

(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  
2012年6月21日(21.06.2012)



(10) 国際公開番号  
WO 2012/081563 A1

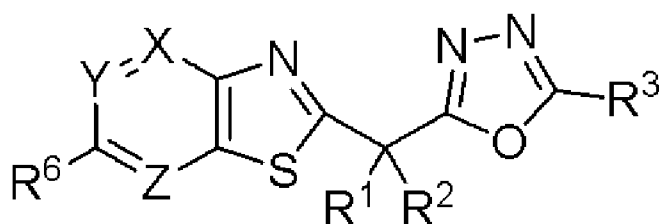
- (51) 国際特許分類:  

C07D 417/06 (2006.01)	A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 513/04 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/078736
- (22) 国際出願日: 2011年12月13日(13.12.2011)
- (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 2010-277574 2010年12月14日(14.12.2010) JP  
 特願 2011-131744 2011年6月14日(14.06.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 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).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 吉川 直樹(YOSHIKAWA, Naoki) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 木田 士郎(KIDA, Shiro) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 米原 光拓(YONEHARA, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 中嶋 麻童(NAKAJIMA, Mado) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町3丁目1番1号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT,

[続葉有]

(54) Title: BENZOTHIAZOLE AND AZABENZOTHIAZOLE DERIVATIVE HAVING ENDOTHELIAL LIPASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: 血管内皮リパーゼ阻害活性を有するベンゾチアゾールおよびアザベンゾチアゾール誘導体



(57) Abstract: A compound represented by formula (I) (wherein X is =CR<sup>4</sup>- or =N-; Y is -CR<sup>5</sup>= or -N=; Z is =CR<sup>7</sup>- or =N-; R<sup>4</sup> and R<sup>7</sup> are each independently hydrogen, halogen, cyano, or the like, and when X is =CR<sup>4</sup>-, Y is -CR<sup>5</sup>=, and Z is =CR<sup>7</sup>-, R<sup>4</sup> and R<sup>7</sup> are not hydrogen simultaneously, and when X is =CR<sup>4</sup>-, Z is =CR<sup>7</sup>-, and R<sup>4</sup> is halogen, R<sup>7</sup> is not hydrogen; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, substituted or unsubstituted alkyl, or the like; R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, or the like; R<sup>3</sup> is a group represented by formula: -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> are each independently hydrogen, halogen, or the like; m is an integer of 0 to 3; and R<sup>10</sup> is carboxy, substituted or unsubstituted alkyloxycarbonyl, or the like), a salt thereof, or a solvate of the compound or the salt thereof.

(57) 要約: (式中、Xは=CR<sup>4</sup>-または=N-であり、Yは-CR<sup>5</sup>=または-N=であり、Zは=CR<sup>7</sup>-または=N-であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ等であり、Xが=CR<sup>4</sup>-, Yが-CR<sup>5</sup>=、かつZが=CR<sup>7</sup>-である場合、R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>は同時に水素ではなく、Xが=CR<sup>4</sup>-, Zが=CR<sup>7</sup>-, かつR<sup>4</sup>がハロゲンである場合、R<sup>7</sup>は水素ではなく、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル等であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ等であり、R<sup>3</sup>は式: -(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>で示される基であり、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン等であり、mは0~3の整数であり、R<sup>10</sup>はカルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル等である。)で示される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。



WO 2012/081563 A1



QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称：

血管内皮リパーゼ阻害活性を有するベンゾチアゾールおよびアザベンゾチアゾール誘導体

### 技術分野

[0001] 本発明は、血管内皮リパーゼ (Endthelial Lipase、以下ELとする。) 阻害活性を有し、医薬として有用な化合物に関する。

### 背景技術

[0002] ELはLipoprotein Lipase(以下LPLとする。)、Hepatic Lipase(以下HLとする。)と並ぶTriglyceride Lipaseファミリーであり、その強いホスホリパーゼ活性によりHDLコレステロール(以下HDLcとする。)の代謝に関与することがそのノックアウトマウスやトランスジェニックマウスの解析から明らかとなり、血中HDLc量を規定する因子として注目されている(非特許文献1)。

冠動脈疾患(CAD)と血中HDLc量に負の相関関係が成立することは古くから知られている。HDLcは抗酸化作用・抗炎症作用・コレステロール逆転送作用などを介して抗動脈硬化作用を示すとされ、低HDLc血症はCADのリスクファクターの一つと認識されている。

したがって、EL阻害剤はHDLcの上昇を介してCAD治療薬となり、実際にELをノックアウトした病態マウスではHDLc上昇と動脈硬化病変部位の減少が報告されている(非特許文献2)。

これらの知見は、ELの選択的阻害剤は脂質代謝異常症や動脈硬化症における治療薬としての有用性を示している。

[0003] 特許文献1、2および3には、HLおよび/またはEL阻害活性を有する種々の化合物が開示されているが、本発明化合物のようなオキサジアゾール誘導体については、そのいずれにも開示されていない。

特許文献4には、triglyceride lipase、LPL、HL、pancreatic lipas

e、EL阻害活性を有する化合物が開示されているが、本発明化合物のようなオキサジアゾール誘導体については開示されていない。

特許文献5～15には、EL阻害活性を有する種々の化合物が開示されているが、本発明化合物のようなオキサジアゾール誘導体については、そのいずれにも開示されていない。

特許文献16には、エラスターゼ阻害作用を有するベンゾチアゾール誘導体について記載されている。しかし、本発明化合物のような4または7位が置換されたベンゾチアゾール誘導体については、そのいずれにも開示されていない。

特許文献17には、本発明化合物の4または7位が置換されたベンゾチアゾール誘導体およびアザベンゾチアゾール誘導体が開示されている。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0004] 特許文献1：国際公開第2004/093872号パンフレット  
特許文献2：国際公開第2004/094393号パンフレット  
特許文献3：国際公開第2004/094394号パンフレット  
特許文献4：国際公開第2006/053250号パンフレット  
特許文献5：国際公開第2007/042178号パンフレット  
特許文献6：国際公開第2007/045392号パンフレット  
特許文献7：国際公開第2007/045393号パンフレット  
特許文献8：国際公開第2007/110216号パンフレット  
特許文献9：国際公開第2007/110215号パンフレット  
特許文献10：国際公開第2007/131231号パンフレット  
特許文献11：国際公開第2007/131232号パンフレット  
特許文献12：国際公開第2007/131233号パンフレット  
特許文献13：国際公開第2006/111321号パンフレット  
特許文献14：国際公開第2009/123164号パンフレット  
特許文献15：国際公開第2009/133834号パンフレット

特許文献16：特開2004-256473号公報

特許文献17：国際公開第2011/074560号パンフレット

### 非特許文献

[0005] 非特許文献1：TCM、第14巻、第5号、2004年、p. 202-206

非特許文献2：The Journal of Biological Chemistry Vol. 279, No. 43, 22, 45085-45092, 2004

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、優れたEL阻害剤を提供することである。

#### 課題を解決するための手段

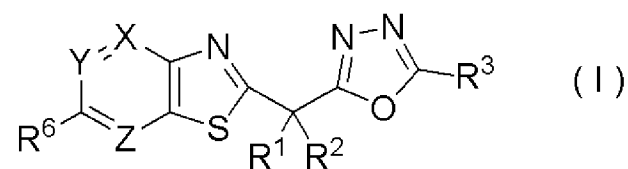
[0007] 本発明者らは、鋭意研究の結果、EL阻害作用を有する優れた化合物の合成に成功した。

本発明は、以下に関する。

(1)

式(1)：

[化1]



(式中、

Xは=C R<sup>4</sup>-または=N-であり、

Yは-C R<sup>5</sup>=または-N=であり、

Zは=C R<sup>7</sup>-または=N-であり、

R<sup>4</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、シアノ、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ルキニル、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

のアルケニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキニルオキシであり、  
Xが $=CR^4-$ であり、Yが $-CR^5=$ であり、かつZが $=CR^7-$ である場合  
、 $R^4$ および $R^7$ は同時に水素ではなく、

Xが $=CR^4-$ であり、Zが $=CR^7-$ であり、かつ $R^4$ がハロゲンである場合  
、 $R^7$ は水素ではなく、

$R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、  
ニトロ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のア  
リール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシク  
ロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換  
のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり、

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、  
ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非  
置換のアルキルオキシであり、

$R^3$ は式： $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ で示される基であり、

$R^8$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、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アルキルオキシであり  
、

$R^9$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、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アルキルオキシであり  
、

mは0～3の整数であり、

$R^{10}$ はカルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換  
もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換も  
しくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置  
換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイク  
リル、置換もしくは非置換のアミノまたは式： $-(C=O)-NR^{11}-(C$   
 $R^{12}R^{13})_n-R^{14}$ で示される基であり、

$R^{11}$ は水素、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リール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルであり、

$R^{12}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

$R^{13}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、同一の炭素原子に結合している $R^{12}$ と $R^{13}$ は該炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、

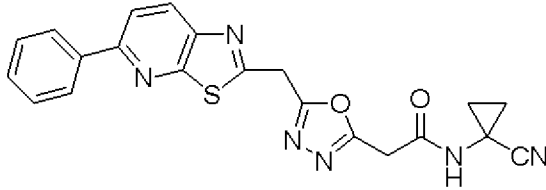
$n$ は0または1であり、

$R^{14}$ はシアノ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアシル、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アルキルオキシカルボニルであり、

$n$ が0である場合、 $R^{11}$ と $R^{14}$ は隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

但し、以下に示される化合物：

[化2]



を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(2)

$R^1$ および $R^2$ が水素である、前記(1)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(3)

$m$ が1である、前記(1)または(2)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(4)

$R^6$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、前記(1)～(3)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(5)

$R^{10}$ が式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$  (式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $n$ および $R^{14}$ は前記(1)と同意義である。)で示される基である、前記(1)～(4)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(6)

$R^{11}$ が水素である、前記(5)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(7)

$n$ が1であり、かつ、 $R^{12}$ と $R^{13}$ が隣接する炭素原子と一緒に置換も



しくは非置換の環を形成する、前記（５）または（６）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（８）

$n$ が１であり、かつ、 $R^{12}$ および $R^{13}$ が水素である、前記（５）または（６）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（９）

$R^{14}$ がシアノである、前記（５）～（８）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１０）

$X$ が $=CR^4-$ であり、 $R^4$ が水素、ハロゲン、シアノ、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アルキルオキシである、前記（１）～（９）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１１）

$Z$ が $=CR^7-$ であり、 $R^7$ が水素、ハロゲン、シアノ、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アルキルオキシである、前記（１）～（１０）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１２）

$X$ が $=CR^4-$ であり、 $Y$ が $-CR^5=$ であり、 $Z$ が $=CR^7-$ であり、 $R^7$ がハロゲン、シアノ、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ルキニル、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ルケニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキニルオキシである、前記（１）～（１０）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１３）

$R^7$ がハロゲンであり、 $R^4$ が水素である、前記（１２）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(14)

Xが $=CR^4-$ であり、Yが $-CR^5=$ であり、Zが $=CR^7-$ であり、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 $R^7$ が水素である、前記(1)～(11)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(15)

$R^7$ がハロゲンであり、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルオキシである、前記(12)に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(16)

Xが $=CR^4-$ であり、Zが $=N-$ である、前記(1)～(10)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(17)

前記(1)～(16)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

(18)

前記(1)～(16)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する血管内皮リパーゼ阻害活性を有する医薬組成物。

(19)

脂質代謝異常症の治療および／または予防のための、前記(17)に記載の医薬組成物。

(20)

高脂血症の治療および／または予防のための、前記(17)に記載の医薬組成物。

(21)

動脈硬化症の治療および／または予防のための、前記(17)に記載の医薬組成物。

(22)

前記(1)～(16)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、脂質代謝異常症の予防または治療方法。

(23)

前記(1)～(16)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、高脂血症の予防または治療方法。

(24)

前記(1)～(16)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、動脈硬化症の予防または治療方法。

(25)

脂質代謝異常症の治療および／または予防のための、前記(1)～(16)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(26)

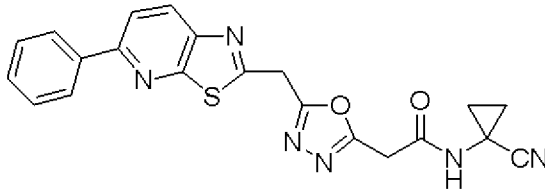
高脂血症の治療および／または予防のための、前記(1)～(16)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(27)

動脈硬化症の治療および／または予防のための、前記(1)～(16)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

なお、前記(1)において除かれている以下に示される化合物は、特許文献17に記載の化合物である。

[化3]



## 発明の効果

[0008] 本発明化合物はE L阻害作用を有するので、本発明化合物を含む医薬組成物は、医薬品、特に、脂質代謝異常症、高脂血症、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、糖尿病、肥満および／またはシンドロームXの治療および／または予防のための医薬として非常に有用である。また、本発明化合物は、E Lを選択的に阻害し、H LおよびL P Lに対して高い選択性を有する。その他、医薬としての有用性を備えた化合物である。ここで、医薬としての有用性としては、代謝安定性がよい点、薬物代謝酵素の誘導も少ない点、他の薬剤を代謝する薬物代謝酵素の阻害も小さい点、経口吸収性の高い化合物である点、クリアランスが小さい点、または、半減期が薬効を発現するために十分長い点などが含まれる。

## 発明を実施するための形態

[0009] 以下に本明細書中で使用する各用語を説明する。なお、本明細書中、各用語は単独で使用されている場合も、または他の用語と一緒に使用されている場合も、同一の意義を有する。

[0010] 「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

[0011] 「アルキル」とは、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、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、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6または1～4個のアルキルであり、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、イソヘキシルが挙げられる。

[0012] 「アルケニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

[0013] 「アルキニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル等が挙げられる。さらに二重結合を有してもよい。

[0014] 「シクロアルキル」とは、炭素数3～15の環状飽和炭化水素基を意味し、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、橋かけ環式炭化水素基、スピロ炭化水素基などが挙げられる。好ましくは、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、橋かけ環式炭化水素基が挙げられる。

[0015] 「橋かけ環式炭化水素基」とは、2つ以上の環が2個またはそれ以上の原子を共有している炭素数5～8の脂肪族環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはビスクロ [2. 1. 0] ペンチル、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプチル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチルおよびビスクロ [3. 2. 1] オクチル、トリシクロ [2. 2. 1. 0] ヘプチルなどが挙げられる。

[0016] 「スピロ炭化水素基」とは、2つの炭化水素環が1個の炭素原子を共有して構成されている環から水素を1つ除いてできる基を包含する。具体的にはスピロ [3. 4] オクチルなどが挙げられる。

[0017] 「シクロアルケニル」とは、炭素数3～10の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シ

クロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)、シクロヘプテニル(例えば、1-シクロヘプテニル)、シクロオクテニル(例えば、1-シクロオクテニル)等が挙げられる。好ましくはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルである。シクロアルケニルには、環中に不飽和結合を有する橋かけ環式炭化水素基およびスピロ炭化水素基も含む。

[0018] 「アリアル」とは、単環芳香族炭化水素基(例:フェニル)及び多環芳香族炭化水素基(例: 1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等)を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)が挙げられる。

[0019] 「ヘテロアリアル」とは、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

「単環芳香族複素環式基」とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子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5~8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「縮合芳香族複素環式基」は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子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5~8員の芳香環が、1~4個の5~8員の芳香族炭素環もしくは他の5~8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

[0020] 「ヘテロアリアル」としては、例えば、フリル(例: 2-フリル、3-フリル)、チエニル(例: 2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(例: 1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例: 1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例: 1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例: 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール

ー3ーイル、1, 2, 4ートリアゾールー4ーイル)、テトラゾリル(例: 1ーテトラゾリル、2ーテトラゾリル、5ーテトラゾリル)、オキサゾリル(例: 2ーオキサゾリル、4ーオキサゾリル、5ーオキサゾリル)、イソキサゾリル(例: 3ーイソキサゾリル、4ーイソキサゾリル、5ーイソキサゾリル)、チアゾリル(例: 2ーチアゾリル、4ーチアゾリル、5ーチアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例: 3ーイソチアゾリル、4ーイソチアゾリル、5ーイソチアゾリル)、ピリジル(例: 2ーピリジル、3ーピリジル、4ーピリジル)、ピリダジニル(例: 3ーピリダジニル、4ーピリダジニル)、ピリミジニル(例: 2ーピリミジニル、4ーピリミジニル、5ーピリミジニル)、フラザニル(例: 3ーフラザニル)、ピラジニル(例: 2ーピラジニル)、オキサジアゾリル(例: 1, 3, 4ーオキサジアゾールー2ーイル)、ベンゾフリル(例: 2ーベンゾ [b] フリル、3ーベンゾ [b] フリル、4ーベンゾ [b] フリル、5ーベンゾ [b] フリル、6ーベンゾ [b] フリル、7ーベンゾ [b] フリル)、ベンゾチエニル(例: 2ーベンゾ [b] チエニル、3ーベンゾ [b] チエニル、4ーベンゾ [b] チエニル、5ーベンゾ [b] チエニル、6ーベンゾ [b] チエニル、7ーベンゾ [b] チエニル)、ベンゾイミダゾリル(例: 1ーベンゾイミダゾリル、2ーベンゾイミダゾリル、4ーベンゾイミダゾリル、5ーベンゾイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル(例: 2ーキノキサリニル、5ーキノキサリニル、6ーキノキサリニル)、シンノリニル(例: 3ーシンノリニル、4ーシンノリニル、5ーシンノリニル、6ーシンノリニル、7ーシンノリニル、8ーシンノリニル)、キナゾリル(例: 2ーキナゾリニル、4ーキナゾリニル、5ーキナゾリニル、6ーキナゾリニル、7ーキナゾリニル、8ーキナゾリニル)、キノリル(例: 2ーキノリル、3ーキノリル、4ーキノリル、5ーキノリル、6ーキノリル、7ーキノリル、8ーキノリル)、フタラジニル(例: 1ーフタラジニル、5ーフタラジニル、6ーフタラジニル)、イソキノリル(例: 1ーイソキノリル、3ーイソキノリル、4ーイソキノリル、5ーイソキノリル、6ーイソキノ

