(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6876625号
(P6876625)
(45)発行日　令和3年5月26日(2021.5.26)　(24)登録日　令和3年4月28日(2021.4.28)

| (51)Int.Cl. | | F I | | |
|---|---|---|---|---|
| C07D 401/12 | (2006.01) | C07D | 401/12 | CSP |
| A61K 31/506 | (2006.01) | A61K | 31/506 | |
| A61P 43/00 | (2006.01) | A61P | 43/00 | 111 |
| A61P 25/24 | (2006.01) | A61P | 25/24 | |
| A61P 25/04 | (2006.01) | A61P | 25/04 | |

請求項の数 37　(全 242 頁)　最終頁に続く

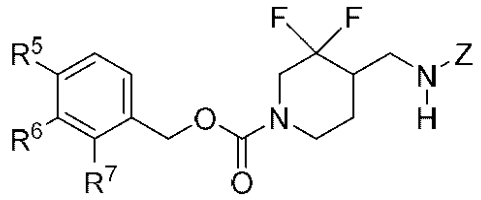
(21)出願番号　特願2017-562029(P2017-562029)
(86)(22)出願日　平成28年5月31日(2016.5.31)
(65)公表番号　特表2018-522831(P2018-522831A)
(43)公表日　平成30年8月16日(2018.8.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/035098
(87)国際公開番号　WO2016/196513
(87)国際公開日　平成28年12月8日(2016.12.8)
審査請求日　令和1年5月27日(2019.5.27)
(31)優先権主張番号　62/169,107
(32)優先日　平成27年6月1日(2015.6.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　516361990
リューゲン　ホールディングス　(ケイマン)　リミテッド
イギリス領　ケイマン諸島　ケイワイ1－1104，　グランド　ケイマン，　アグランド　ハウス，　ピー．オー．　ボックス　309
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＮＲ２ＢＮＭＤＡレセプターアンタゴニストとしての３，３－ジフルオロピペリジンカルバメート複素環式化合物

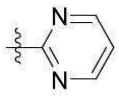
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式ＩＩ：
【化８７】



II

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、式中、
$R^5$は、－Ｈ、－$CH_3$、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CH_2CH_3$、－$CF_2H$、－$CH_2F$、－$CF_3$、－$CF_2CH_3$、－$CH_2CF_3$、シクロプロピル、－$OCF_3$、－$OCF_2H$、－$SCH_3$、－$SO_2CH_3$、およびエチニルからなる群から選択され；
$R^6$は、－Ｈおよび－Ｆからなる群から選択され；
$R^7$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、および－$CH_3$からなる群から選択され；そして
Ｚは、

【化２０１】



である、化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２】

請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および薬学的に許容され得るキャリアを含む、薬学的組成物。

【請求項３】

経口投与に適している、請求項２に記載の薬学的組成物。

【請求項４】

ＮＲ２Ｂ拮抗作用に応答性である疾患または障害の処置を必要とする被験体においてＮＲ２Ｂ拮抗作用に応答性である疾患または障害を処置するための組成物であって、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の有効量を含む組成物。

【請求項５】

前記疾患または障害が、うつ病、疼痛、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、脳虚血、外傷性脳損傷、てんかんまたは片頭痛である、請求項４に記載の組成物。

【請求項６】

前記疾患または障害が、うつ病である、請求項５に記載の組成物。

【請求項７】

$R^5$が、－Ｈであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項８】

$R^5$が、－$CH_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９】

$R^5$が、－Ｃｌであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１０】

$R^5$が、－Ｆであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１１】

$R^5$が、－$CH_2CH_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１２】

$R^5$が、－$CF_2H$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１３】

$R^5$が、－$CH_2F$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１４】

$R^5$が、－$CF_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１５】

$R^5$が、－$CF_2CH_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１６】

$R^5$が、－$CH_2CF_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１７】

$R^5$が、シクロプロピルであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１８】
$R^5$が、－ＯＣＦ$_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項１９】
$R^5$が、－ＯＣＦ$_2$Ｈであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２０】
$R^5$が、－Ｃｌであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｆである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２１】
$R^5$が、－ＣＨ$_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｆである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２２】
$R^5$が、－ＣＨ$_3$であり、$R^6$が、－Ｆであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２３】
$R^5$が、－Ｃｌであり、$R^6$が、－Ｆであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２４】
$R^5$が、－Ｆであり、$R^6$が、－Ｆであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２５】
$R^5$が、－Ｆであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｆである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２６】
$R^5$が、－Ｆであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｃｌである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２７】
$R^5$が、－Ｆであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－ＣＨ$_3$である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２８】
$R^5$が、－Ｃｌであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－ＣＨ$_3$である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項２９】
$R^5$が、－ＳＣＨ$_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項３０】
$R^5$が、－ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$であり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項３１】
$R^5$が、エチニルであり、$R^6$が、－Ｈであり、そして$R^7$が、－Ｈである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
【請求項３２】
前記化合物が、薬学的に許容され得る塩である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３３】
前記薬学的に許容され得る塩が、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、過塩素酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸から誘導される、請求項３２に記載の化合物。

