="" 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<br/>         “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<br/>         “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<br/>         “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）<br/>         “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br/>         “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献<br/>         “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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの<br/>         “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<br/>         “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<br/>         “&amp;” 同一パテントファミリー文献</p> |  |                          | 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 | A          | WO 2016/148145 A1 (大正製薬株式会社) 22.09.2016 (2016-09-22)<br>全文 | 1-18       | A           | JP 2015-516976 A (ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド)<br>18.06.2015 (2015-06-18)<br>全文 | 1-18 | A | JP 2014-509625 A (バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・<br>ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) 21.04.2014 (2014-04-21)<br>全文 | 1-18 |
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号           |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |
| A  | WO 2016/148145 A1 (大正製薬株式会社) 22.09.2016 (2016-09-22)<br>全文   | 1-18                     |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |
| A  | JP 2015-516976 A (ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド)<br>18.06.2015 (2015-06-18)<br>全文                        | 1-18                     |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |
| A  | JP 2014-509625 A (バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・<br>ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) 21.04.2014 (2014-04-21)<br>全文 | 1-18                     |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |
| 国際調査を完了した日   | 11.11.2021   | 国際調査報告の発送日<br>30.11.2021 |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁(ISA/JP)<br>〒100-8915<br>日本国<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号   | 権限のある職員（特許庁審査官）<br><br>三木 寛 4P 4151<br><br>電話番号 03-3581-1101 内線 3492                                 |                          |                 |                                   |                |            |  |            |             |   |      |   |  |      |

| C. 関連すると認められる文献 |  |                |
|-----------------|--|----------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
| A               | JP 2009-532417 A (ペーリンガー インゲルハイム インターナショナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 10.09.2009 (2009 - 09 - 10)<br>全文   | 1-18           |
| A               | PIRAS Sandra, et al., Dichloro-phenyl-benzotriazoles: a new selective class of human respiratory syncytial virus entry inhibitors, <i>Frontiers in Chemistry</i> , 2019.04.16, Vol.7, Article247, p.1-18<br>全文 | 1-18           |

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/039623

| 引用文献 |             |    | 公表日        | パテントファミリー文献 |                 |    | 公表日 |
|------|-------------|----|------------|-------------|-----------------|----|-----|
| WO   | 2016/148145 | A1 | 22.09.2016 | JP          | 2018-076234     | A  |     |
|      |             |    |            | 全文          |                 |    |     |
| JP   | 2015-516976 | A  | 18.06.2015 | US          | 2013/0273037    | A1 |     |
|      |             |    |            | 全文          |                 |    |     |
|      |             |    |            | US          | 2015/0238501    | A1 |     |
|      |             |    |            | US          | 2017/0029427    | A1 |     |
|      |             |    |            | US          | 2017/0342079    | A1 |     |
|      |             |    |            | WO          | 2013/158776     | A1 |     |
|      |             |    |            | EP          | 2838900         | A1 |     |
|      |             |    |            | KR          | 10-2014-0145615 | A  |     |
|      |             |    |            | CN          | 104583211       | A  |     |
|      |             |    |            | CN          | 106986869       | A  |     |
| JP   | 2014-509625 | A  | 21.04.2014 | US          | 2014/0302010    | A1 |     |
|      |             |    |            | 全文          |                 |    |     |
|      |             |    |            | WO          | 2012/130905     | A1 |     |
|      |             |    |            | EP          | 2691375         | A1 |     |
|      |             |    |            | CN          | 103582632       | A  |     |
| JP   | 2009-532417 | A  | 10.09.2009 | US          | 2007/0238718    | A1 |     |
|      |             |    |            | 全文          |                 |    |     |
|      |             |    |            | US          | 2009/0093474    | A1 |     |
|      |             |    |            | WO          | 2007/115933     | A1 |     |
|      |             |    |            | EP          | 2018387         | A1 |     |
|      |             |    |            | KR          | 10-2009-0026129 | A  |     |
|      |             |    |            | CN          | 101466717       | A  |     |