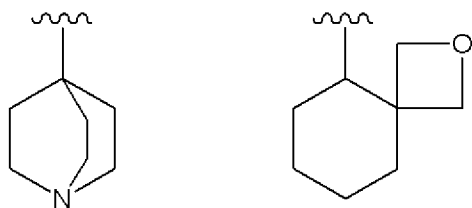
ノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例: 2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例: 1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例: 1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例: 1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例: 1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

[0021] 「ヘテロサイクリル」とは、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する環、または、そのような環にシクロアルカン(5~6員が好ましい)、ベンゼン環および/または窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する環が縮合した環に、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい非芳香族複素環式基を意味する。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和でも不飽和でもよい。好ましくは5~8員環である。例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-5-イル等が挙げられる。

さらに、「ヘテロサイクリル」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4]



[0022] 「アシル」とは、ホルミル、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルカルボニル、置換もしくは非置換のアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルカルボニルを意味する。「アルキルカルボニル」、「アルケニルカルボニル」、「シクロアルキルカルボニル」、「シクロアルケニルカルボニル」、「アリールカルボニル」、「ヘテロアリールカルボニル」、「ヘテロサイクリルカルボニル」の「アルキル」部分、「アルケニル」部分、「シクロアルキル」部分、「シクロアルケニル」部分、「アリール」部分、「ヘテロアリール」部分、「ヘテロサイクリル」部分は、それぞれ、上記「アルキル」、「アルケニル」、「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ヘテロサイクリル」を意味する。

[0023] 「アルキルオキシ」および「アルキルオキシカルボニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」を意味する。

「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」を意味する。

「アルキニルオキシ」のアルキニル部分は、上記「アルキニル」を意味する。

[0024] 「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換アリール」、「置換ヘテロアリール」、「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、「置換ヘテロサイクリル」、「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」、「置換アルキルオキシ」

シカルボニル」、「同一の炭素原子に結合している $R^{12}$ と $R^{13}$ が該炭素原子と一緒に形成する環」、「置換アシル」、「置換カルバモイル」または「 $R^{11}$ と $R^{14}$ が隣接する窒素原子と一緒に形成する環」における置換基としては、例えば、

ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、

置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ ）、

置換もしくは非置換のアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：ビニル）、

置換もしくは非置換のアルキニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：エチニル）、

置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、カルバモイル、アミノ、 $-SCHF_2$ 。例：フェニル、ナフチル）、

置換もしくは非置換のシクロアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン。）、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、カルバモイル、アミノ。例：シクロプロピル、シクロブチル）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキ

ル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、カルバモイル、アミノ。例：シクロプロペニル）、

置換もしくは非置換のヘテロアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、カルバモイル、アミノ。例：テトラゾリル、インドリル、ピラゾリル）、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アルキルオキシ、アルキルスルホニル、スルファモイル、カルバモイル、アミノ。例：ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル）、

置換もしくは非置換のアルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 $\text{OCF}_3$ ）、

置換もしくは非置換のアルケニルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：ビニルオキシ、アリルオキシ）、

置換もしくは非置換のアルキニルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のアリールオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：フェニルオキシ）、

置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシリルオキシ、

置換もしくは非置換のアミノ（例：アルキルアミノ（例：メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ）、アシルアミノ（例：アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ）、アリールアルキルアミノ（例：ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ、アルキルオキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、カルバモイルアミノ、ヘテロサイクリルカルボニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、スルファモイルアミノ）、

置換もしくは非置換のカルバモイル（置換基としては、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：アルキルカルバモイル（例：メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル）、アルキルスルホニルカルバモイル、ヘテロアリールアルキルカルバモイル、アルキルオキシカルバモイル。）、

置換もしくは非置換のカルバモイルオキシ（置換基としては、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のアシル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、ホルミル、アセチル。）

置換もしくは非置換のアルキルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メタンスルホニル、エタンスルホニル）

置換もしくは非置換のアリールスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）

置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）

置換もしくは非置換のシクロアルケニスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）

置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）

置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）

置換もしくは非置換のスルファモイル（置換基としては、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル）

ル。)、

置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル (置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例: メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、

置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル (置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル (置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル (置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル (置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル (置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

アルキルスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルケニルスルフィニル、アリールスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロサイクリルスルフィニル、

ニトロソ、

置換もしくは非置換のアリールアルキルオキシ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：ベンジルオキシ）、

アジド、

イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、

置換もしくは非置換のアルキルチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。例：メチルチオ）

置換もしくは非置換のアリールチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、

ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキサロ、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、スルフィノ、スルホ、スルホアミノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ等からなる群から選択される基があげられる。1～4個の当該置換基で置換されていてもよい。

- [0025] 「置換アミノ」または「置換カルバモイル」の置換基としては、好ましくは、ヒドロキシ、
- 置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
- 置換もしくは非置換のアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
- 置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
- 置換もしくは非置換のシクロアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
- 置換もしくは非置換のシクロアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
- 置換もしくは非置換のヘテロアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
- 置換もしくは非置換のヘテロサイクリル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。）、
- 置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル（置換基としては、ハロゲ



ン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、  
置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、  
置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシカルボニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のアルキルスルホニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のアリールスルホニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、

置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル(置換基としては、ハロゲン

ン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)

、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル。)

、カルバモイル、スルファモイル、アシル、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、シクロアルケニルスルフィニル、ヘテロアリールスルフィニル、ヘテロサイクリルスルフィニル、アミノなどが挙げられる。

[0026] 「アルキルアミノ」、「アリールアルキルアミノ」、「アルキルオキシカルボニルアミノ」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルカルバモイル」、「アルキルスルホニルカルバモイル」、「ヘテロアリールアルキルカルバモイル」、「アルキルオキシカルバモイル」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルフィニル」、「アリールアルキルオキシ」及び「アルキルチオ」のアルキル部分は、上記「アルキル」を意味する。

「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」を意味する。

「アリールオキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールスルホニルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールスルフィニル」、「アリールアルキルオキシ」及び「アリールチオ

」のアリール部分は、上記「アリール」を意味する。

「シクロアルキルスルホニル」、「シクロアルキルスルフィニル」、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルオキシカルボニル」及び「シクロアルキルチオ」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」を意味する。

「シクロアルケニルオキシカルボニル」、「シクロアルケニルスルホニル」、「シクロアルケニルスルフィニル」、「シクロアルケニルオキシ」及び「シクロアルケニルチオ」のシクロアルケニル部分は、上記「シクロアルケニル」を意味する。

「ヘテロアリールスルホニルアミノ」、「ヘテロアリールアルキルカルバモイル」、「ヘテロアリールスルホニル」、「ヘテロアリールオキシカルボニル」、「ヘテロアリールスルホニル」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアリールスルフィニル」及び「ヘテロアリールチオ」のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」を意味する。

「ヘテロサイクリルカルボニルアミノ」、「ヘテロサイクリルオキシカルボニル」、「ヘテロサイクリルスルホニル」、「ヘテロサイクリルスルフィニル」、「ヘテロサイクリルオキシ」及び「ヘテロサイクリルチオ」のヘテロサイクリル部分は、上記「ヘテロサイクリル」を意味する。

[0027] 本発明化合物のうち、以下の態様の化合物が好ましい。

[0028] Xは $=CR^4-$ または $=N-$ である。好ましくは、 $=CR^4-$ である。

[0029] Yは $-CR^5=$ または $-N=$ である。好ましくは、 $-CR^5=$ である。

[0030] Zは $=CR^7-$ または $=N-$ である。好ましくは、 $=CR^7-$ である。

[0031]  $R^4$ は水素、ハロゲン、シアノ、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ルキニル、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ルケニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキニルオキシである。

好ましくは、水素、ハロゲン、シアノ、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アルキルオキシである。

さらに好ましくは、水素または置換もしくは非置換のアルキルオキシである。

[0032] R<sup>7</sup>は水素、ハロゲン、シアノ、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ルキニル、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ルケニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキニルオキシである。

好ましくは、水素、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アルキルオキシである。

さらに好ましくは、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。

[0033] R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである。

R<sup>5</sup>として好ましくは、水素、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである。

R<sup>6</sup>として好ましくは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである。

R<sup>6</sup>としてさらに好ましくは、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。

[0034] R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、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アルキルオキシである。

好ましくは、水素である。

[0035]  $R^3$ は式： $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ で示される基である。

[0036]  $R^8$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、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アルキルオキシである。

好ましくは、水素である。

[0037]  $R^9$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、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アルキルオキシである。

好ましくは、水素である。

[0038]  $m$ は0～3の整数であり、好ましくは0～2の整数であり、さらに好ましくは1である。

[0039]  $R^{10}$ はカルボキシ、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアミノまたは式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$ で示される基である。

好ましくは、式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$ で示される基である。

[0040]  $R^{11}$ は水素、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リール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。

好ましくは、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。

さらに好ましくは、水素である。

[0041]  $R^{12}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール

、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 $R^{13}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、同一の炭素原子に結合している $R^{12}$ と $R^{13}$ は該炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

$R^{12}$ として好ましくは、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、 $R^{13}$ として好ましくは、水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、または同一の炭素原子に結合している $R^{12}$ と $R^{13}$ が該炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成することが好ましい。

さらに好ましくは、同一の炭素原子に結合している $R^{12}$ と $R^{13}$ が該炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

[0042] 同一の炭素原子に結合している $R^{12}$ と $R^{13}$ が該炭素原子と一緒に形成する環としては、3～15の飽和または不飽和の炭化水素環や、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環を意味する。非芳香環が好ましく、そのような環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンや、それらに酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環が例示される。

好ましくは、以下のものが挙げられる。

[化5]



[0043] nは0または1であり、好ましくは1である。

[0044] R<sup>14</sup>はシアノ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアシル、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アルキルオキシカルボニルであり、

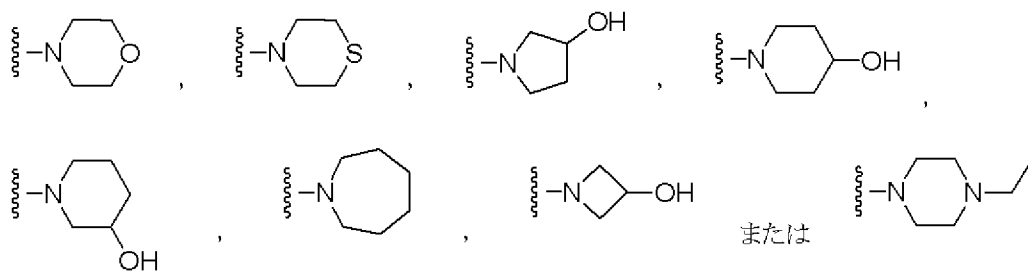
nが0である場合、R<sup>11</sup>とR<sup>14</sup>は隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

好ましくは、シアノまたは置換もしくは非置換のアルキルである。

さらに好ましくは、シアノである。

[0045] R<sup>11</sup>とR<sup>14</sup>が隣接する窒素原子と一緒になって形成する環としては、該窒素原子以外に、酸素原子、硫黄原子、及び／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい3～15員の飽和または不飽和のヘテロ環を意味する。非芳香環が好ましく、そのような非芳香環がさらに炭素数1～4のアルキル鎖で架橋されていてもよく、シクロアルカン（5～6員が好ましい）やベンゼン環が縮合していてもよい。そのような環としては、例えば、以下のものが挙げられる。

[化6]



[0046] 式(1)で示される化合物の好ましい置換基の組合せとして、以下の1)～8)が挙げられる。

1) Xが $=CR^4-$ であり、 $R^4$ が水素であり、Yが $-CR^5=$ であり、 $R^5$ が水素であり、Zが $=CR^7-$ であり、 $R^7$ がハロゲンであり、 $R^6$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 $R^1$ および $R^2$ が水素であり、 $R^3$ が式： $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ で示される基であり、 $R^{10}$ が式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$ で示される基である化合物、

2) Xが $=CR^4-$ であり、 $R^4$ が水素であり、Yが $-CR^5=$ であり、 $R^5$ が水素であり、Zが $=CR^7-$ であり、 $R^7$ が置換もしくは非置換のアルキルであり、 $R^6$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 $R^1$ および $R^2$ が水素であり、 $R^3$ が式： $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ で示される基であり、 $R^{10}$ が式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$ で示される基である化合物、

3) Xが $=CR^4-$ であり、 $R^4$ が水素であり、Yが $-CR^5=$ であり、 $R^5$ が水素であり、Zが $=N-$ であり、 $R^6$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 $R^1$ および $R^2$ が水素であり、 $R^3$ が式： $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ で示される基であり、 $R^{10}$ が式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$ で示される基である化合物、

4) Xが $=CR^4-$ であり、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、Yが $-CR^5=$ であり、 $R^5$ が水素であり、Zが $=CR^7-$ であり、 $R^7$ が水素であり、 $R^6$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 $R^1$ および $R^2$ が水素であり、 $R^3$ が式： $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ で示される基であり、 $R^{10}$ が式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$ で示される基である化合物。

5) Xが $=CR^4-$ であり、 $R^4$ が水素であり、Yが $-CR^5=$ であり、 $R^5$ が水素であり、Zが $=CR^7-$ であり、 $R^7$ がハロゲンであり、 $R^6$ が置換もしくは非置換のカルバモイルであり、 $R^1$ および $R^2$ が水素であり、 $R^3$ が式： $-$



( $\text{C R}^8 \text{R}^9$ ) $_m$  -  $\text{R}^{10}$ で示される基であり、 $\text{R}^{10}$ が式： $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{11}-$   
 $(\text{C R}^{12} \text{R}^{13})_n - \text{R}^{14}$ で示される基である化合物、

6) Xが $=\text{C R}^4-$ であり、 $\text{R}^4$ が水素であり、Yが $-\text{C R}^5=$ であり、 $\text{R}^5$   
 が水素であり、Zが $=\text{C R}^7-$ であり、 $\text{R}^7$ が置換もしくは非置換のアルキル  
 であり、 $\text{R}^6$ が置換もしくは非置換のカルバモイルであり、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が水  
 素であり、 $\text{R}^3$ が式： $-(\text{C R}^8 \text{R}^9)_m - \text{R}^{10}$ で示される基であり、 $\text{R}^{10}$ が  
 式： $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{11}-$   
 $(\text{C R}^{12} \text{R}^{13})_n - \text{R}^{14}$ で示される基である化  
 合物、

7) Xが $=\text{C R}^4-$ であり、 $\text{R}^4$ が水素であり、Yが $-\text{C R}^5=$ であり、 $\text{R}^5$   
 が水素であり、Zが $=\text{N}-$ であり、 $\text{R}^6$ が置換もしくは非置換のカルバモイル  
 であり、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ が水素であり、 $\text{R}^3$ が式： $-(\text{C R}^8 \text{R}^9)_m - \text{R}^{10}$ で  
 示される基であり、 $\text{R}^{10}$ が式： $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{11}-$   
 $(\text{C R}^{12} \text{R}^{13})_n -$   
 $\text{R}^{14}$ で示される基である化合物、

8) Xが $=\text{C R}^4-$ であり、 $\text{R}^4$ が置換もしくは非置換のアルキルオキシで  
 あり、Yが $-\text{C R}^5=$ であり、 $\text{R}^5$ が水素であり、Zが $=\text{C R}^7-$ であり、 $\text{R}^7$   
 が水素であり、 $\text{R}^6$ が置換もしくは非置換のカルバモイルであり、 $\text{R}^1$ および  
 $\text{R}^2$ が水素であり、 $\text{R}^3$ が式： $-(\text{C R}^8 \text{R}^9)_m - \text{R}^{10}$ で示される基であり、  
 $\text{R}^{10}$ が式： $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{11}-$   
 $(\text{C R}^{12} \text{R}^{13})_n - \text{R}^{14}$ で示される基で  
 ある化合物。

[0047] 本発明の式(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 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$   
 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{123}\text{I}$ および $^{36}\text{Cl}$   
 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、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。

[0048] 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。式(1)で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、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。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987年)を参照にできる。<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。

[0049] 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、以下の塩が含まれる。

塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、ストロンチウム塩等のアルカリ土類金属塩；ベリリウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、遷移金属塩などの金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が含まれる。

酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が含まれる。

[0050] 溶媒和物とは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、アルコール（例：エタノール）和物や水和物等が挙げられる。水和物としては、1水和物、2水和物等を挙げることができる。

[0051] 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）および／または結晶多形を形成する場合があり、本発明はそのような各種の溶媒和物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、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

[0052] 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、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ビ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。