【請求項３４】
前記薬学的に許容され得る塩が、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、または吉草酸塩から選択される塩である、請求項３２に記載の化合物。
【請求項３５】
前記化合物が、薬学的に許容され得る塩である、請求項７～３１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項３６】
前記薬学的に許容され得る塩が、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、過塩素酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸から誘導される、請求項３５に記載の化合物。
【請求項３７】
前記薬学的に許容され得る塩が、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸、または吉草酸塩から選択される塩である、請求項３５に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
背景
非選択的ＮＭＤＡレセプターアンタゴニストは、当初、脳卒中および頭部外傷において開発されたが、最近、うつ病の処置において臨床的有効性を示した。この非選択的ＮＭＤＡレセプターアンタゴニストであるケタミンは、標準的なモノアミン再取り込み阻害剤治療に抵抗性のうつ病において速やかに効果を発現し、有効性を有すると示された（Ｍａｔｈｅｗｓ ａｎｄ Ｚａｒａｔｅ，２０１３，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ７４：５１６－１５８）。しかしながら、ケタミンなどの非選択的ＮＭＤＡレセプターアンタゴニストは、ヒトへの適用を制限する一連の望ましくない薬理学的活性を有する。非選択的ＮＭＤＡレセプターアンタゴニストの場合、特に解離性または心因性の副作用が特に顕著である。より最近では、ＮＲ２Ｂサブタイプ選択的ＮＭＤＡレセプターアンタゴニストが、広範囲の臨床適応症において可能性を示した。特に、ＮＲ２Ｂアンタゴニストは、初期の臨床試験において抗うつ作用も示した（Ｉｂｒａｈｉｍら、２０１２，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．３２，５５１－５５７；Ｐｒｅｓｋｏｒｎら、２００８，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．２

８，　６３１－６３７）。さらに、選択的ＮＲ２Ｂアンタゴニストは、解離性の副作用が大幅に減少しているので、ケタミンなどの非選択的ＮＭＤＡレセプターアンタゴニストにまさる利点を有する。しかしながら、これまでに報告されたＮＲ２Ｂアンタゴニストは、ヒトの薬物治療における使用の可能性を制限してきた他の薬物特性に関する欠点を広く示していた。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００２】

【非特許文献１】Ｍａｔｈｅｗｓ　ａｎｄ　Ｚａｒａｔｅ，２０１３，　Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ　７４：５１６－１５８

【非特許文献２】Ｉｂｒａｈｉｍら、２０１２，　Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．　３２，　５５１－５５７

【非特許文献３】Ｐｒｅｓｋｏｒｎら、２００８，　Ｊ．　Ｃｌｉｎ．　Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．　２８，　６３１－６３７

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

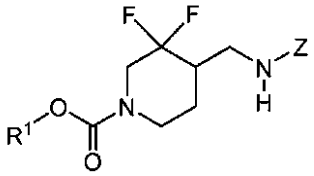
【０００３】

概要

うつ病を含む一連の臨床的適応症における広い適用範囲およびヒトでの安全な使用のために、改善されたＮＲ２Ｂサブタイプ選択的アンタゴニストが必要とされている。本発明は、とりわけ、薬物動態学的性能、経口活性、心血管安全性ならびにインビトロおよびインビボにおける治療的な安全性指標尺度によって例証される１つまたはそれを超える点が改善されたＮＲ２Ｂレセプターアンタゴニストの必要性に対処する。

いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

の化学的実体（式中、$R^1$およびＺは、本明細書中で定義される）がＮＲ２Ｂサブタイプ選択的レセプターアンタゴニストであるという理解を包含する。式（Ｉ）の化学的実体およびその薬学的に許容され得る組成物が、ＮＲ２Ｂレセプター拮抗作用に関連する種々の疾患および障害の処置に有用である。そのような疾患および障害には、本明細書中に記載されるものが含まれる。

【図面の簡単な説明】

【０００４】

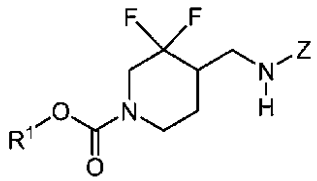
【図１－１】図１Ａは、実施例２．４．１に記載されているような化合物Ｅ１－１．２を用いたマウスにおける強制水泳試験の結果を示している。図１Ｂは、実施例２．４．２に記載されているようなｉ．ｐ．投与による化合物Ｅ１－８．２を用いたマウスにおける強制水泳試験の結果を示している。