[0053] 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。

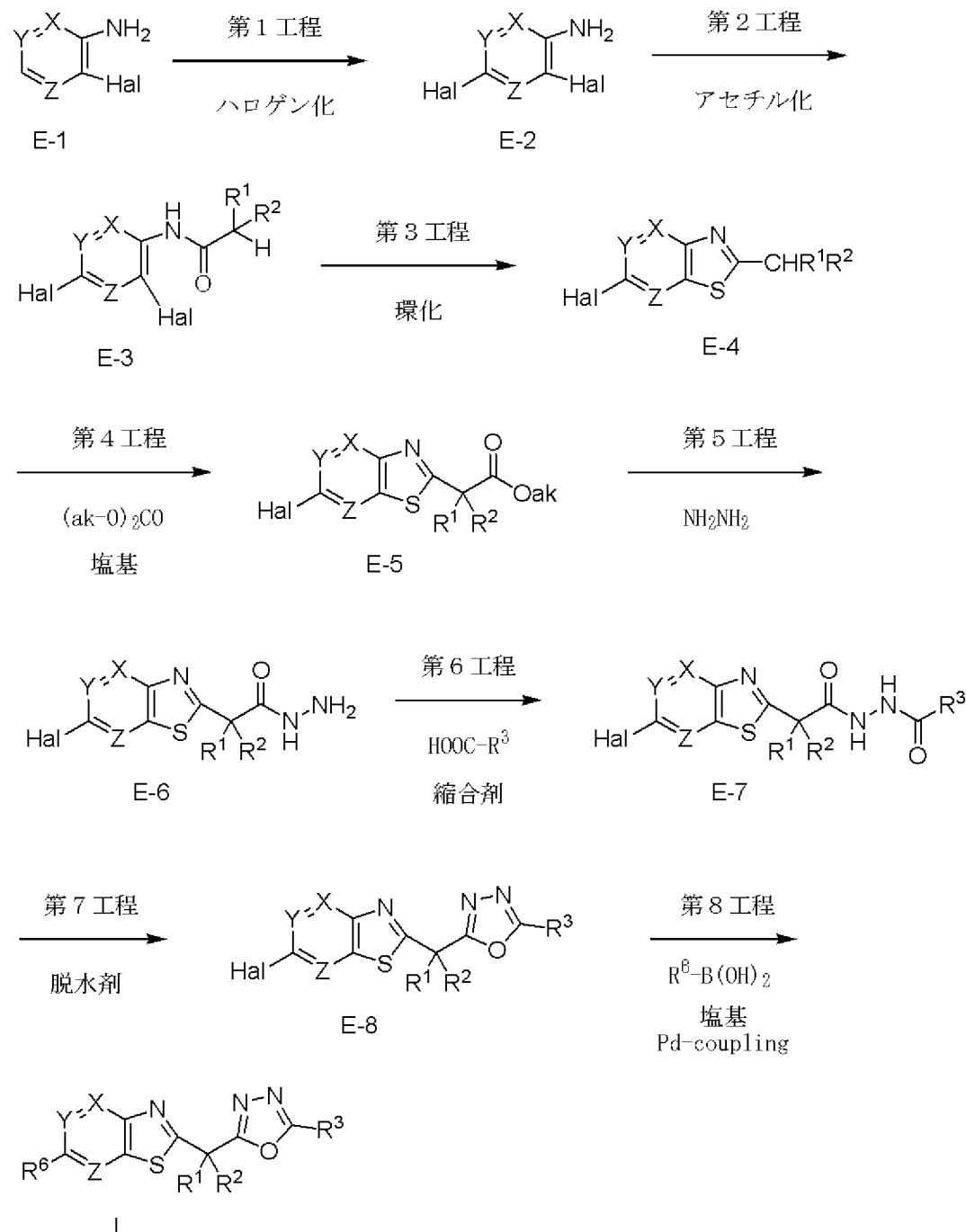
[0054] 「阻害」なる用語は、本発明化合物が、ELの働きを抑制することを意味する。

「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

[0055] 本発明化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

[0056] 式(1)で示される化合物は、以下のように合成することができる。

[化7]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式(E-1)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「ak」は炭素数1~3のアルキル、「Hal」はハロゲンを意味する。)

[0057] 第1工程

式 (E-1) で示される化合物をハロゲン化し、式 (E-2) で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、芳香族炭化水素類 (例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)、飽和炭化水素類 (例、シクロヘキサン、ヘキサンなど)、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど)、エーテル類 (例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど)、エステル類 (例、酢酸メチル、酢酸エチルなど)、ケトン類 (例、アセトン、メチルエチルケトンなど)、ニトリル類 (例、アセトニトリルなど)、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、t-ブタノールなど)、水およびそれらの混合溶媒等が挙げられる。

好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミドまたはアルコール類 (例、メタノール、エタノール、t-ブタノールなど) を用いればよい。

0~50℃で0.5~12時間反応させればよい。

ハロゲン化剤としては、例えば、NBS等が挙げられる。

#### [0058] 第2工程

式 (E-2) で示される化合物と式： $(CHR^1R^2-CO)_2O$ で示される化合物とを反応させ、式 (E-3) で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど)、エーテル類 (例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど) またはエステル類 (例、酢酸メチル、酢酸エチルなど) を用いればよい。

塩基を用いてもよいが、用いなくてもよい。

塩基としては、例えば金属水素化物 (例、水素化ナトリウムなど)、金属水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、金属炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭

酸セシウムなど)、金属アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $t$ -ブトキシドなど)、炭酸水素ナトリウム、金属ナトリウム、金属アミド、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)、ピリジン、アルキルリチウム( $n$ -BuLi、 $sec$ -BuLi、 $tert$ -BuLi)等が挙げられる。

好ましくは、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)、炭酸水素ナトリウム、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)またはピリジンを用いればよい。

-10~50℃で0.5~12時間反応させればよい。

式:式:(CHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-CO)<sub>2</sub>Oで示される化合物としては、たとえば、無水酢酸が挙げられる。

#### [0059] 第3工程

式(E-3)で示される化合物を環化させ、式(E-4)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)またはニトリル類(例、アセトニトリルなど)を用いればよい。

塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属水素化物(例、水素化ナトリウムなど)、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)、炭酸水素ナトリウム、金属ナトリウム、金属アミド、有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)またはピリジンを用いればよい。

試薬としては、ローソン試薬またはP<sub>2</sub>S<sub>5</sub>等を用いればよい。

## [0060] 第4工程

式 (E-4) で示される化合物と、式： $(ak-O)_2CO$  で示される化合物とを反応させ、式 (E-5) で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサンなど）を用いればよい。

塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属アミドまたはアルキルリチウム ( $n-BuLi$ 、 $sec-BuLi$ 、 $tert-BuLi$ ) を用いて行えばよい。

-78~30℃で0.5~24時間反応させればよい。

式： $(ak-O)_2CO$  で示される化合物としては、たとえば、炭酸ジエチルなどが挙げられる。

## [0061] 第5工程

式 (E-5) で示される化合物と、ヒドラジンとを反応させ、式 (E-6) で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、アルコール類（例、メタノール、エタノール、 $t$ -ブタノールなど）または $N$ -メチル-2-ピロリドンを用いればよい。

使用する溶媒が還流する温度で0.5~12時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200℃で5分~1時間反応させればよい。

## [0062] 第6工程

式 (E-6) で示される化合物と、式： $HOOC-R^3$  で示される化合物とを反応させ、式 (E-7) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、カルボン酸とアミンの縮合反応として知られている反応条件を用いて行うことができる。例えば、 $N,N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) や、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (WSCD) などを縮合剤として用いることができる。なお、添



加剤として、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン (HOBT) またはN-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu) などを用いることができる。

反応溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、無水ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル-2-ピロリドンを用いればよい。

室温または使用する溶媒が還流する温度で0.5~24時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200℃で5分~1時間反応させればよい。

式： $\text{HOOC}-\text{R}^3$ で示される化合物としては、例えば、3-tert-butoxy-3-oxopropanoic acid、4-tert-butoxy-4-oxobutanoic acidまたは2-(tert-butoxycarbonylamino)acetic acidなどが挙げられる。

#### [0063] 第7工程

式(E-7)で示される化合物を脱水し、式(E-8)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど)、エーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)またはエステル類(例、酢酸メチル、酢酸エチルなど)を用いればよい。脱水剤としては、 $\text{T}_3\text{P}$  (propylphosphonic anhydride)、バージェス試薬 (burgess reagent)、TsClと有機アミン、MsClと有機アミン、 $\text{PPh}_3$ と $\text{CBr}_4$ または $\text{PPh}_3$ と $\text{C}_2\text{Cl}_6$ 等を用いることができる。

室温または使用する溶媒が還流する温度で0.5~24時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200℃で5分~1時

間反応させればよい。

[0064] 第8工程

式(E-8)で示される化合物と、式： $R^6-B(OH)_2$ で示される化合物とをパラジウム触媒下で反応させ、式(1)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)またはエーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)または有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)を用いればよい。

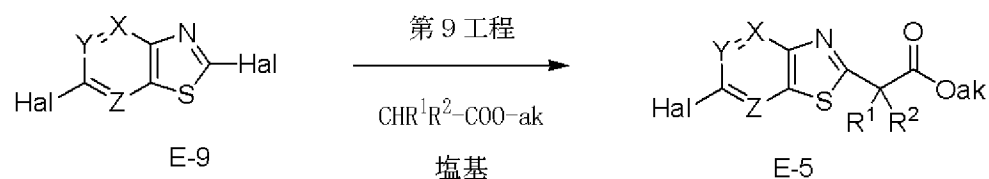
反応は、パラジウム触媒(例： $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(dba)_2$ 等)とホスフィン配位子(例： $PPh_3$ 、BINAP等)の存在下、使用する溶媒が還流する温度で0.5~12時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200℃で5分~1時間反応させればよい。

式： $R^6-B(OH)_2$ で示される化合物としては、たとえば、フェニルボロン酸などが挙げられる。

[0065] 式(E-5)で示される化合物は、以下の方法でも合成することができる。

[化8]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式(E-9)で示される化合物は公

知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「a k」は炭素数1～3のアルキル、「H a l」はハロゲンを意味する。)

[0066] 第9工程

式(E-9)で示される化合物と、式： $\text{CHR}^1\text{R}^2-\text{COO}-\text{a k}$ で示される化合物とを反応させ、式(E-5)で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、芳香族炭化水素類(例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど)またはエーテル類(例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなど)を用いればよい。

塩基としては、工程2記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属ナトリウムまたは金属アミドを用いればよい。

-78～30℃で0.5～12時間反応させればよい。

式： $\text{CHR}^1\text{R}^2-\text{COO}-\text{a k}$ で示される化合物としては、たとえば、酢酸ブチル、酢酸エチルまたは酢酸メチルが挙げられる。

[0067] 本発明化合物の各種の置換基は、(1) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS等を参考にして、導入することができる。

[0068] 本発明化合物は、優れたEL阻害活性を有する。従って、ELが関与する疾患、特に、脂質代謝異常症、高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症および／またはシンドロームXなどの疾患の治療または予防に用いることができる。特に、高脂血症、動脈硬化症および脂質代謝異

常症の治療または予防においては、有用である。

[0069] 本発明に使用される化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明に使用される化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤若しくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明に使用される化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。特に、経口剤として使用する場合は好ましい。

本発明に使用される化合物の製剤は、治療有効量の本発明に使用される化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例：混合する）ことによって製造される。本発明に使用される化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明に使用される化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態及び疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。また投与においては他の治療剤と併用することもできる。

[0070] 以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

本発明化合物およびその中間体のNMRスペクトルまたはLC/MSデータを示した。

各実施例で得られたNMR分析は300MHzまたは400MHzで行い、CDCl<sub>3</sub>またはジメチルスルホキシド（DMSO）を用いて測定した。

LC/MSは以下のいずれかの条件で測定した。

## method C :

測定には Shim-pack XR-ODS 50Lx3.0 (Shimazu社製) を使用し、流速 1.6 ml/分でアセトニトリル/水 (ギ酸0.1%) 10 : 90 ~ 100 : 0/3分の直線勾配をかけた後、アセトニトリルを30秒間流して測定した。

## method E :

測定には ACQUITY UPLC (R) BEH C18 (1.7  $\mu$ m i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters社製) を使用し、流速0.8 ml/分でアセトニトリル/水 (ギ酸0.1%) 10 : 90 ~ 100 : 0/3.5分の直線勾配をかけた後、アセトニトリルを30秒間流して測定した。

なお、実施例中の各用語の意味は以下のとおりである。

NBS : N-ブロモスクシンイミド

THF : テトラヒドロフラン

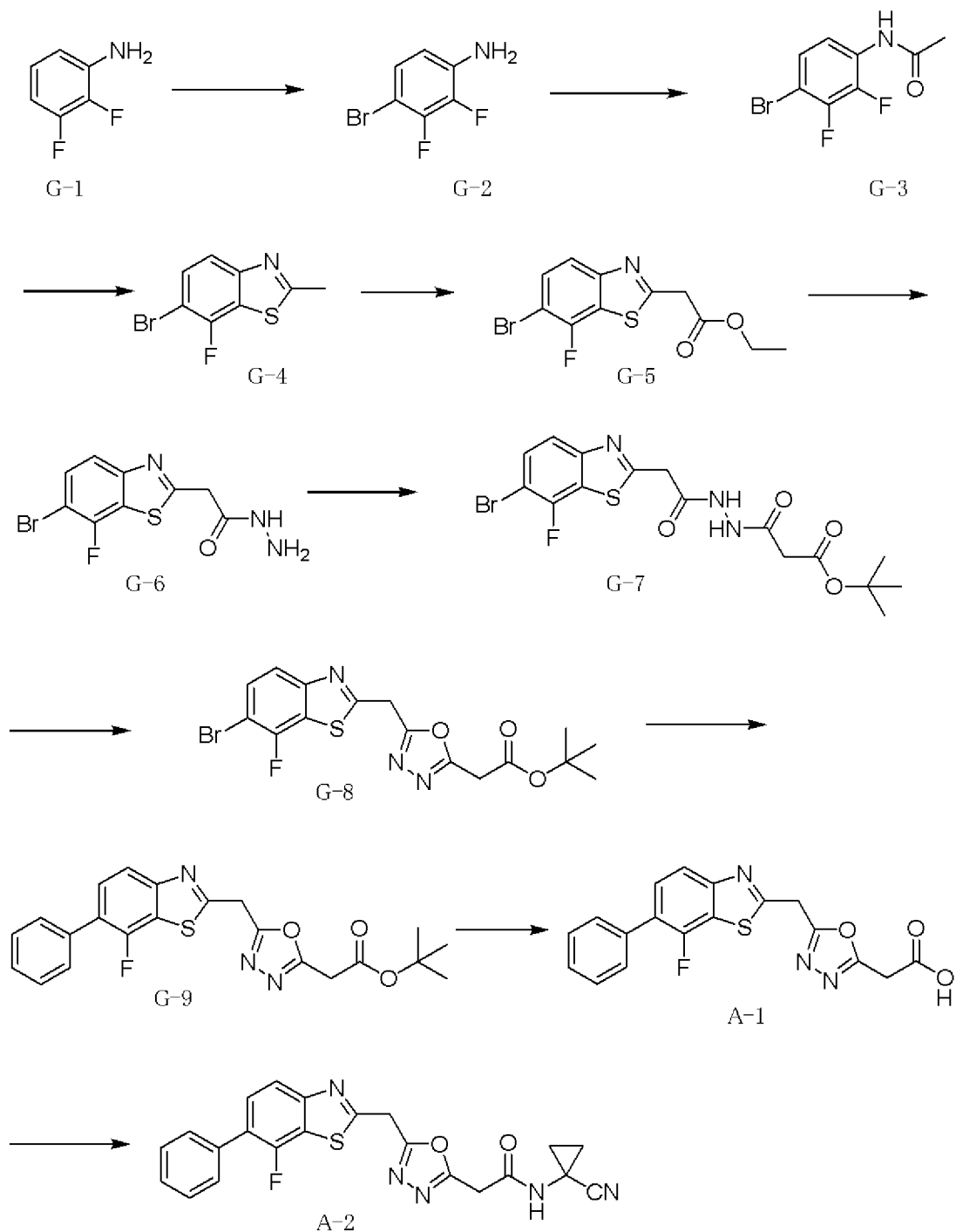
WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

HATU : 0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート

**実施例 1**

[0071]

[化9]



2,3-difluoroaniline (G-1) (38.0 ml, 375 mmol)の無水ジメチルホルムアミド20mL溶液に氷冷下でNBS (70.1 g, 394 mmol)を加え1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し油状物として化合物 (G-2) (

81.9g, quant.)を得た。

化合物 (G-2) ;

Method C: Rt= 1.81min, 207.65 (ES+)

化合物 (G-2) (78 g, 375 mmol)の無水ジクロロメタン溶液250mlに無水酢酸 (53.2 ml, 563 mmol)を室温で加えて1時間攪拌した。反応終了後、析出した不溶物をろ取り化合物 (G-3) (85.3g, 91%)を得た。

化合物 (G-3) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.10 (s, 3H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H).

化合物 (G-3) (80.32 g, 321 mmol)の無水トルエン溶液400mlにLawesson's reagent (78 g, 193 mmol)を室温で加えて1時間加熱還流した。原料消失を確認後、炭酸セシウム(314 g, 964 mmol)を加えて、さらに1時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し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にて精製し得た油状物として化合物 (G-4) (69.7g, 88%)を得た。

化合物 (G-4) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.85 (s, 3H), 7.73-7.81 (m, 2H).

窒素気流下で化合物 (G-4) (60.9 g, 247 mmol)の無水THF600mL溶液に、 $-60^\circ\text{C}$ にてリチウムヘキサメチルジシラジド(1M、テトラヒドロフラン溶液)(544 ml, 544 mmol)を滴下した。その後 $-60^\circ\text{C}$ 以下で30分攪拌後、炭酸ジエチル(36 ml, 297 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応終了後、1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (G-5) (71.4g, 91%)を得た。

化合物 (G-5) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.23 (t, J = 7.2Hz, 3H), 4.19 (q, J = 7.2Hz, 2H),

4.41 (s, 2H), 7.81 (d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (s, 1H).

化合物 (G-5) (68.34 g, 215 mmol) のエタノール 700mL 溶液に hydrazine hydrate (31.3 ml, 644 mmol) を加え 4 時間還流した。反応液を室温に戻し、析出した固体をろ取して化合物 (G-6) (60.6g, 93%) を得た。

化合物 (G-6) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.06 (s, 2H), 4.40 (br-s, 2H), 7.78 (d,  $J = 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 0.9\text{Hz}$ , 1H), 9.51 (br-s, 1H).

窒素気流下、化合物 (G-6) (60.6 g, 199 mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液 500ml に 3-tert-butoxy-3-oxopropanoic acid (46.1 ml, 299 mmol), WSCD HCl (57.3 g, 299mmol), HOBt (13.5 g, 100 mmol), トリエチルアミン (55.3ml, 399mmol) を室温で順次加えて 3 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。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体をろ取し化合物 (G-7) (80.6g, 91%) を得た。

化合物 (G-7) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.40 (s, 9H), 3.21 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 7.80-7.82 (m, 2H), 10.42 (br-s, 2H).

化合物 (G-7) (6.72g, 15.1 mmol) の無水 1,4-ジオキサン 60mL 溶液に、Burgess reagent (7.2g, 30.2 mmol) を加え、90°C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄したのち硫酸ナトリウムで乾燥し、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にて精製し化合物 (G-8) (3.62g, 56%) を得た。

化合物 (G-8) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.35 (s, 9H), 4.09 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.80-7.87 (m, 2H).

窒素気流下、化合物 (G-8) (450 mg, 1.051 mmol) の無水 1,4-ジオキサン 4mL 溶液に TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (72.9 mg, 0.063 m



mol)、PHENYLBORONIC ACID (192 mg, 1.58 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (790  $\mu$ l, 1.58 mmol)を室温に加えマイクロウェーブ照射下、120°Cで30分間反応した。反応液に1M 塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、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にて精製し化合物 (G-9) (471 mg, quant.)を油状物として得た。

化合物 (G-9) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.36 (s, 9H), 4.10 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.30-7.56 (m, 3H), 7.63-7.93 (m, 4H).

化合物 (G-9) (455 mg, 1.07 mmol)のジクロロメタン5mL溶液に、トリフルオロ酢酸2mLを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し析出した固体をヘキサンで洗浄し化合物 (A-1) (230 mg, 58%)を得た。

化合物 (A-1) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.09 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.63-7.73 (m, 3H), 7.96 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H).

窒素気流下、化合物 (A-1) (90 mg, 0.24mmol)のジメチルホルムアミド溶液3mLに1-aminocyclopropanecarbonitrile hydrochloride (38mg, 0.32mmol), WSCD HCl (70mg, 0.37mmol)、HOBt (9.9mg, 0.07mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.084mL, 0.61 mmol)を順次加え室温で16時間攪拌した。反応液に10%重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (A-2) (73mg, 69%)を得た。

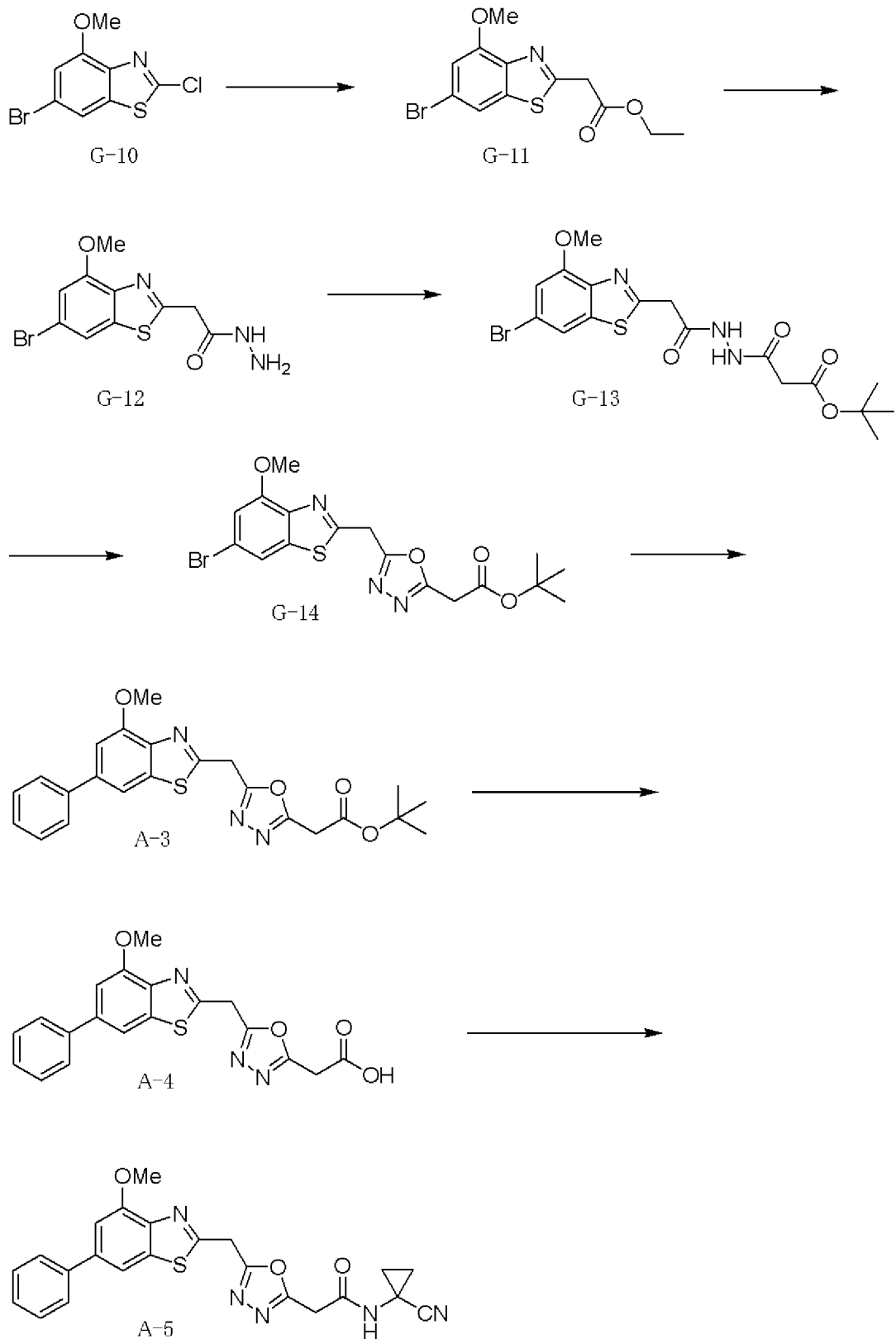
化合物 (A-2) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.14 (dd,  $J = 8.4, 5.3$  Hz, 2H), 1.49 (dd,  $J = 8.4, 5.3$  Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).

## 実施例 2

[0072]

[化10]



窒素気流下で化合物 (G-10) (370mg, 1.33mmol) の無水トルエン6mL溶

液に、 $-60^{\circ}\text{C}$ にてソジウムヘキサメチルジシラジド(1.9M、テトラヒドロフラン溶液)(1.61 mL, 3.1mmol)を滴下した。その後 $-60^{\circ}\text{C}$ 以下で15分攪拌後、同温にて炭酸ジエチル(140mg, 1.59 mmol)を加えた。室温まで昇温した後、3時間攪拌した。反応終了後、1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (G-11) (345mg, 79%) を得た。

化合物 (G-11) ;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.32 (t, J =7.2 Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.2Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)

化合物 (G-11) (5.0g, 15.1mmol)のエタノール20mL溶液にhydrazine hydrate (2.27g, 45.4mmol)を加え4時間加熱還流した。反応液を室温に戻し析出した固体をろ取して化合物 (G-12) (4.5g, 93%)を得た。

化合物 (G-12) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.95 (s, 5H), 4.36 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.46 (br-s, 1H)

窒素気流下、化合物 (G-12) (4.5g, 14.2mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液10mlに3-tert-butoxy-3-oxopropanoic acid (2.96g, 18.5mmol)、WSCD HCl (3.55g, 18.5mmol)、HOBt (580mg, 4.27mmol)、トリエチルアミン (2.96ml, 21.4mmol)を室温で順次加えて3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。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、析出した固体をろ取し化合物 (G-13) (6.0g, 92%)を得た。

化合物 (G-13) ;

Method C: Rt= 1.81min, 459.85 (ES+)

化合物 (G-13) (1.1g, 2.4mmol)の無水ジクロロメタン20mL溶液に、氷冷下で四臭化炭素 (880mg, 2.64mmol)、トリフェニルホスフィン(1.37g, 5.28 mmol)、トリエチルアミン (0.37 mL, 2.64 mmol)を順次加え、 $3^{\circ}\text{C}$ で1時

間攪拌した。反応液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (G-14) (360mg, 34%) を得た。

化合物 (G-14) ;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (s, 9H), 3.87 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)

窒素気流下、化合物 (G-14) (180mg, 0.41mmol) の無水テトラヒドロフラン4mL溶液にTETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (47mg, 0.041mmol)、PHENYLBORONIC ACID (65mg, 0.53mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (510 $\mu$ L, 1.02mmol) を室温で加えマイクロウェーブ照射下、120°Cで30分間反応した。反応液に1M 塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、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にて精製し化合物 (A-3) (152mg, 85%) を油状物として得た。

化合物 (A-3) ;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (s, 9H), 3.87 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 3H)

化合物 (A-3) (150mg, 0.34mmol) のジクロロメタン2mL溶液に、トリフルオロ酢酸1mLを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し析出した固体をヘキサンで洗浄し化合物 (A-4) (106 mg, 81%) を得た。

化合物 (A-4) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 4.03 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H)

窒素気流下、化合物 (A-4) (95mg, 0.25mmol) のジメチルホルムアミド溶液3mLに1-aminocyclopropanecarbonitrile hydrochloride (38mg, 0.32mmol)、HATU (123mg, 0.37mmol)、Et<sub>3</sub>N (0.084mL, 0.62mmol) を順次加え室温で4

時間攪拌した。反応液に10%重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (A-5) (63mg, 57%)を得た。

化合物 (A-5) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.14 (dd,  $J = 8.4, 5.3$  Hz, 2H), 1.48 (dd,  $J = 8.4, 5.3$  Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (t,  $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

[0073] 以下に示した化合物も同様にして合成した。各化合物については、NMRまたはLC/MSの測定結果を示した。

なお、構造式中、R a cはラセミ体を示す。

[0074]

[表1]

化合物番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-6		(DMSO-d6) $\delta$ : 3.92 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H).			
A-7		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.92 (s, 4H), 5.00 (s, 2H), 7.84-7.91 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-8		(DMSO-d6) $\delta$ : 2.50 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.92-6.94 (m, 1H), 7.48 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H).			
A-9		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.91-6.93 (m, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 9.24 (s, 1H).			
A-10		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).	1.54	417.20 (MS+)	C

[0075]

[表2]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-11			1.43	352.85 (MS+)	C
A-12		(DMSO-d6) $\delta$ : 4.09 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H).			
A-13		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 3H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-14		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-15		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18-8.23 (s, 3H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			

[0076]

[表3]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-16		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-17		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.44-7.54 (m, 5H), 7.60 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	2.06	449.9 (MS+)	C
A-18			2.01	385.90 (MS+)	C
A-19		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.2, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-20		(DMSO-d6) $\delta$ : 3.92 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.28 (s, 1H).	1.37	389.90 (MS+)	C

[0077]



[表4]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-21		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.46	453.90 (MS <sup>+</sup> )	C
A-22		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.39 (s, 9H), 3.86 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H).			
A-23		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).			
A-24		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.29 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 1.59 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.79 (dd, J = 3.6, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).	1.72	437.00 (MS <sup>+</sup> )	C
A-25		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			

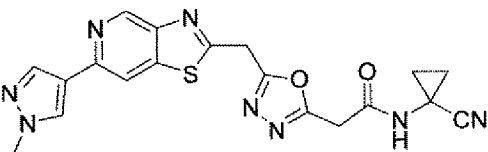
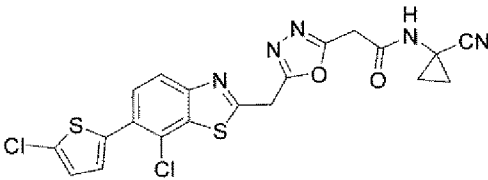
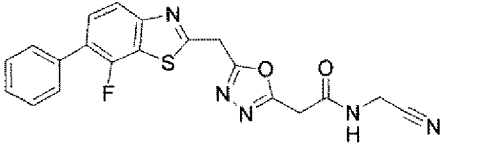
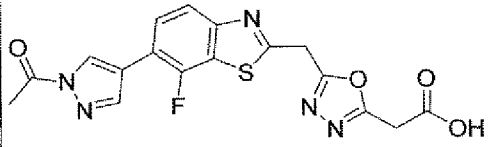
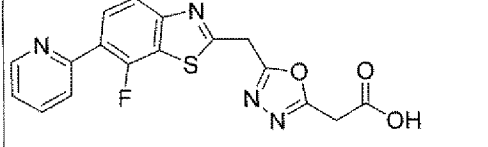
[0078]

[表5]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-26		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H).			
A-27		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.84-7.92 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-28		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 4.09 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 3.9, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H).			
A-29		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 3.9, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 9.24 (s, 1H).			
A-30			1.88	424.90 (M <sup>+</sup> )	C

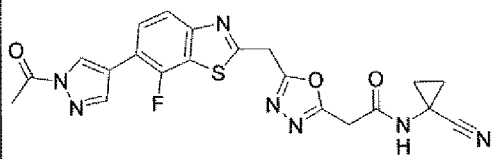
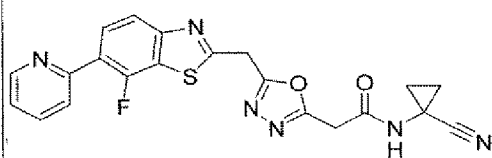
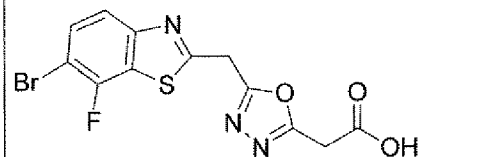
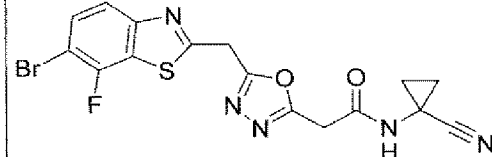
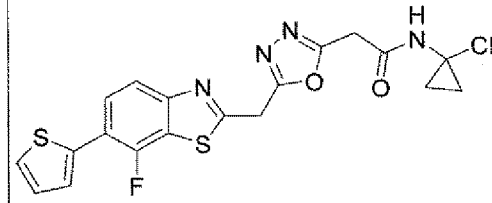
[0079]

[表6]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-31		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.29 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 2H), 1.59 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 2H), 9.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H).	0.97	420.95 (MS+)	C
A-32		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.27 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	2.32	489.85 &491.8 0 (MS+)	C
A-33		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 4.00 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.63-7.70 (m, 3H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.04 (t, J = 2.1 Hz, 1H).			
A-34		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 2.50 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.84-7.96 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 2H).			
A-35		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 4.10 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.41-7.51 (m, 1H), 7.91-7.99 (m, 3H), 8.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H).			

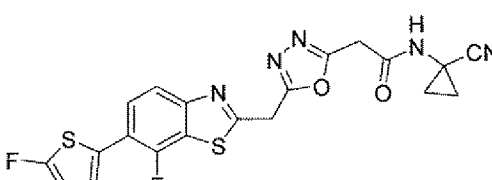
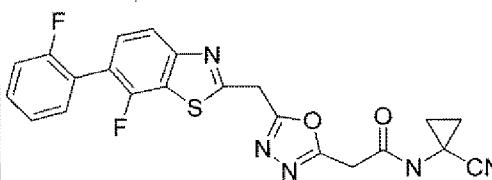
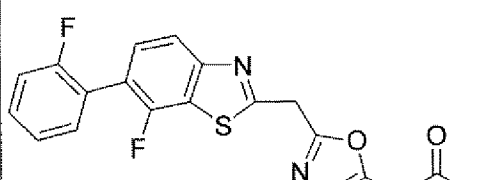
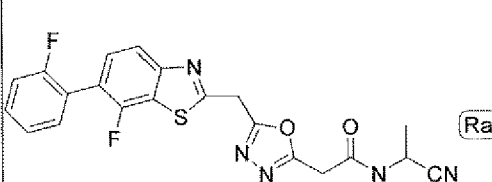
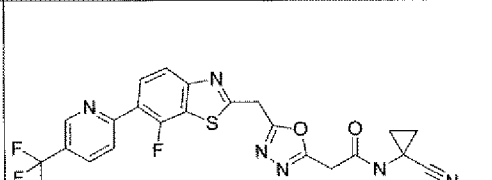
[0080]

[表7]

化合物番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-36		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.85-7.96 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-37		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 3H), 8.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-38		(DMSO-d6) $\delta$ : 4.09 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.84 (d, J = 0.9 Hz, 1H).			
A-39		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-40		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.24 (t, J = 4.06 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.89-7.99 (m, 0H), 9.24 (s, 1H).	1.91	438.10 (MS+)	C

[0081]

[表8]

化合物 番号	構造式	NMR( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-41		(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.89–6.92 (m, 1H), 7.43 (t, J = 3.80 Hz, 1H), 7.89–7.94 (m, 2H), 9.24 (s, 1H).	2.05	457.9	C
A-42		(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.36–7.45 (m, 2H), 7.52–7.68 (m, 3H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-43			1.85	387.95 (MS <sup>+</sup> )	C
A-44			1.92	440.25 (MS <sup>+</sup> )	C
A-45		(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13–8.19 (m, 2H), 8.38–8.41 (m, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			

[0082]

[表9]

化合物 番号	構造式	NMR( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-46		(DMSO-d6) $\delta$ : 4.10 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 8.02-8.14 (m, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).			
A-47		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 8.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.85 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 9.15 (dd, J = 2.7, 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-48		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.36 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 8.14-8.27 (m, 3H), 8.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).			
A-49			1.71	435.25 (MS+)	C
A-50		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.87-7.99 (m, 3H), 8.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			

[0083]

[表10]

化合物番号	構造式	NMR( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-51		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-52			1.74	388.85 (MS+)	C
A-53		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-54		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.54 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H).			
A-55		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 4.10 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.40 (t, J = 8.70 Hz, 2H), 7.91-8.04 (m, 4H), 8.30 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).			