【図１－２】図１Ｃは、実施例２．４．３に記載されているようなｉ．ｐ．投与による化合物Ｅ１－２１．２６を用いたマウスにおける強制水泳試験の結果を示している。図１Ｄは、実施例２．４．４に記載されているような経口（ｐ．ｏ．）投与による化合物Ｅ１－１．２を用いたマウスにおける強制水泳試験の結果を示している。

【図１－３】図１Ｅは、実施例２．４．５に記載されているようなｉ．ｐ．投与による化合物Ｅ１－１．２を用いたラットにおける強制水泳試験の結果を示している。図１Ｆは、実施例２．４．６に記載されているようなｐ．ｏ．投与による化合物Ｅ１－２１．２６を

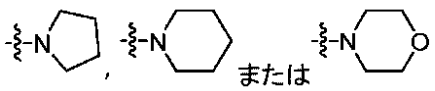
用いたラットにおける強制水泳試験の結果を示している。
【図１－４】図１Ｇは、実施例２．４．７に記載されているような化合物Ｅ１－１．２を用いた強制水泳試験の結果を示している。
【０００５】
【図２】図２は、実施例２．５．１に記載されているような化合物Ｅ１－１．２を用いた電気痙攣閾値試験（ＥＣＴ）の結果を示している。
【０００６】
【図３】図３は、実施例２．５．２に記載されているような化合物Ｅ１－８．２を用いた電気痙攣閾値試験（ＥＣＴ）の結果を示している。
【０００７】
【図４】図４は、実施例２．５．３に記載されているような化合物Ｅ１－２１．２６を用いた電気痙攣閾値試験（ＥＣＴ）の結果を示している。
【０００８】
【図５－１】図５Ａは、実施例２．６．１に記載されているような化合物Ｅ１－１．２を用いたペンチレンテトラゾール（ＰＴＺ）発作試験において間代性痙攣を示した動物の数を示している。図５Ｂは、化合物Ｅ１－１．２を用いたＰＴＺ発作試験において強直性痙攣を示した動物の数を示している。
【図５－２】図５Ｃは、化合物Ｅ１－１．２を用いたＰＴＺ発作試験において死亡した動物の数を示している。図５Ｄは、化合物Ｅ１－１．２を用いたＰＴＺ発作試験における間代性痙攣までの潜時を示している。
【図５－３】図５Ｅは、化合物Ｅ１－１．２を用いたＰＴＺ発作試験における強直性痙攣までの潜時を示している。図５Ｆは、化合物Ｅ１－１．２を用いたＰＴＺ発作試験における死亡までの潜時を示している。
【０００９】
【図６－１】図６Ａは、実施例２．６．２に記載されているような化合物Ｅ１－２１．２６を用いたペンチレンテトラゾール（ＰＴＺ）発作試験において間代性痙攣を示した動物の数を示している。図６Ｂは、化合物Ｅ１－２１．２６を用いたＰＴＺ発作試験において強直性痙攣を示した動物の数を示している。
【図６－２】図６Ｃは、化合物Ｅ１－２１．２６を用いたＰＴＺ発作試験において死亡した動物の数を示している。図６Ｄは、化合物Ｅ１－２１．２６を用いたＰＴＺ発作試験における間代性痙攣までの潜時を示している。
【図６－３】図６Ｅは、化合物Ｅ１－２１．２６を用いたＰＴＺ発作試験における強直性痙攣までの潜時を示している。図６Ｆは、化合物Ｅ１－２１．２６を用いたＰＴＺ発作試験における死亡までの潜時を示している。
【００１０】
【図７】図７Ａは、実施例２．７．１に記載されているような化合物Ｅ１－１．２に対する６Ｈｚ発作試験における前肢クローヌススコアを示している。図７Ｂは、実施例２．７．１に記載されているような化合物Ｅ１－１．２に対する６Ｈｚ発作試験において挙尾（Straub tail）を示したマウスの数を示している。
【００１１】
【図８－１】図８Ａは、実施例２．８．１に記載されているような化合物Ｅ１－１．２に対するハロペリドール誘発性カタレプシーモデルの結果を示している。図８Ｂは、アンフェタミンに対するハロペリドール誘発性カタレプシーモデルの結果を示している。
【図８－２】図８Ｃは、化合物Ｅ１－２１．２６に対する実施例２．８．２に記載されているようなハロペリドール誘発性カタレプシーモデルの結果を示している。
【００１２】
【図９Ａ】図９Ａは、実施例２．９に記載されているような化合物Ｅ１－１．２に対する第Ｉ相におけるラットホルマリンモデル侵害受容行動を示している。
【図９Ｂ】図９Ｂは、実施例２．９に記載されているような化合物Ｅ１－１．２に対する第ＩＩ相におけるラットホルマリンモデル侵害受容行動を示している。