[0084]

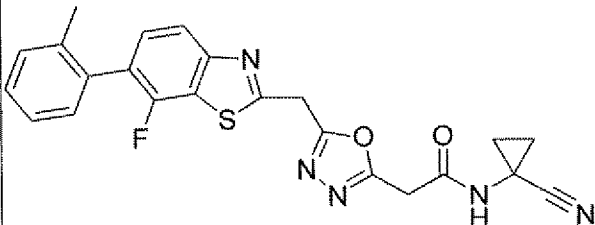
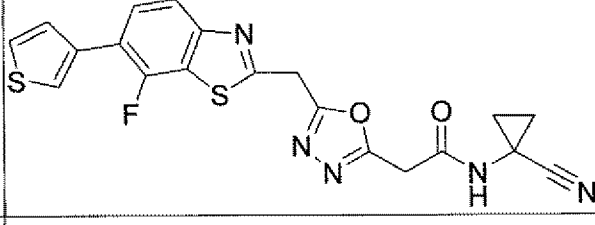
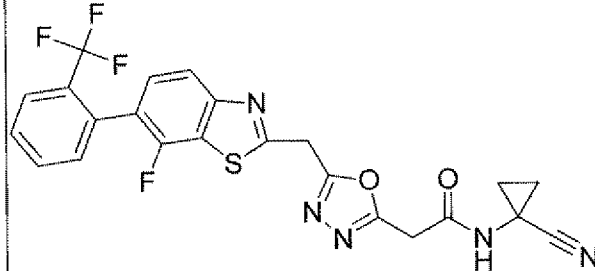
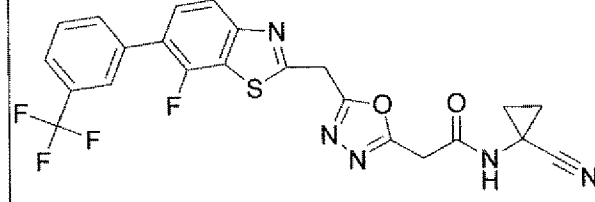
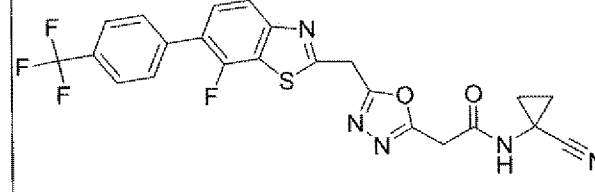
[表11]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-56		(DMSO-d6) $\delta$ : 4.10 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.54 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 4.5 Hz, 2H).			
A-57		(DMSO-d6) $\delta$ : 4.10 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.40 (t, J = 8.70 Hz, 2H), 7.91-8.04 (m, 4H), 8.30 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).			
A-58			1.79	453.00 (M <sup>+</sup> )	C
A-59			1.99	469.08 (M <sup>+</sup> )	C
A-60			1.42	463.11 (M <sup>+</sup> )	C

[0085]



[表12]

化合物番号	構造式	retention time	Mass	method
A-61		2.06	447.12 (M+)	C
A-62		1.9	439.06 (M+)	C
A-63		2.07	501.09 (M+)	C
A-64		2.2	501.09 (M+)	C
A-65		2.23	501.09 (M+)	C

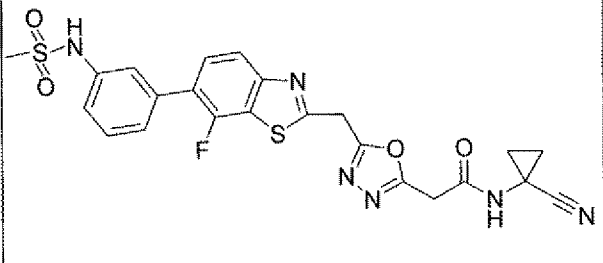
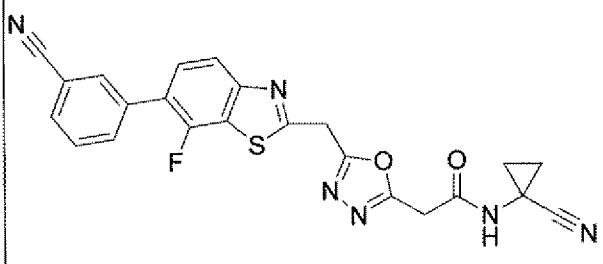
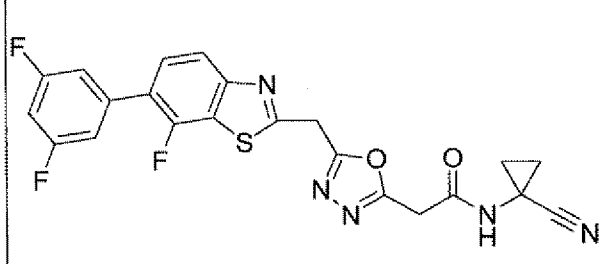
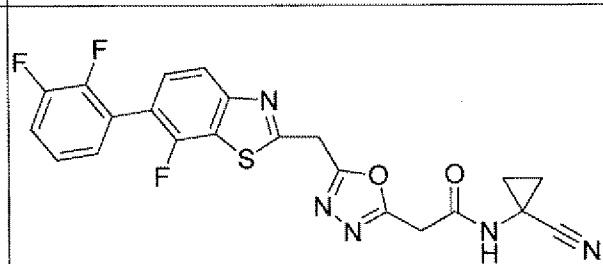
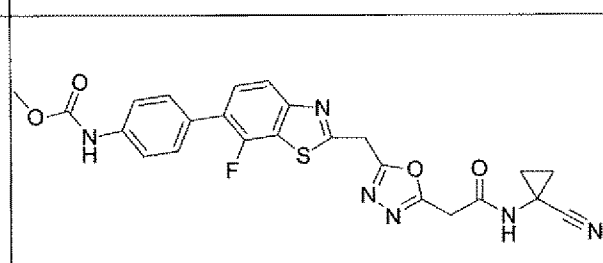
[0086]

[表13]

化合物 番号	構造式	retention time	Mass	method
A-66		2.29	517.08 (M+)	C
A-67		2.26	517.08 (M+)	C
A-68		1.77	458.10 (M+)	C
A-69		2.05	469.08 (M+)	C
A-70		1.96	469.08 (M+)	C

[0087]

[表14]

化合物 番号	構造式	retention time	Mass	method
A-71		1.54	526.09 (M+)	C
A-72		1.78	458.10 (M+)	C
A-73		2.07	469.08 (M+)	C
A-74		1.97	469.08 (M+)	C
A-75		1.64	506.12 (M+)	C

[0088]

[表15]

化合物番号	構造式	NMR( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-76			1.73	540.11 (M+)	C
A-77			1.52	526.09 (M+)	C
A-78					
A-79		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.47 (ddd, J = 7.35, 4.82, 1.01 Hz, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.96 (td, J = 7.73, 1.69 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.43	450.90 (MS+)	C
A-80		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 4.31, 2.28 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 3.80 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	2.16	473.85 (MS+)	C

[0089]

[表16]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-81		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.32 (dd, J = 6.6, 5.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.85-8.04 (m, 5H), 8.57 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.96	517.05 (MS <sup>+</sup> )	C
A-82		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.27 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.79 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.59	467.90 (MS <sup>+</sup> )	C
A-83			1.5	403.85 (MS <sup>+</sup> )	C
A-84		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.59 (t, J = 4.82 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 5.07 Hz, 2H), 9.24 (s, 1H).	1.33	451.85 (MS <sup>+</sup> )	C
A-85		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10-8.19 (m, 2H), 8.46 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			

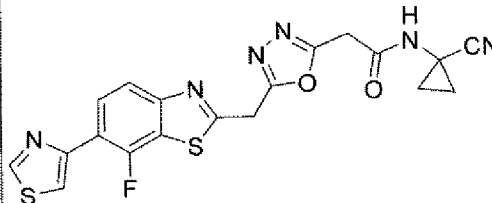
[0090]

[表17]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-86		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 8.02–8.05 (m, 2H), 8.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.36 (s, 1H).			
A-87		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05–8.11 (m, 2H), 9.24 (s, 1H).			
A-88		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.72–7.75 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98–8.02 (m, 1H), 9.24 (s, 1H).	2.4	516.25 (MS <sup>+</sup> )	C
A-89		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 4.09 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 2.03 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 9.30 (d, J = 2.03 Hz, 1H).	1.46	377.05 (MS <sup>+</sup> )	C
A-90		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.71–8.11 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			

[0091]

[表18]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-91		(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 2.03 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.52 Hz, 1H).	1.59	440.85 (MS+)	C

[0092]

[表19]

化合物番号	構造式	NMR( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-92			1.6	439.95 (MS+)	C
A-93			1.78	435.85 (MS+)	C
A-94		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.85 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.218 (s, 1H), 9.05 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)			
A-95		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).	1.9	499.80 (MS+)	C
A-96		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), (s, 2H), 8.08 (d, J=8.7Hz,1H), 8.18(t, J=6.0Hz, 1H), 9.25(s, 1H), 9.37(s, 2H).			

[0093]



[表20]

化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
A-97			1.91	438.85	C
A-98		(DMSO) δ: 4.10 (s, 2H), 5.10(s, 2H), 8.08(d, J=8.7Hz, 1H), 8.18(t, J=6.0Hz, 1H), 9.37(s, 2H).			
A-99		(DMSO-d6) δ: 4.09 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.32 (dd, J = 8.62, 4.56 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.84-7.96 (m, 3H), 7.98-8.05 (m, 2H), 8.57 (d, J = 4.06 Hz, 1H).	1.92	452.85 (MS- CF3CO OH)	C
A-100		(DMSO-d6) δ: 4.09 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.36 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.10 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 4.06, 1.52 Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 13.13 (brs, 1H).	2.38	452.10 (MS+)	C
A-101		(DMSO-d6) δ: 4.09 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.40 (t, J = 8.87 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.94-8.00 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H).	2.02	468.00 (MS-)	C

[0094]

[表21]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-102		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.40 (t, J = 8.87 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).	2.11	533.95 (MS+)	C
A-103		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.86, 4.82 Hz, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.95 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 8.13 (dt, J = 7.60, 2.03 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 3.55, 2.53 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.61	517.35 (MS+)	C
A-104			1.59	425.9 (MS+)	C
A-105		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 59 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.24 (s, 1H)			
A-106			2.39	444.05 (MS+)	C

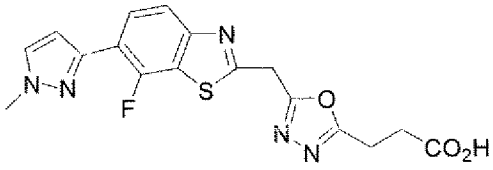
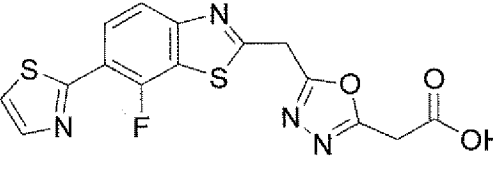
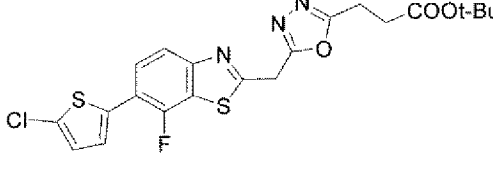
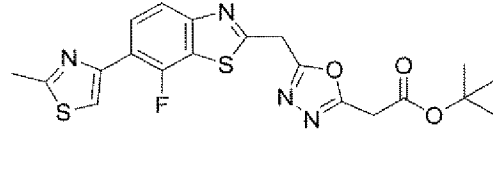
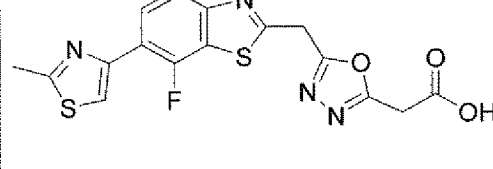
[0095]

[表22]

化合物 番号	構造式	NMR( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-107		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.71-7.83 (m, 1H), 8.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)			
A-108			2.58	457.95 (MS+)	C
A-109		(DMSO-d6) $\delta$ : 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3Hz, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 12.4 (br-s, 1H).			
A-110		(DMSO-d6) $\delta$ : 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.36 (t, J = 8.7Hz, 2H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.4Hz, 1H), 12.38 (br-s, 1H)			
A-111		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 7.86, 4.82 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.81 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.10-8.16 (m, 3H), 8.23 (t, J = 7.86 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.65	476.00 (MS+)	C

[0096]

[表23]

化合物番号	構造式	NMR( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-112		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.86 (br-s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).			
A-113			1.5	377.00 (MS+)	C
A-114		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.42 (s, 9H), 2.77 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.97 (dd, J = 4.06, 1.01 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.62, 7.60 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.11 Hz, 1H).	2.78	580.05 (MS+)	C
A-115		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.24 (s, 9H), 2.80 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H)			
A-116			1.65	391.10 (MS+)	C

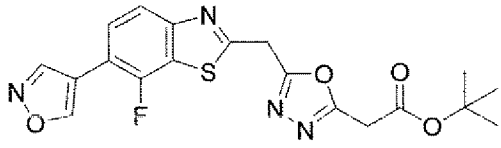
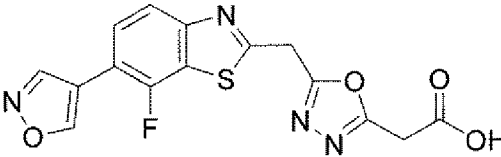
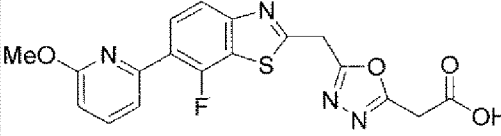
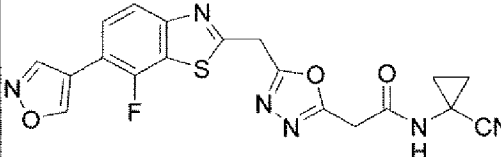
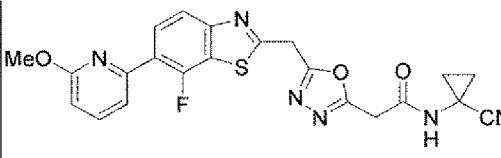
[0097]

[表24]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-117		(DMSO-d6) $\delta$ : 2.73 (t, J = 7.10 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.10 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.27 (dd, J = 4.06, 1.52 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H).	2.17	423.85 (MS+)	C
A-118		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.13 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 7.22 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).	1.65	448.00 & 450.00 (MS+)	C
A-119		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.97-8.03 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).			
A-120		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H).			
A-121		(CDCl3) $\delta$ : 1.57 (s, 6H), 3.31 (dd, J = 16.22, 7.60 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 16.22, 4.56 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.88 (dd, J = 7.10, 4.06 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.62, 7.60 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.62 Hz, 1H).	2.59	480.0 (MS+)	C

[0098]

[表25]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-122		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.43 (s, 9H), 3.90 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.90 (s, 1H)			
A-123			1.38	361.05 (MS <sup>+</sup> )	C
A-124			1.87	401.0 (MS <sup>+</sup> )	C
A-125		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.13 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.96- 7.99 (m, 2H), 9.24-9.28 (m, 2H), 9.53 (s, 1H).			
A-126		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.88 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.22 (t, J = 8.4Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).			

[0099]

[表26]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-127		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.99-8.14 (m, 3H), 8.20-8.26 (m, 2H), 9.25 (s, 1H).	1.67	460.10 (MS+)	C
A-128		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.40 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 16.22, 5.58 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 16.73, 4.56 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.08 (t, J = 5.32 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 4.06, 1.52 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.89-7.98 (m, 2H).	2.59	480.05 (MS+)	C
A-129		(DMSO-d6) $\delta$ : 3.11 (dd, J = 15.46, 7.86 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 15.46, 4.82 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 8.11, 5.07 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.28 (dd, J = 4.06, 1.01 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H).	2.06	440.05 (MS+)	C
A-130		(DMSO-d6) $\delta$ : 0.40 (dt, J = 7.77, 3.55 Hz, 2H), 0.62 (td, J = 6.97, 4.90 Hz, 2H), 2.59-2.66 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.28 (dd, J = 4.06, 1.52 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.90-7.98 (m, 2H), 8.38 (d, J = 4.06 Hz, 1H).	2.24	449.05 (MS+)	C
A-131			1.65	389.05 (MS+)	C

[0100]

[表27]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-132		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.05-8.19 (m, 2H), 9.26 (s, 1H)			
A-133		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.63 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 9.24 (s, 1H), 10.89 (br s, 1H).	1.79	527.15 (MS <sup>+</sup> )	C
A-134		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.43 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 3.46 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.04 (dd, J = 4.06, 1.01 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.62, 7.10 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.11 Hz, 1H).	2.4	635.00 (MS <sup>+</sup> )	C
A-135			2	480.08 (MS <sup>+</sup> )	E
A-136			2.09	480.08 (MS <sup>+</sup> )	E

[0101]

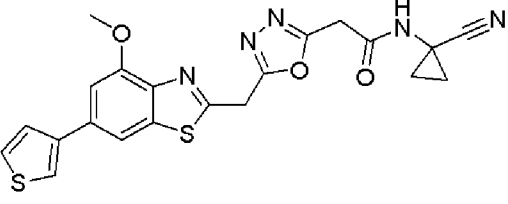
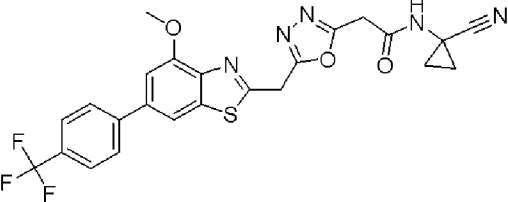
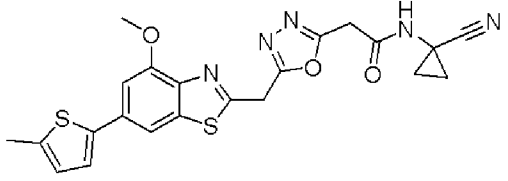
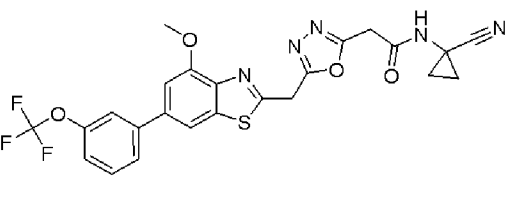
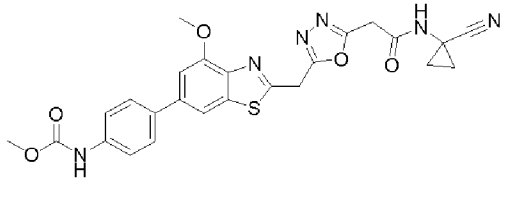


[表28]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-137			2.13	480.08 (MS+)	E
A-138			2.14	486.04 (MS+)	E
A-139			1.36	492.13 (MS+)	E
A-140			2.05	460.14 (MS+)	E
A-141			2.06	460.14 (MS+)	E

[0102]

[表29]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-142			1.81	452.08 (MS+)	E
A-143			2.02	514.11 (MS+)	E
A-144			2.01	466.09 (MS+)	E
A-145			2.06	530.10 (MS+)	E
A-146			1.58	519.14 (MS+)	E

[0103]

[表30]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-147			1.69	553.13 (MS+)	E
A-148			1.67	565.13 (MS+)	E
A-149			1.42	453.07 (MS+)	E
A-150			1.58	496.12 (MS+)	E
A-151			1.57	467.09 (MS+)	E

[0104]

[表31]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-152			0.9	447.12	E
A-153			2.06	545.11 (MS+)	E
A-154		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 3.47 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.97 (dd, J = 4.06, 1.01 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.06, 1.01 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.62, 7.10 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.62 Hz, 1H).	2.5	396.00 (MS+)	C
A-155		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.84 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 9.24 (s, 1H), 10.4 (s, 1H).	1.5	533.15 (MS+)	C
A-156		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (s, 2H), 1.49 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.25 (br-s, 1H)			

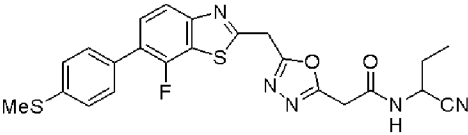
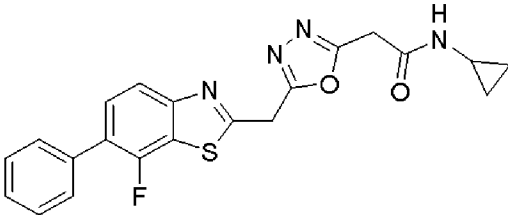
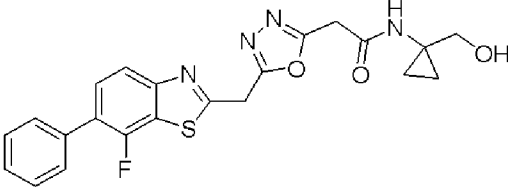
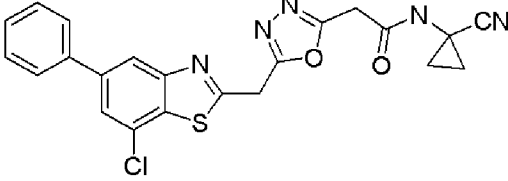
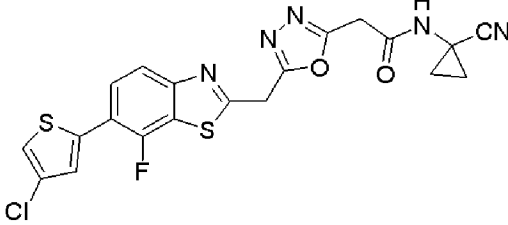
[0105]

[表32]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-157		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.66 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.58 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.71	464.90 (MS+)	C
A-158			1.95	389.85 (MS+)	C
A-159		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.35 Hz, 3H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.44 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.88 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.7	468.15 (MS+)	C
A-160		(CDCl3) $\delta$ : 2.19 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.25 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (br-s, 1H).			
A-161		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H).			