【００１３】
【図１０】図１０は、実施例２．１０に記載されているような皮質拡延性抑制（片頭痛）モデルにおける化合物Ｅ１－１．２に対するＤＣ電位の数を示している。
【００１４】
【図１１】図１１は、表Ａ～Ｄにおいて用いられたナンバリングスキームを示している中間体（Ｒ）－ＸＶＩａの球棒図を示している。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
特定の実施形態の詳細な説明
化学的実体の一般的な説明
いくつかの実施形態において、本発明は、式Ｉ：
【化２】



Ｉ

の化学的実体を提供し、式中、
$R^1$は、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロアリールまたは（ヘテロアリール）アルキルであり、
ここで、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロアリールおよび（ヘテロアリール）アルキルの各々は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、$C_1$－$C_4$アルキル、シクロプロピル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、$C_1$－$C_4$アルコキシ、－ＯＣＦＨ$_2$、－ＯＣＦ$_2$Ｈ、－ＯＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ（$R^2$）（$R^3$）、－ＮＯ$_2$、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、$C_1$－$C_4$アルキルスルホニルおよび－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＦ$_3$から独立して選択される１～３個の基で必要に応じて置換され；
ここで、$R^2$および$R^3$の各場合は、独立して、－Ｈまたは$C_1$－$C_4$アルキルであるか、または
－Ｎ（$R^2$）（$R^3$）は、
【化３】



であり；
Ｚは、環炭素原子、１個の窒素環原子、ならびにＮ、ＯおよびＳから独立して選択される０～３個のさらなる環ヘテロ原子を有する５もしくは６員の単環式または９もしくは１０員の二環式のヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、１または２個の$R^x$基で必要に応じて置換され、かつ１つの$R^a$基で必要に応じて置換され、ここで、各$R^x$は、環炭素原子に結合し、$R^a$は、環窒素原子に結合し；
ここで、
$R^x$の各場合は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$または－ＣＮであり；

$R^a$は、水素、$C_{1-4}$アルキル、$C_{3-4}$シクロアルキルまたは－S（O）$_2$－$C_{1-4}$アルキルである。

【００１６】

別段特定されないかまたは文脈から明らかでない限り、用語「化学的実体」とは、「遊離」型（例えば、当てはまる場合、「遊離化合物」または「遊離塩基」または「遊離酸」の形態）であるかまたは塩の形態、特に、薬学的に許容され得る塩の形態であるか、およびさらには固体状態の形態であるかまたはその他の形態であるかにかかわらず、示される構造を有する化合物のことを指す。いくつかの実施形態において、固体状態の形態は、非晶質（すなわち、非結晶性）の形態であり；いくつかの実施形態において、固体状態の形態は、結晶性の形態である。いくつかの実施形態において、結晶性の形態（例えば、多形、擬水和物（ｐｓｅｕｄｏｈｙｄｒａｔｅ）または水和物）。同様に、この用語は、固体の形態で提供されるかまたはその他の形態で提供されるかにかかわらず、当該化合物を包含する。別段特定されない限り、「化合物」に関して本明細書中でなされるすべての記載が、定義されるとおりの関連する化学的実体に当てはまる。

化学的実体および定義

【００１７】

別段特定されない限り、語「含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」（またはその任意のバリエーション、例えば、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」など）は、オープンエンドであると意図される。例えば、「Ａは１、２および３を含む」は、Ａは１、２および３を含むがこれらに限定されないことを意味する。

【００１８】

別段特定されない限り、句「例えば（ｓｕｃｈ　ａｓ）」は、オープンエンドであると意図される。例えば、「Ａは、ハロゲン、例えば、塩素または臭素であり得る」は、Ａは塩素または臭素であり得るがこれらに限定されないことを意味する。

【００１９】

本発明の化学的実体には、上で広く説明された化学的実体が含まれ、本発明の化学的実体は、さらに、本明細書中に開示されるクラス、サブクラスおよび種によって例証される。本明細書中で使用されるとき、別段示されない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的で、化学元素は、元素周期表、ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５$^{th}$　Ｅｄ．，内表紙に従って同定され、具体的な官能基は、通常、その中に記載されているように定義される。さらに、有機化学の一般原則ならびに具体的な官能部分および反応性は、Ｔｈｏｍａｓ　Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，　１９９９；Ｓｍｉｔｈ　ａｎｄ　Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，　５$^{th}$　Ｅｄｉｔｉｏｎ，　Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，　Ｉｎｃ．，　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，　２００１；Ｌａｒｏｃｋ，　Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，　ＶＣＨ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，　Ｉｎｃ．，　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，　１９８９；およびＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，　Ｓｏｍｅ　Ｍｏｄｅｒｎ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，　３$^{rd}$　Ｅｄｉｔｉｏｎ，　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，　Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，　１９８７に記載されている。