[0106]

[表33]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-162		(DMSO-d6) $\delta$ : 0.95 (t, J = 7.8Hz, 3H), 1.76 (q, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.68 (q, J = 1.8Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 7.8Hz, 1H)			
A-163		(DMSO-d6) $\delta$ : 0.37-0.43 (m, 2H), 0.59-0.66 (m, 2H), 2.58-2.68 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.04 Hz, 1H).	1.94	408.95 (MS+)	C
A-164		(DMSO-d6) $\delta$ : 0.55 (dd, J = 6.59, 4.56 Hz, 2H), 0.67 (dd, J = 6.84, 4.82 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H).	1.78	438.95 (MS+)	C
A-165		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.43 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.60 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H).	2.15	450.10 (MS+)	C
A-166		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.69 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.91-8.00 (m, 2H), 9.23 (s, 1H).	2.15	474.00 (MS+)	C

[0107]

[表34]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
A-167		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.70-7.81 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.12-8.19 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).	2.34	518.1 (MS+)	C
A-168		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.67 (s, 1H)			
A-169			1.98	436.0 (MS+)	C
A-170		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.32 (t, J = 57 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 3H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
A-171			1.66	418.20 (MS+)	C

[0108]

[表35]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
B-1		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.44 (s, 9H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 7.67 (q, J = 6.0Hz, 2H)			
B-2		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.27 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.34 (t, J = 1H), 7.45 (s, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.74 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)			
B-3		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.51-7.75 (m, 5H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)			
B-4		(CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ : 1.26(m, 2H), 1.51(m, 2H), 3.93 (s, 2H), , 3.95 (s, 2H), , 4.87 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.22 (br.s 1H).	1.86	473 (MS+)	E
B-5		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.15 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.36 (q, 1H), 6.94 (d, J = 9.0Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.5Hz, 2H), 7.66 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.1Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)			

[0109]



[表36]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
B-6					
B-7		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.40–7.51 (m, 3H), 7.74–7.85 (m, 8H), 7.98 (d, J = 8.4Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)			
B-8			2.5	426.20 (MS+)	C
B-9			2.52	489.95 (MS+)	C
B-10			1.91	441 (MS+)	E

[0110]

[表37]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
B-11		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.43 (s, 9H), 3.22–3.26 (m, 4H), 3.87– 3.91 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.52–7.59 (m, 3H), 7.84 (d, J = 8.4Hz, 1H)			
B-12	TFA 				
B-13			1.86	519.35 (MS <sup>+</sup> )	C
B-14			1.88	366 (MS <sup>+</sup> )	E
B-15		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.22(m, 2H), 1.58(m, 2H), 2.47(s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.24–7.47 (m, 6H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (br.s 1H).	1.99	430 (MS <sup>+</sup> )	E

[0111]

[表38]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
B-16		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.43 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.68-7.91 (m, 4H), 8.00(s, 1H)			
B-17		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.44 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.88-4.98 (m, 2H), 5.11-5.21 (m, 2H), 7.58 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.68 (m, 4H), 7.89 (d, J = 8.4Hz, 1H)			
B-18		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz), 1.42 (s, 9H), 1.65 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.51-7.61 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.1Hz, 1H)			
B-19			1.82	443.90 (MS <sup>+</sup> )	C
B-20					

[0112]

[表39]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
B-21		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.94-5.04 (m, 6H), 7.72-7.75 (m, 4H), 7.98 (d, J = 8.1Hz, 1H), 9.24 (s, 1H)			
B-22		(DMSO-d6) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.76-7.81 (m, 4H), 7.96-8.03 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 9.24 (s, 1H)			
B-23		(CDCl3) $\delta$ : 1.42 (s, 9H), 2.04 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.66 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.48-7.59 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 1H)			
B-24			2.54	425.95 (MS+)	C
B-25		(DMSO-d6) $\delta$ : 0.82 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.48 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 1.61 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4Hz, 1H), 9.23 (s, 1H)			

[0113]

[表40]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass (MS+)	method
B-26			2.32	503.25 (MS+)	C
B-27			1.78	490.25 (MS+)	C
B-28			1.81	425 (MS+)	E
B-29			2.2	450 (MS+)	E
B-30			1.57	466 (MS+)	E

[0114]

[表41]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass (MS+)	method
B-31			1.92	466 (MS+)	E
B-32			1.93	439 (MS+)	E
B-33			2.09	423 (MS+)	E
B-34			2.05	423 (MS+)	E
B-35			2.06	447 (MS+)	E

[0115]

[表42]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass (MS+)	method
B-36			1.89	453 (MS+)	E
B-37			1.52	466 (MS+)	E
B-38			2.31	451 (MS+)	E
B-39			1.83	383 (MS+)	E
B-40			2.35	463 (MS+)	E

[0116]

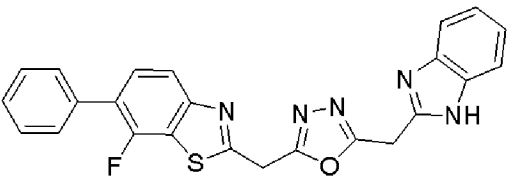
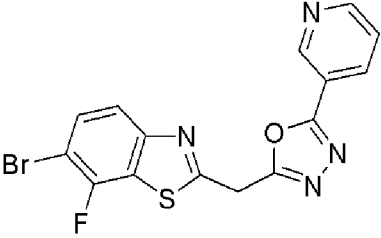
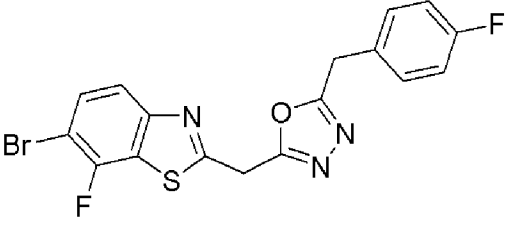
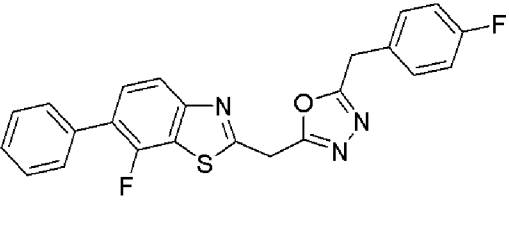
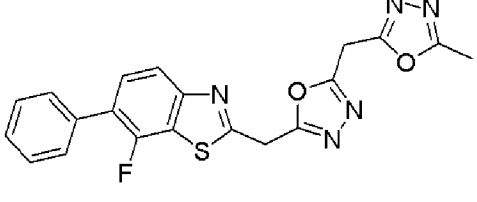
[表43]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
B-41		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.81 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.55–2.80 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.50–7.56 (m, 3H), 7.58–7.62 (m, 6H), 7.88 (d, J = 8.7Hz, 2H)			
B-42		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 4.82 (s, 2H), 7.50–7.56 (m, 3H), 7.60– 7.70 (m, 2H), 8.06 (d, J = 8.7Hz, 2H)			
B-43			1.67	517.55 (MS <sup>+</sup> )	C
B-44			2.64	388.40 (MS <sup>+</sup> )	C
B-45					

[0117]



[表44]

化合物 番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
B-46		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 4.62 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.15–7.19 (m, 2H), 7.41–7.57 (m, 5H), 7.62–7.70 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.4Hz, 1H), 12.55 (s, 1H).			
B-47		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 4.84 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 8.1Hz, 4.8Hz, 1H), 7.62–7.71 (m, 2H), 8.36 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.28 (d, J = 2.1Hz, 1H)			
B-48			2.4	423.80 (MS+)	C
B-49		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 4.19 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.03 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.26–7.31 (m, 3H), 7.40–7.61 (m, 6H), 7.86(d, J = 8.4Hz, 1H)			
B-50		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 2.54 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.41–7.49 (m, 3H), 7.53–7.61 (m, 3H), 7.87 (d, J = 7.8Hz, 1H).	1.99	408 (MS+)	C

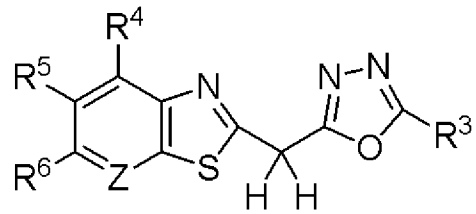
[0118]

[表45]

化合物番号	構造式	NMR ( $\delta$ )	retention time	Mass	method
B-51		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 2.88 (d, J = 6.3Hz, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.1Hz, 2H), 7.69-7.73 (m, 7H), 7.89 (d, J = 6.0Hz, 1H).	2.32	458.95 (MS+)	C
B-52		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.43 (s, 9H), 3.91 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.48-7.59 (m, 3H), 7.63 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.85-8.11 (m, 5H), 7.94 (s, 1H).	2.82	503.7 (MS+)	C
B-53		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 4.02 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.53-7.61 (m, 6H), 8.97 (s, 1H).	2.01	447.4 (MS+)	C
B-54		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 2.62 (d, J = 6.3Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.48-7.59 (m, 3H), 7.84 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.04-8.29 (m, 6H), 8.97 (s, 1H).	1.94	460.35 (MS+)	C
B-55		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.48-7.87 (m, 3H), 7.55 (t, J = 6.1Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10-8.25 (m, 4H), 8.97 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).	2.07	511.83 (MS+)	C

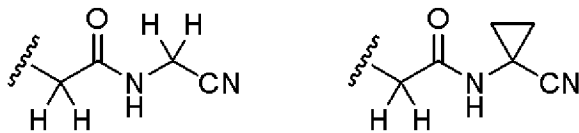
[0119] 上記実施例と同様に、本発明化合物として、例えば、以下の化合物も合成することができる。

[化11]



ここで、 $R^3$ としては、以下の置換基が挙げられる。

[化12]



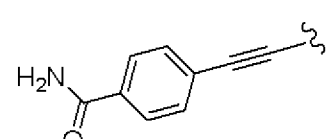
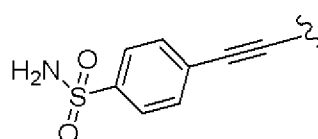
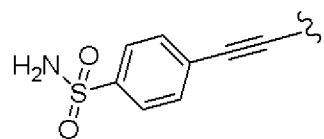
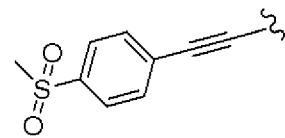
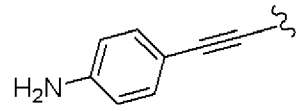
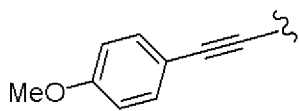
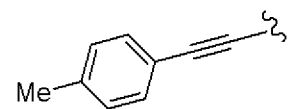
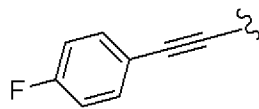
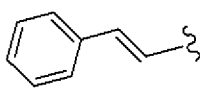
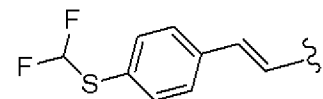
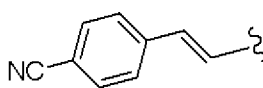
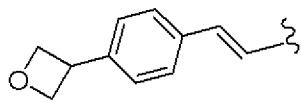
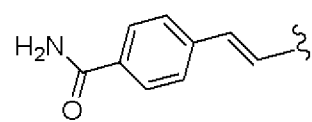
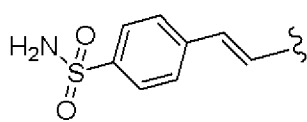
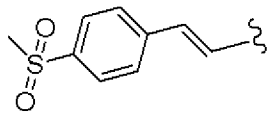
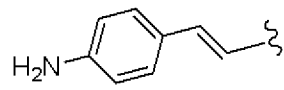
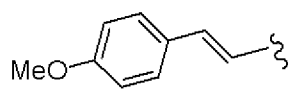
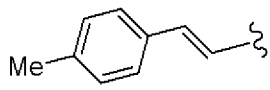
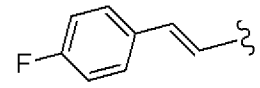
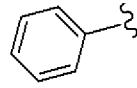
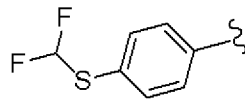
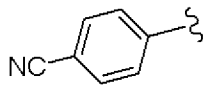
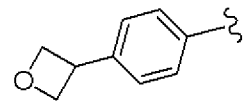
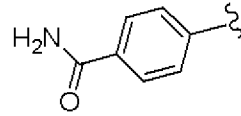
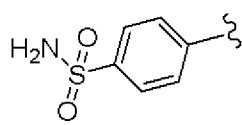
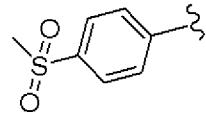
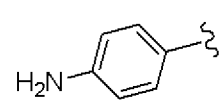
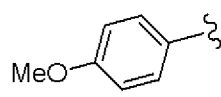
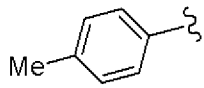
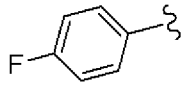
ここで、 $Z$ としては、 $=CR^7-$ または $=N-$ が挙げられる。

ここで、 $R^7$ としては、水素、フッ素、クロル、メチル、エチル、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシまたはエトキシが挙げられる。

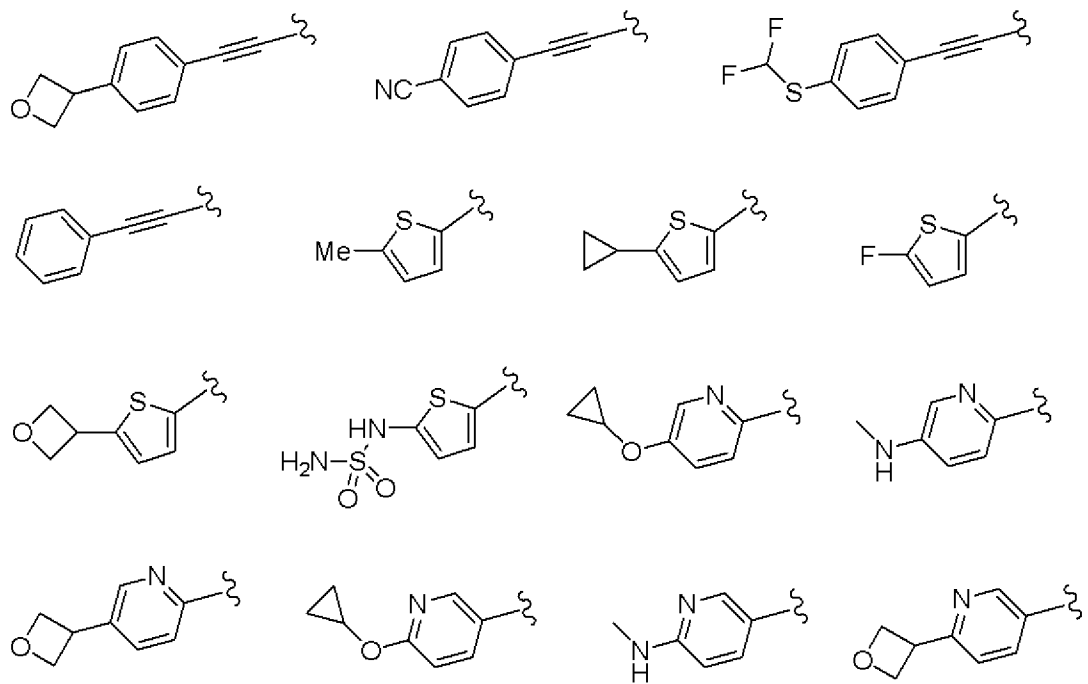
ここで、 $R^4$ としては、水素、フッ素、クロル、メチル、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシが挙げられる。