【００２０】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される用語「アルキル」は、完全飽和であるかまたは１つもしくはそれを超える不飽和単位を含む、置換または非置換の直鎖または分枝鎖の一価炭化水素鎖を意味する。別段特定されない限り、アルキル基は、１～７個の炭素原子を含む（「$C_1$－$C_7$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～６個の炭素原子を含む（「$C_1$－$C_6$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～５個の炭素原子を含む（「$C_1$－$C_5$アルキル」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、１～４個の炭素原子を含む（「$C_1$－$C_4$アルキル

」）。いくつかの実施形態において、アルキル基は、３～７個の炭素原子を含む（「$C_3$－$C_7$アルキル」）。飽和アルキル基の例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、例えば、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチルのホモログおよび異性体などが挙げられる。不飽和アルキル基は、１つまたはそれを超える炭素－炭素二重結合または炭素－炭素三重結合を有する基である。不飽和アルキル基の例としては、アリル、ビニル、２－プロペニル、クロチル、２－イソペンテニル、２－（ブタジエニル）、２，４－ペンタジエニル、３－（１，４－ペンタジエニル）、エチニル、１－および３－プロピニル、３－ブチニルなどが挙げられる。用語「低級アルキル」とは、１～４個（飽和の場合）または２～４個（不飽和の場合）の炭素原子を有するアルキル基のことを指す。例示的な低級アルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチルなどが挙げられる。用語「アルケニル」とは、少なくとも２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有するアルキル基のことを指す。用語「アルキニル」とは、少なくとも２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有するアルキル基のことを指す。

【００２１】

単独で、またはより大きな部分、例えば、「（シクロアルキル）アルキル」の一部として使用される用語「シクロアルキル」とは、完全飽和であるかまたは１つもしくはそれを超える不飽和単位を含むが芳香族ではない一価の単環式炭化水素；またはビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（ノルボルニルとも呼ばれる）もしくはビシクロ［２．２．２］オクタニルのことを指す。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子を含む（「$C_3$－$C_8$シクロアルキル」）。シクロアルキルの例としては、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、１－シクロヘキセニル、３－シクロヘキセニル、シクロヘプチルなど、ならびにビシクロ［２．２．１］ヘプタニルおよびビシクロ［２．２．２］オクタニルが挙げられる。

【００２２】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される用語「アルコキシ」とは、基－Ｏ－アルキルのことを指す。

【００２３】

単独でまたはより大きな部分の一部として使用される用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードのことを指す。

【００２４】

単独で、またはより大きな部分、例えば、「（アリール）アルキル」の一部として使用される用語「アリール」とは、一価の単環式または二環式の炭素環式芳香環系のことを指す。別段特定されない限り、アリール基は、６または１０個の環メンバーを含む。アリールの例としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

【００２５】

単独で、またはより大きな部分、例えば、「（ヘテロアリール）アルキル」の一部として使用される用語「ヘテロアリール」とは、５～１０個の環原子、好ましくは、５、６、９または１０個の環原子を有し、環状の配列で共有される６、１０または１４個のπ電子を有し、かつ環炭素原子に加えて１～４個の環ヘテロ原子を有する、一価の単環式または二環式の基のことを指す。ヘテロアリール基の例としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニルなどが挙げられる。

【００２６】

単独で、またはより大きな部分、例えば、「（ヘテロシクリル）アルキル」の一部として使用される用語「ヘテロシクリル」とは、飽和または部分不飽和であり、環炭素原子に加えて１～４個のヘテロ原子を有する、一価の安定した５～７員の単環式または７～１０

員の二環式の複素環式部分のことを指す。ヘテロシクリル（ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｙｌ）基の例としては、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニルなどが挙げられる。

【００２７】

本明細書中で使用されるとき、用語「薬学的に許容され得る塩」とは、適正な医学的判断の範囲内で、ヒトおよびそれより下等動物の組織との接触において過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などがなく使用するのに適し、合理的なベネフィット／リスク比に見合う、塩のことを指す。薬学的に許容され得る塩は、当該分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，　１９７７，　６６：１－１９（参照により本明細書中に援用される）において薬学的に許容され得る塩を詳細に説明している。本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩には、好適な無機酸および有機酸ならびに無機塩基および有機塩基から誘導される塩が含まれる。薬学的に許容され得る無毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸、または有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸と形成されるかまたは当該分野において使用される他の方法、例えば、イオン交換を用いることによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容され得る塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【００２８】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および$N^+$（$C_{1-4}$アルキル）$_4$塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの塩が挙げられる。さらに薬学的に許容され得る塩としては、適切なとき、対イオンを用いて形成される無毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンの塩、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩が挙げられる。