ここで、 $R^5$ としては、以下の置換基が挙げられる。

[化13]

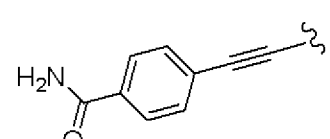
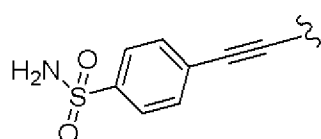
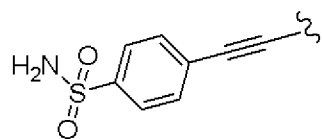
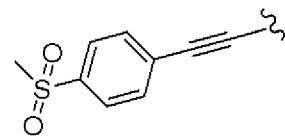
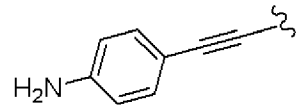
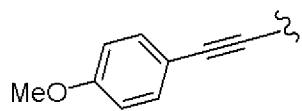
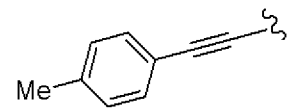
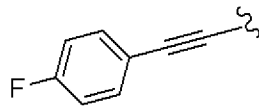
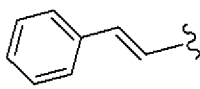
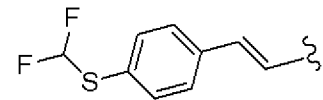
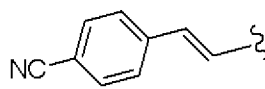
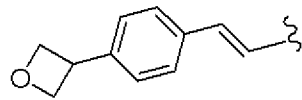
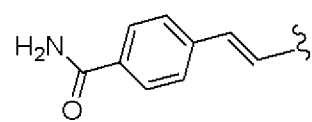
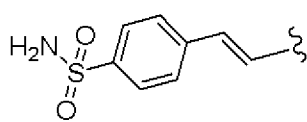
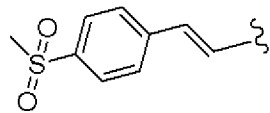
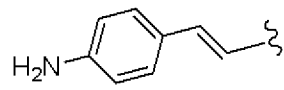
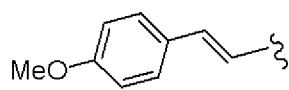
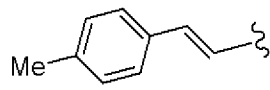
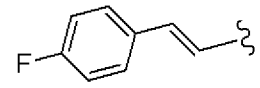
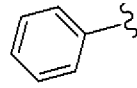
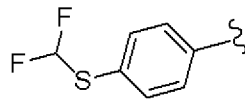
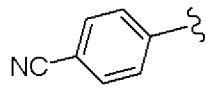
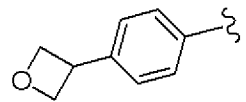
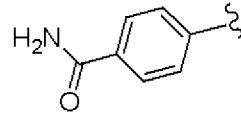
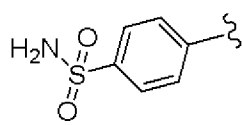
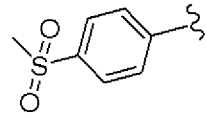
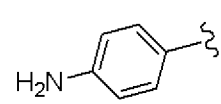
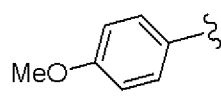
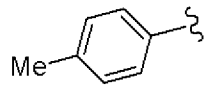
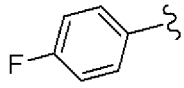


[化14]

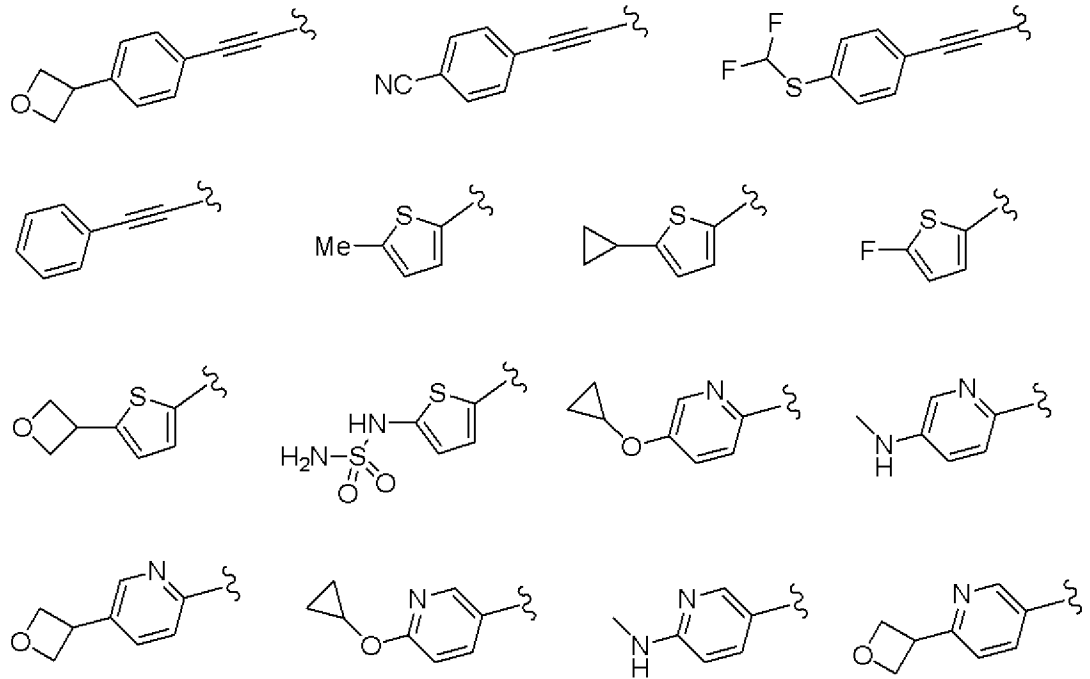


ここで、R<sup>6</sup>としては、以下の置換基が挙げられる。

[化15]



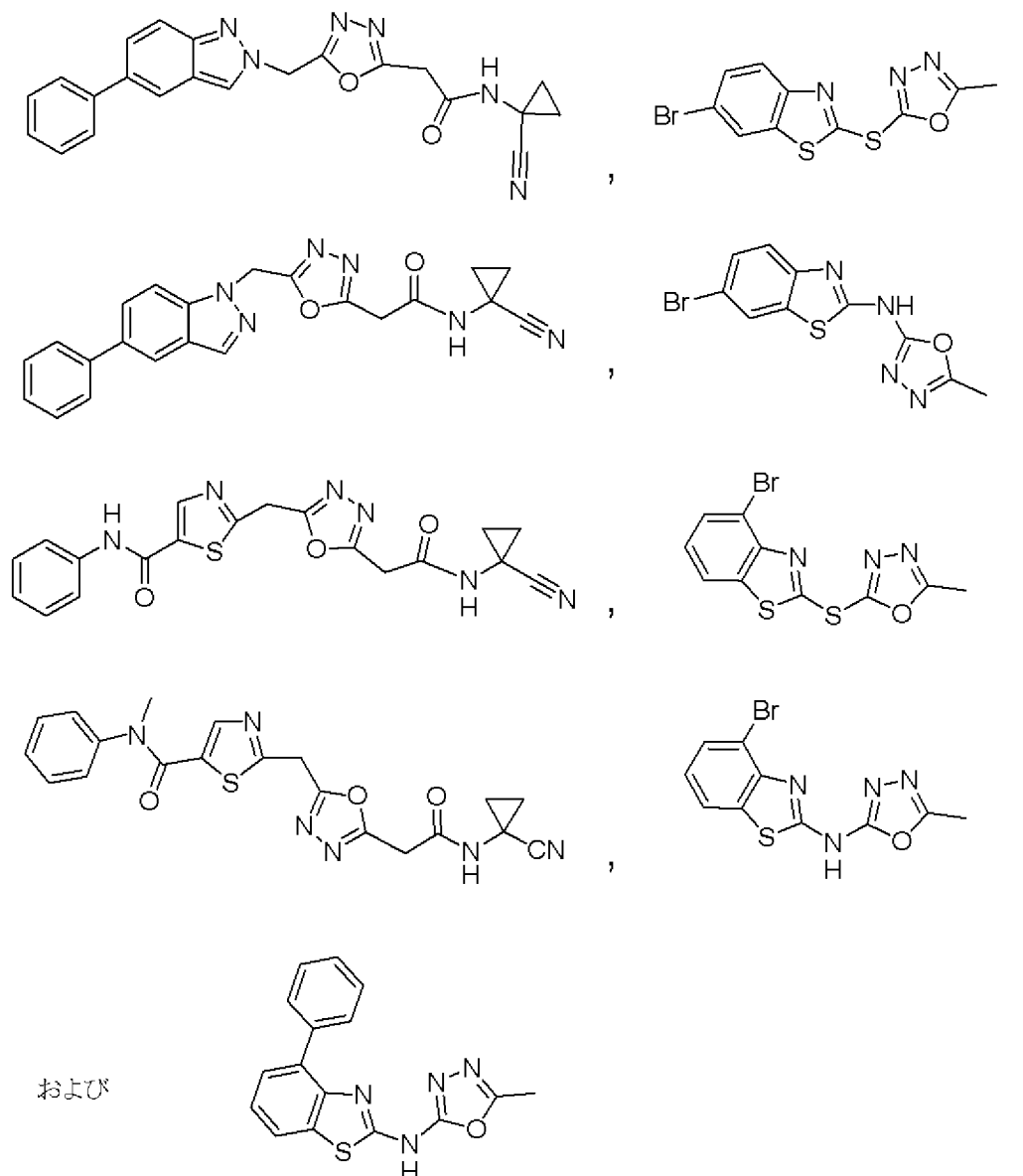
[化16]



[0120] 以下の化合物についても合成し、Endothelial Lipase(EL) 阻害作用を確認した。なお、以下の化合物は本願記載の一般合成法および実施例に記載の方法、または公知の方法等を適宜組合せて用いることで合成することができる。

。

[化17]



[0121] (試験例1)

ヒトEL阻害作用のヒト高密度リポ蛋白(HDL)を用いた評価法

20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.4)、ウシ血清アルブミン(0.5%)、塩化カルシウム(4mM)、塩化ナトリウム(150mM)、ヒトHDL(2mg/ml)で構成される反応溶液にDMSOで溶解調製した本発明化合物を10% DMSOとなるように添加した後、EL酵素を添加した(全量で10 $\mu$ l)。

37 $^{\circ}$ Cで2時間反応後、ELによりHDLから生成される遊離脂肪酸(NEFA)を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を



まない時の酵素活性をコントロール値とし、本発明化合物の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より本発明化合物の50% 阻害濃度(IC50値)を求めた。

[0122] 本発明化合物は、HLを選択的に阻害し、HLおよびLPLに対して高い選択性を有する。選択性については、以下の試験により調べた。

(試験例2)

ヒトHL阻害作用のヒト超低密度リポ蛋白(VLDL)を用いた評価法

20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.4)、ウシ血清アルブミン(0.5%)、塩化カルシウム(4mM)、塩化ナトリウム(150mM)、ヒトVLDL(0.5mg/ml)で構成される反応溶液にDMSOで溶解調製した阻害剤を10% DMSOとなるように添加した後、HL酵素を添加した(全量で10 $\mu$ l)。

37°Cで2時間反応後、HLによりVLDLから生成される遊離脂肪酸(NEFA)を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を含まない時の酵素活性をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より阻害剤の50% 阻害濃度(IC50値)を求めた。

(試験例3)

ヒトLPL阻害作用のヒト超低密度リポ蛋白(VLDL)を用いた評価法

20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.4)、ウシ血清アルブミン(0.5%)、塩化カルシウム(4mM)、塩化ナトリウム(150mM)、ヒトVLDL(0.5mg/ml)で構成される反応溶液にDMSOで溶解調製した阻害剤を10% DMSOとなるように添加した後、LPL酵素を添加した(全量で10 $\mu$ l)。

37°Cで2時間反応後、LPLによりHDLから生成される遊離脂肪酸(NEFA)を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を含まない時の酵素活性をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より阻害剤の50% 阻害濃度(IC50値)を求めた。

[0123] 試験例1、2および3の結果を以下に示す。

[表46]

化合物番号	ヒトEL( $\mu$ M)	ヒトHL( $\mu$ M)	ヒトLPL( $\mu$ M)
A-7	0.01	6.28	13.60
A-1	0.05	5.51	29.80
A-8	0.05	24.30	>50.00
A-2	0.01	0.96	6.59
A-9	0.02	6.91	>50.00
A-10	0.01	0.32	2.31
A-12	0.06	2.98	15.80
A-13	0.02	0.71	4.60
A-16	0.03	0.27	0.76
A-17	0.04	2.30	29.20
A-21	0.09	27.40	20.20
A-4	0.02	1.19	10.60
A-5	0.01	0.27	2.60
A-24	0.03	1.26	7.29
A-25	0.04	5.87	26.60
A-27	0.02	1.16	0.64
A-28	0.04	10.90	>50.00
A-29	0.03	3.96	>50.00
A-30	0.03	0.20	3.95
A-31	0.06	2.05	5.36
A-32	0.04	13.50	>50.00
A-33	0.01	0.04	0.22
A-36	0.02	3.00	2.54
A-37	0.01	1.76	2.83
A-40	0.03	2.33	15.30
A-41	0.02	1.46	27.40
A-42	0.02	0.23	1.07
A-43	0.08	2.51	15.20
A-44	0.02	0.40	1.62
A-45	0.04	2.27	2.92
A-47	0.02	1.70	2.02
A-48	0.03	1.95	>50.00
A-49	0.03	2.23	>50.00
A-50	0.02	1.62	3.25
A-51	0.08	0.84	4.98
A-53	0.03	0.64	7.27
A-55	0.02	0.91	8.63
A-58	0.02	0.96	33.60
A-59	0.03	0.42	1.83

[0124] [表47]

化合物番号	ヒトEL( $\mu$ M)	ヒトHL( $\mu$ M)	ヒトLPL( $\mu$ M)
A-61	0.04	0.20	0.70
A-62	0.03	0.84	3.74
A-63	0.04	0.17	0.93
A-64	0.02	0.14	1.83
A-65	0.03	0.57	2.43
A-66	0.04	0.89	2.59
A-67	0.04	0.32	2.05
A-68	0.01	0.14	0.24
A-69	0.02	0.31	1.61
A-70	0.04	0.36	1.47
A-71	0.01	0.07	0.13
A-72	0.01	0.06	0.22
A-73	0.02	0.28	2.74
A-74	0.01	0.21	1.49
A-75	0.01	0.11	0.22
A-76	0.01	0.13	0.11
A-77	0.01	0.11	0.08
A-79	0.07	10.60	25.60
A-80	0.04	11.80	>50.00
A-81	0.02	0.61	21.70
A-82	0.03	4.87	11.50
A-85	0.02	0.83	1.34
A-86	0.01	0.75	1.88
A-87	0.04	1.01	8.07
A-88	0.04	4.74	>50.00
A-90	0.01	0.33	1.45
A-91	0.04	11.70	41.00
A-92	0.01	0.25	0.63
A-94	0.06	1.01	11.20
A-96	0.03	1.38	3.64
A-103	0.02	0.47	11.80
A-105	0.05	3.72	27.90
A-107	0.05	1.40	4.57
A-110	0.06	0.91	>50.00
A-111	0.04	14.20	42.00

試験例 1、2 および 3 の結果、本発明化合物が EL を選択的に阻害し、HL および LPL に対して高い選択性を有することを確認した。

## [0125] (試験例4)

マウスEL阻害作用のヒト高密度リポ蛋白(HDL)を用いた評価法

20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.4)、ウシ血清アルブミン(0.5%)、塩化カルシウム(4mM)、塩化ナトリウム(150mM)、ヒトHDL(2mg/ml)で構成される反応溶液にDMSOで溶解調製した本発明化合物を5% DMSOとなるように添加した後、EL酵素を添加した(全量で10 $\mu$ l)。

37 $^{\circ}$ Cで2時間反応後、ELによりHDLから生成される遊離脂肪酸(NEFA)を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を含まない時の酵素活性をコントロール値とし、本発明化合物の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より本発明化合物の50% 阻害濃度(IC50値)を求めた。

[0126] 本発明化合物は、ELを選択的に阻害し、HLおよびLPLに対して高い選択性を有する。選択性については、以下の試験により調べた。

## (試験例5)

マウスHL阻害作用のヒト超低密度リポ蛋白(VLDL)を用いた評価法

20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.4)、ウシ血清アルブミン(0.5%)、塩化カルシウム(4mM)、塩化ナトリウム(150mM)、ヒトVLDL(0.5mg/ml)で構成される反応溶液にDMSOで溶解調製した阻害剤を5% DMSOとなるように添加した後、HL酵素を添加した(全量で10 $\mu$ l)。

37 $^{\circ}$ Cで2時間反応後、HLによりVLDLから生成される遊離脂肪酸(NEFA)を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を含まない時の酵素活性をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より阻害剤の50% 阻害濃度(IC50値)を求めた。

## (試験例6)

マウスLPL阻害作用のヒト超低密度リポ蛋白(VLDL)を用いた評価法

20mM トリス塩酸緩衝液(pH7.4)、ウシ血清アルブミン(0.5%)、塩化カルシウム(4mM)、塩化ナトリウム(150mM)、ヒトVLDL(0.5mg/ml)で構成される反応

溶液にDMSOで溶解調製した阻害剤を5% DMSOとなるように添加した後、LPL酵素を添加した(全量で10 $\mu$ l)。

37°Cで2時間反応後、LPLによりHDLから生成される遊離脂肪酸(NEFA)を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を含まない時の酵素活性をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より阻害剤の50% 阻害濃度(IC50値)を求めた。

[0127] 試験例4、5および6の結果を以下に示す。

[表48]