【００２９】

本明細書中で使用されるとき、用語「被験体」には、哺乳動物（例えば、ヒト、いくつかの実施形態において、出生前のヒトの形態を含む）が含まれる。いくつかの実施形態において、被験体は、関連する疾患、障害または症状に罹患している。いくつかの実施形態において、被験体は、疾患、障害または症状に感受性である。いくつかの実施形態において、被験体は、疾患、障害または症状の１つまたはそれを超える症候または特色を示す。いくつかの実施形態において、被験体は、疾患、障害または症状のいかなる症候または特色も示さない。いくつかの実施形態において、被験体は、疾患、障害または症状に対する感受性またはリスクに特徴的な１つまたはそれを超える特徴を有する者である。いくつかの実施形態において、被験体は、患者である。いくつかの実施形態において、被験体は、診断および／または治療が行われるおよび／または行われた個体である。いくつかの実施形態において、被験体は、胎児、乳児、小児、ティーンエージャー、成人または年配の人である（すなわち、被験体は、高齢、例えば、５０歳を超える）。いくつかの実施形態において、小児とは、２～１８歳のヒトのことを指す。いくつかの実施形態において、成人

とは、１８歳またはそれ以上のヒトのことを指す。

【００３０】

別段述べられない限り、本明細書中に描かれる構造は、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体（または配座異性体））；例えば、各不斉中心に対するＲおよびＳ配置、ＺおよびＥ二重結合異性体、ならびにＺおよびＥ配座異性体を含むとも意味される。ゆえに、本化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体混合物、ジアステレオ異性体混合物および幾何異性体（または配座異性体）混合物が、本発明の範囲内である。別段述べられない限り、本発明の化合物の互変異性体のすべてが、本発明の範囲内である。さらに、別段述べられない限り、本明細書中に描かれる構造は、１つまたはそれを超える同位体的に濃縮された原子の存在だけが異なる化合物を含むとも意味される。例えば、水素、炭素、窒素、酸素、塩素またはフッ素の、それぞれ$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ、$^{11}$Ｃ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{13}$Ｎ、$^{15}$Ｎ、$^{17}$Ｏ、$^{18}$Ｏ、$^{36}$Ｃｌまたは$^{18}$Ｆでの置き換えを含む本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイにおけるプローブ、または本発明に係る治療薬として有用である。さらに、より重い同位体、例えば、ジュウテリウム（$^{2}$Ｈ）の組み込みは、より高い代謝的安定性に起因するある特定の治療的利点、例えば、長いインビボ半減期または少ない必要投与量を提供し得る。

【００３１】

ジアステレオ過剰率は、％ｄｅ、すなわち、ジアステレオマーＸおよびＹの場合、Ｘのジアステレオ過剰率＝（（ｘ－ｙ）／（ｘ＋ｙ））＊１００（式中、ｘおよびｙは、それぞれＸおよびＹの割合である）として表現される。

【００３２】

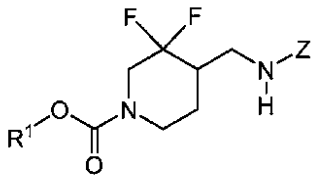
鏡像体過剰率は、％ｅｅ、すなわち、鏡像体ＸおよびＹの場合、Ｘの鏡像体過剰率（ｅｎｔｉｏｍｅｒｉｃ　ｅｘｃｅｓｓ）＝（（ｘ－ｙ）／（ｘ＋ｙ））＊１００（式中、ｘおよびｙは、それぞれＸおよびＹの割合である）として表現される。

化学的実体の例示的な実施形態

【００３３】

いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）：

【化４】




(I)

の化学的実体を提供し、式中、Ｒ$^{1}$およびＺは、上に記載されたとおりである。

【００３４】

いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、必要に応じて置換されているアルキルである。

【００３５】

いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、必要に応じて置換されているシクロアルキルまたは必要に応じて置換されている（シクロアルキル）アルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、必要に応じて置換されているシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、必要に応じて置換されているシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、シクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、４，４－ジフルオロシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、４，４－ジメチルシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、４－メチルシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、Ｒ$^{1}$は、４－エチルシクロ

ヘキシルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－シクロプロピルシクロヘキシルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているノルボルナニルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されている（シクロアルキル）アルキルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イルメチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているシクロヘキシルメチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、シクロヘキシルメチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、（４，４－ジメチルシクロヘキシル）メチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチルである。

【００３６】

いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているヘテロシクリルまたは必要に応じて置換されている（ヘテロシクリル）アルキルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているテトラヒドロピラニルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、テトラヒドロピラン－４－イルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されている（ヘテロシクリル）アルキルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているテトラヒドロピラニルメチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、テトラヒドロピラン－４－イルメチルである。

【００３７】

いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているアリールまたは必要に応じて置換されている（アリール）アルキルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されている（アリール）アルキルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－メチルベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－エチルベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－イソプロピルベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－（２，２，２－トリ－フルオロエチル）ベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－（１，１－ジフルオロエチル）ベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－ｔ－ブチルベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－クロロベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－フルオロベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－ジフルオロメチルベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－トリフルオロメチルベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－ジフルオロメトキシベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－トリフルオロメトキシベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－メチルチオベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－エチルチオベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－メチルスルホニルベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－エチルスルホニルベンジルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、４－トリフルオロメチル－スルホニルベンジルである。

【００３８】

いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されているヘテロアリールまたは必要に応じて置換されている（ヘテロアリール）アルキルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されている（ヘテロアリール）アルキルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されている（ピリジン－２－イル）メチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて（５－クロロ－ピリジン－２－イル）メチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて（５－メチル－ピリジン－２－イル）メチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、必要に応じて置換されている（ピリジン－３－イル）メチルである。いくつかの実施形態において、$R^1$は、（５－メチル－ピリジン－３－イル）メチルである。

【００３９】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子、１個の環窒素原子、ならびにＮ、Ｏおよびｓから独立して選択される０～３個のさらなる環ヘテロ原子を有する５もしくは６員の単環式または９もしくは１０員の二環式のヘテロアリールであり、このヘテロアリールは、１または２個のＲ$^{x}$基で必要に応じて置換され、かつ１つのＲ$^{a}$基で必要に応じて置換され、ここで、各Ｒ$^{x}$は、環炭素原子に結合し、Ｒ$^{a}$は、環窒素原子に結合する。

【００４０】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子、１個の環窒素原子、ならびにＮ、ＯおよびＳから独立して選択される０～３個のさらなる環ヘテロ原子を有する９員の必要に応じて置換されている二環式芳香族複素環系である。

【００４１】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子、１つの環窒素ヘテロ原子および１つの酸素環ヘテロ原子を有する９員の必要に応じて置換されている二環式芳香族複素環系（ｂｉｃｙｃｌｉｃ　ｈｅｔｅｒａｒｏｍａｔｉｃ　ｒｉｎｇ　ｓｙｓｔｅｍ）である。

【００４２】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子および２個の環窒素ヘテロ原子を有する９員の必要に応じて置換されている二環式芳香族複素環系である。

【００４３】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子および３個の環窒素ヘテロ原子を有する９員の必要に応じて置換されている二環式芳香族複素環系である。

【００４４】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子および４個の環窒素ヘテロ原子を有する９員の必要に応じて置換されている二環式芳香族複素環系である。

【００４５】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子、１個の環窒素原子、ならびにＮ、ＯおよびＳから独立して選択される０～２個のさらなる環ヘテロ原子を有する５または６員の必要に応じて置換されている単環式芳香族複素環系（ｍｏｎｏｃｙｃｌｉｃ　ｈｅｔｅｒａｒｏｍａｔｉｃ　ｒｉｎｇ　ｓｙｓｔｅｍ）である。

【００４６】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子、１個の環窒素原子および０または１個のさらなる環窒素原子を有する６員の必要に応じて置換されている単環式芳香族複素環系である。いくつかの実施形態において、Ｚは、ピリジルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、ピリミジニルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、ピリダジニルである。

【００４７】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子および２個の環窒素原子を有する６員の必要に応じて置換されている単環式芳香族複素環系である。いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子および２個の環窒素原子を有する６員の単環式芳香族複素環系であり、ここで、Ｚは、１または２個のＲ$^{x}$基で置換されている。ある特定の実施形態において、Ｚは、環炭素原子および２個の環窒素原子を有する６員の単環式芳香族複素環系であり、ここで、Ｚは、１つのＲ$^{x}$基で置換されている。したがって、いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子および２個の環窒素原子を有する６員の単環式芳香族複素環系であり、ここで、Ｚは、Ｒ$^{x}$で一置換されている。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｒ$^{x}$で一置換されたピリジルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｒ$^{x}$で一置換されたピリミジニルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｒ$^{x}$で一置換されたピリダジニルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子、１個の環窒素原子、ならびにＮ、ＯおよびＳから独立して選択される０～２個のさらなる環ヘテロ原子を有する５員の必要に応じて置換されている単環式芳香族複素環系である。