化合物番号	マウスEL( $\mu$ M)	マウスHL( $\mu$ M)	マウスLPL( $\mu$ M)
A-120	0.07	26.50	
A-126	0.05	6.70	4.76
A-127	0.03	4.13	
A-132	0.06	8.47	5.82
A-133	0.02	4.77	11.70
A-135	0.08		
A-136	0.08	5.61	
A-137	0.05		
A-138	0.05		
A-140	0.08		
A-141	0.08	5.86	
A-142	0.07		
A-144	0.07		
A-148	0.10	0.95	
A-150	0.10		
A-155	0.04	1.05	
A-156	0.08	1.00	
A-156	0.09		
A-159	0.09	13.20	29.90
A-161	0.09	13.20	5.49
A-166	0.08	29.60	24.40
A-168	0.04	0.13	
A-170	0.06	5.02	

[0128]

[表49]

化合物番号	マウスEL( $\mu$ M)	マウスHL( $\mu$ M)	マウスLPL( $\mu$ M)
B-2	0.06	0.44	0.91
B-4	0.07	0.33	0.71
B-5	0.10	0.77	2.37
B-13	0.04	1.97	2.79
B-21	0.09	2.35	3.89
B-22	0.06	0.87	1.37
B-26	0.07	0.34	1.21
B-27	0.02	0.48	2.33
B-28	0.04	0.78	1.53
B-39	0.05	0.20	0.68
B-43	0.02	0.06	0.11

[0129] 血清HDLコレステロール上昇作用については、以下のように調べることができる。

#### 試験例7：HDL上昇作用の薬理試験

8～25週齢のC57BL/6Jマウスを一群5～20匹に群分けし、試験化合物（20-200mg/kg/day）を経口投与した。対照群には媒体の0.5%メチルセルロース水溶液（10mL/kg）を経口投与した。投与前および投与開始の24時間後、3日後あるいは6日後に尾静脈から採血し、コレステストN HDL（第一化学薬品株式会社）を用いて血清HDLコレステロール濃度を測定した。群分けに際して、体重および血清HDLコレステロール値の平均値が各試験群間でほぼ等しくなるように動物を振り分けた。試験化合物の効果は、対照群と投与群での投与後血清HDLコレステロール値の有意差検定により判定した。

[0130] 医薬としての有用性については、以下の試験などで調べた。

#### [0131] 試験例8：CYP3A4蛍光MBI試験

CYP3A4蛍光MBI試験は、代謝反応による本発明化合物のCYP3A4阻害の増強を調べる試験である。CYP3A4酵素（大腸菌発現酵素）により7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン（7-BFC）が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン（7-HFC）が生じる。7-HFC生成反応を指標としてCYP3A4阻害を評価した。

[0132] 反応条件は以下のとおり：基質、 $5.6 \mu\text{mol/L}$  7-BFC；プレ反応時間、0または30分；反応時間、15分；反応温度、 $25^\circ\text{C}$ （室温）；CYP3A4含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時 $62.5 \text{ pmol/mL}$ 、反応時 $6.25 \text{ pmol/mL}$ （10倍希釈時）；本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ （6点）。

[0133] 96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（ $\text{pH}7.4$ ）中に酵素、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穴プレートに基質と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（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル/ $0.5 \text{ mol/L}$  Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）= $4/1$ （ $\text{V/V}$ ）を加えることによって反応を停止した。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（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質と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した。所定の時間反応後、アセトニトリル/ $0.5 \text{ mol/L}$  Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）= $4/1$ （ $\text{V/V}$ ）を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定した。（ $\text{Ex}=420 \text{ nm}$ 、 $\text{Em}=535 \text{ nm}$ ）

[0134] 本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系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 $\text{IC}_{50}$ を算出した。 $\text{IC}_{50}$ 値の差が $5 \mu\text{mol/L}$ 以上の場合を（+）とし、 $3 \mu\text{mol/L}$ 以下の場合を（-）とした。

[0135] 試験例9：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CYP5分子種（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化（CYP1A2）、トル

ブタミドのメチルー水酸化 (CYP2C9)、メフェニトインの4'-水酸化 (CYP2C19)、デキストロメトルフアンのO脱メチル化 (CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化 (CYP3A4) 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した。

[0136] 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 (CYP1A2)、 $100 \mu\text{mol/L}$  トルブタミド (CYP2C9)、 $50 \mu\text{mol/L}$  S-メフェニトイン (CYP2C19)、 $5 \mu\text{mol/L}$  デキストロメトルフアン (CYP2D6)、 $1 \mu\text{mol/L}$  テルフェナジン (CYP3A4)；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)。

[0137] 96穴プレートに反応溶液として、 $50 \text{ mmol/L}$  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した。 $37^\circ\text{C}$ 、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した。 $3000 \text{ rpm}$ 、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン (CYP1A2代謝物) を蛍光マルチラベルカウンタで定量し、トルブタミド水酸化体 (CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4'水酸化体 (CYP2C19代謝物)、デキストロメトルフアン (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で定量した。

[0138] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系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 $IC_{50}$ を算出した。

[0139] 試験例10：FAT試験

凍結保存しているネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株)  $20 \mu\text{L}$ を $10 \text{ mL}$ 液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No.2) に接種し $37^\circ\text{C}$ にて10時間、振盪前培養した。TA98株は $9 \text{ mL}$ の菌液を遠心 ( $2000 \times g$



、10 分間) して培養液を除去し、9mLのMicro F緩衝液( $K_2HPO_4$  : 3.5 g/L、 $KH_2PO_4$  : 1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$  : 1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物 : 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  : 0.1g/L)に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地(ビオチン : 8  $\mu$ g/mL、ヒスチジン : 0.2  $\mu$ g/mL、グルコース : 8 mg/mLを含むMicroF緩衝液)に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製した。被験物質DMSO溶液 (最高用量50mg/mLから2倍公比で8段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50  $\mu$ g/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25  $\mu$ g/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド DMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40  $\mu$ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20  $\mu$ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12  $\mu$ L と試験菌液588  $\mu$ L (代謝活性化条件では試験菌液498  $\mu$ LとS9 mix 90  $\mu$ Lの混合液)を混和し、37°Cにて90分間、振盪培養した。被験物質を暴露した菌液460  $\mu$ Lを、Indicator培地(ビオチン : 8  $\mu$ g/mL、ヒスチジン : 0.2  $\mu$ g/mL、グルコース : 8 mg/mL、ブROMOKREZOLPURPL : 37.5  $\mu$ g/mLを含むMicroF緩衝液)2300  $\mu$ Lに混和し50  $\mu$ Lずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37°Cにて 3日間、静置培養した。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを(-)、陽性のものを(+)として示した。

#### [0140] 試験例 11 : 溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、1% DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10 mmol/L化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液6  $\mu$ LをpH 6.8人工腸液(0.2 mol/Lリン酸二水素カリウム試液 250 mLに0.2 mol/L NaOH試液118 mL、水を加えて1000 mLとした)594  $\mu$ Lに添加した。25°Cで16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水=1/1 (V/V)にて2倍希釈し、

絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いて濾液中濃度を測定した。

[0141] 試験例12：代謝安定性試験

市販のプールドヒ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した。

[0142] ヒト肝ミクロソーム0.5mgタンパク質/mLを含む0.2mLの緩衝液(50mmol/L Tris-HCl pH7.4、150mmol/L 塩化カリウム、10mmol/L 塩化マグネシウム)中で、1mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させた(酸化的反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1(v/v)溶液の100μLに反応液50μLを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。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5mmol/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。

[0143] 試験例13：hERG試験

本発明化合物の心電図QT間隔延長リスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K<sup>+</sup>電流(I<sub>Kr</sub>)への本発明化合物の作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム(PatchXpress 7000A、Axon Instruments Inc.)を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80mVの膜電位に保持し、-50mVのリーク電位を与えた後、+40mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI<sub>Kr</sub>を記録した。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液(NaCl:1

35 mmol/L、KCl:5.4 mmol/L、NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:0.3 mmol/L、CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O:1.8 mmol/L、MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O:1 mmol/L、グルコース:10 mmol/L、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸):10 mmol/L、pH=7.4)を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。得られたI<sub>Kr</sub>から、解析ソフト(DataXpress ver. 2、Molecular Devices Corporation)を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群(0.1%ジメチルスルホキシド溶液)と比較して、本発明化合物のI<sub>Kr</sub>への影響を評価した。

[0144] 試験例14:粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にJP-1液(塩化ナトリウム2.0g、塩酸7.0mLに水を加えて1000mLとした)、JP-2液(pH6.8のリン酸塩緩衝液500mLに水500mLを加えた)、20mmol/L タウロコール酸ナトリウム(TCA)/JP-2液(TCA1.08gにJP-2液を加え100mLとした)を200μLずつ添加した。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加した。密閉して37℃で1時間振とう後に濾過し、各濾液100μLにメタノール100μLを添加して2倍希釈を行った。希釈倍率は、必要に応じて変更した。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうした。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量した。

[0145] 試験例15:BA試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

- (1) 使用動物:SDラットを使用した。
- (2) 飼育条件:SDラットは、固形飼料および水道水を自由摂取させた。
- (3) 投与量、群分けの設定:経口投与、静脈内投与を所定の投与量により

投与した。以下のように群を設定した。

経口投与 1 mg/kg (n=2)

静脈内投与 0.5 mg/kg (n=2)

(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した。静脈内投与は可溶化して投与した。

(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した。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した。

(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を用いて測定した。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、薬物動態解析ソフトWinNonlin（登録商標）を用いて血漿中濃度-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AUCから本発明化合物のバイオアベイラビリティ（BA）を算出した。

#### [0146] 試験例16：Fluctuation Ames Test

本発明化合物の変異原性を評価した。

凍結保存しているネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株）20 $\mu$ Lを10mL液体栄養培地（2.5% Oxoid nutrient broth No. 2）に接種し37 $^{\circ}$ Cにて10時間、振盪前培養した。TA98株は9mLの菌液を遠心（2000 $\times$ g、10分間）して培養液を除去した。9mLのMicro F緩衝液（K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>：3.5g/L、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>：1g/L、(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>：1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物：0.25g/L、MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O：0.1g/L）に菌を懸濁し、110mLのExposure培地（ビオチン：8 $\mu$ g/mL、ヒスチジン：0.2 $\mu$ g/mL、グルコース：8mg/mLを含むMicro F緩衝液）に添加した。TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製した。本発明化合物DMSO溶液（最高用量50mg/mLから2~3倍公比で数段階希釈）、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非

代謝活性化条件ではTA98株に対しては50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドDMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12  $\mu\text{L}$ と試験菌液588  $\mu\text{L}$ （代謝活性化条件では試験菌液498  $\mu\text{L}$ とS9 mix 90  $\mu\text{L}$ の混合液）を混和し、37 $^{\circ}\text{C}$ にて90分間、振盪培養した。本発明化合物を暴露した菌液460  $\mu\text{L}$ を、Indicator培地（ビオチン：8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ヒスチジン：0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、グルコース：8  $\text{mg}/\text{mL}$ 、ブROMクレゾールパープル：37.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を含むMicroF緩衝液）2300  $\mu\text{L}$ に混和し、50  $\mu\text{L}$ ずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37 $^{\circ}\text{C}$ にて3日間、静置培養した。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを（-）、陽性のものを（+）として示す。

[0147]（製剤例1）

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 ( <u><math>\text{mg}/\text{カプセル}</math></u> )
活性成分	250
デンプン（乾燥）	200
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460 $\text{mg}$

[0148]（製剤例2）

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

用量

	<u>(m g / 錠剤)</u>
活性成分	2 5 0
セルロース (微結晶)	4 0 0
二酸化ケイ素 (ヒューム)	1 0
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	6 6 5 m g

成分を混合し、圧縮して各重量 6 6 5 m g の錠剤にする。

[0149] (製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	<u>重量</u>
活性成分	0. 2 5
エタノール	2 5. 7 5
プロペラント 2 2 (クロロジフルオロメタン)	<u>7 4. 0 0</u>
合計	1 0 0. 0 0

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 2 2 の一部に加え、 $-30^{\circ}\text{C}$  に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

[0150] (製剤例 4)

活性成分 6 0 m g を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	6 0 m g
デンプン	4 5 m g
微結晶性セルロース	3 5 m g
ポリビニルピロリドン (水中 1 0 % 溶液)	4 m g
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	0. 5 m g
滑石	<u>1 m g</u>
合計	1 5 0 m g

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. のふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

[0151] (製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

[0152] (製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000mg</u>
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

[0153] (製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
シロップ	1.25 ml
安息香酸溶液	0.10 ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5 ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

[0154] (製剤例8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100 mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000 ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1 mlの速度で患者に静脈内投与される。

### 産業上の利用可能性

[0155] 以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物はEL阻害作用を示す。従って、本発明に係る化合物は、脂質代謝異常症治療薬、高脂血症治療薬および動脈硬化症治療薬として非常に有用である。





置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

$R^3$ は式： $-(CR^8R^9)_m-R^{10}$ で示される基であり、

$R^8$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、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アルキルオキシであり、

$R^9$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、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アルキルオキシであり、

$m$ は0～3の整数であり、

$R^{10}$ はカルボキシ、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アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアミノまたは式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$ で示される基であり、

$R^{11}$ は水素、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リール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルであり、

$R^{12}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

$R^{13}$ はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、

ニトロ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、同一の炭素原子に結合している  $R^{12}$  と  $R^{13}$  は該炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、

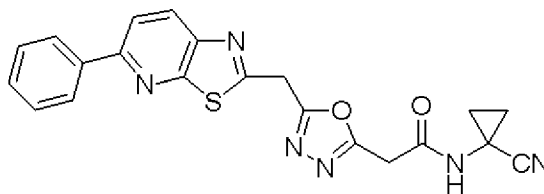
$n$  は 0 または 1 であり、

$R^{14}$  はシアノ、カルボキシ、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ルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアシル、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アルキルオキシカルボニルであり、

$n$  が 0 である場合、 $R^{11}$  と  $R^{14}$  は隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

但し、以下に示される化合物：

[化2]



を除く。) で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2]

$R^1$  および  $R^2$  が水素である、請求項 1 記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

- [請求項3]  $m$ が1である、請求項1または2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項4]  $R^6$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項5]  $R^{10}$ が式： $-(C=O)-NR^{11}-(CR^{12}R^{13})_n-R^{14}$ （式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $n$ および $R^{14}$ は請求項1と同意義である。）で示される基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項6]  $R^{11}$ が水素である、請求項5記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項7]  $n$ が1であり、かつ、 $R^{12}$ と $R^{13}$ が隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成する、請求項5または6記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項8]  $n$ が1であり、かつ、 $R^{12}$ および $R^{13}$ が水素である、請求項5または6記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項9]  $R^{14}$ がシアノである、請求項5～8のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項10]  $X$ が $=CR^4-$ であり、 $R^4$ が水素、ハロゲン、シアノ、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アルキルオキシである、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項11]  $Z$ が $=CR^7-$ であり、 $R^7$ が水素、ハロゲン、シアノ、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アルキルオキシである、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項12]  $X$ が $=CR^4-$ であり、 $Y$ が $-CR^5=$ であり、 $Z$ が $=CR^7-$ であり

、 $R^7$ がハロゲン、シアノ、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ルキニル、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ルケニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキニルオキシである、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項13]  $R^7$ がハロゲンであり、 $R^4$ が水素である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項14]  $X$ が $=CR^4-$ であり、 $Y$ が $-CR^5=$ であり、 $Z$ が $=CR^7-$ であり、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 $R^7$ が水素である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項15]  $R^7$ がハロゲンであり、 $R^4$ が置換もしくは非置換のアルキルオキシである、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項16]  $X$ が $=CR^4-$ であり、 $Z$ が $=N-$ である、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項17] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[請求項18] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する血管内皮リパーゼ阻害活性を有する医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/078736

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D417/06, A61K31/428, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/506, A61K31/519, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D417/14, C07D495/04, C07D513/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-256473 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 September 2004 (16.09.2004), entire text (Family: none)	1-18
A	Lauler-Fields, J.L., et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, Vol.17, pp 990-1005	1-18
A	WO 2003/097047 A1 (ELI LILLY AND CO.), 27 November 2003 (27.11.2003), entire text & JP 2005-529923 A & US 2005/0272718 A1 & EP 1505968 A	1-18

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 February, 2012 (16.02.12)Date of mailing of the international search report  
28 February, 2012 (28.02.12)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/078736

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2008-156318 A (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 10 July 2008 (10.07.2008), entire text (Family: none)	1-18
A	WO 2010/044441 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 22 April 2010 (22.04.2010), entire text (Family: none)	1-18
A	WO 2006/066173 A2 (ELI LILLY AND CO.), 22 June 2006 (22.06.2006), entire text & JP 2008-524249 A & US 2009/0170913 A1 & EP 1828177 A	1-18
P,X	WO 2011/074560 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 23 June 2011 (23.06.2011), claims 1 to 20; examples A-1 to A-91 (Family: none)	1-18

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2011/078736

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D417/06(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,  
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,  
A61K31/519(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,  
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D417/14(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D417/06, A61K31/428, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/506, A61K31/519, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D417/14, C07D495/04, C07D513/04		
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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2012年 日本国実用新案登録公報 1996-2012年 日本国登録実用新案公報 1994-2012年		
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) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2004-256473 A (小野薬品工業株式会社) 2004. 09. 16, 全文 (ファミリーなし)	1-18
A	Lauler-Fields, J.L., et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009, Vol.17, pp 990-1005	1-18
A	WO 2003/097047 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2003. 11. 27, 全文 & JP 2005-529923 A & US 2005/0272718 A1 & EP 1505968 A	1-18
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「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) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「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 「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 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16. 02. 2012	国際調査報告の発送日 28. 02. 2012	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 岡山 太郎 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P   5081

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2008-156318 A (大日本住友製薬株式会社) 2008.07.10, 全文 (ファミリーなし)	1-18
A	WO 2010/044441 A1 (塩野義製薬株式会社) 2010.04.22, 全文 (ファミリーなし)	1-18
A	WO 2006/066173 A2 (ELI LILLY AND COMPANY) 2006.06.22, 全文 & JP 2008-524249 A & US 2009/0170913 A1 & EP 1828177 A	1-18
PX	WO 2011/074560 A1 (塩野義製薬株式会社) 2011.06.23, 請求項1-20、実施例A-1~A-91 (ファミリーなし)	1-18

## 発明の属する分野の分類

C07D417/06(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,  
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,  
A61K31/519(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,  
A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i,  
C07D513/04(2006.01)i