【００４８】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子、１個の環窒素原子、ならびにＮ、ＯおよびＳから独立して選択される０または１個のさらなる環ヘテロ原子を有する５員の必

要に応じて置換されている単環式芳香族複素環系である。いくつかの実施形態において、Ｚは、イミダゾリルまたはチアゾリルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、イミダゾリルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、チアゾリルである。

【００４９】

いくつかの実施形態において、Ｚは、環炭素原子、１個の環窒素原子、ならびにＮ、ＯおよびＳから独立して選択される０～２個のさらなる環ヘテロ原子を有する５員の必要に応じて置換されている単環式芳香族複素環系である。いくつかの実施形態において、Ｚは、トリアゾリル、オキサジアゾリルまたはチアジアゾリルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、トリアゾリルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、オキサジアゾリルである。いくつかの実施形態において、Ｚは、チアジアゾリルである。

【００５０】

いくつかの実施形態において、Ｚは、１または２個の$R^x$基で必要に応じて置換され、かつ１つの$R^a$基で必要に応じて置換され、ここで、各$R^x$は、環炭素原子に結合し、$R^a$は、環窒素原子に結合する。いくつかの実施形態において、各$R^x$は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CH_3$、－$CFH_2$、－$CF_2H$、－$CF_3$、－ＯＨ、－$OCH_3$、－$OCF_3$または－ＣＮから選択される。いくつかの実施形態において、$R^x$は、－Ｆまたは－Ｃｌである。いくつかの実施形態において、$R^x$は、－Ｆ、－Ｃｌまたは－ＣＮである。いくつかの実施形態において、$R^x$は、－$CH_3$、－$CFH_2$、－$CF_2H$または－$CF_3$である。そのようないくつかの実施形態において、$R^x$は、－$CFH_2$、－$CF_2H$または－$CF_3$である。いくつかの実施形態において、$R^x$は、－$CH_3$または－$CF_3$である。いくつかの実施形態において、$R^x$は、－ＯＨ、－$OCH_3$または－$OCF_3$である。

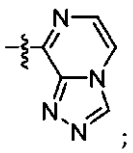
【００５１】

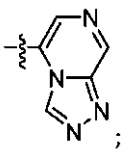
いくつかの実施形態において、各$R^a$は、独立して、水素、$C_{1-4}$アルキル、$C_{3-4}$シクロアルキルまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{1-4}$アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、$R^a$は、$C_{1-4}$アルキルまたは$C_{3-4}$シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、$R^a$は、$C_{1-4}$アルキルである。いくつかの実施形態において、$R^a$は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{1-4}$アルキルである。

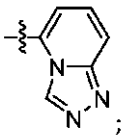
【００５２】

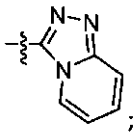
いくつかの実施形態において、Ｚは、式Ｚ１～Ｚ３６のうちの１つであり、ここで、Ｚは、１または２個の$R^x$基で必要に応じて置換され、ここで、各$R^x$は、環炭素原子に結合され：

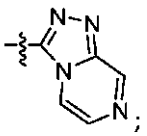
【化５】

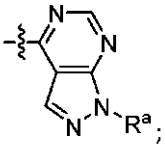

Z1

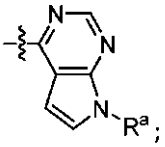

Z2

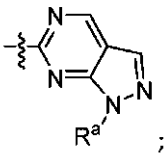

Z3

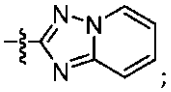

Z4

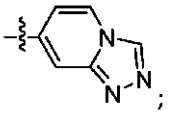

Z5

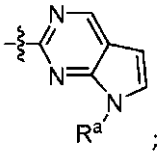

Z6

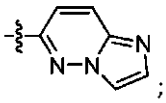

Z7

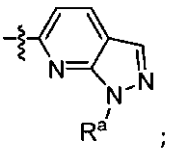

Z8

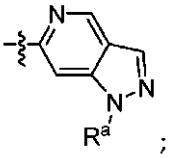

Z9

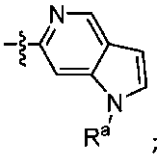

Z10

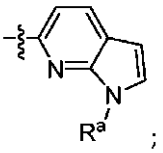

Z11

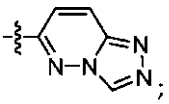

Z12

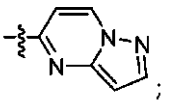

Z13

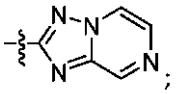

Z14

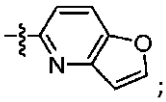

Z15


Z16

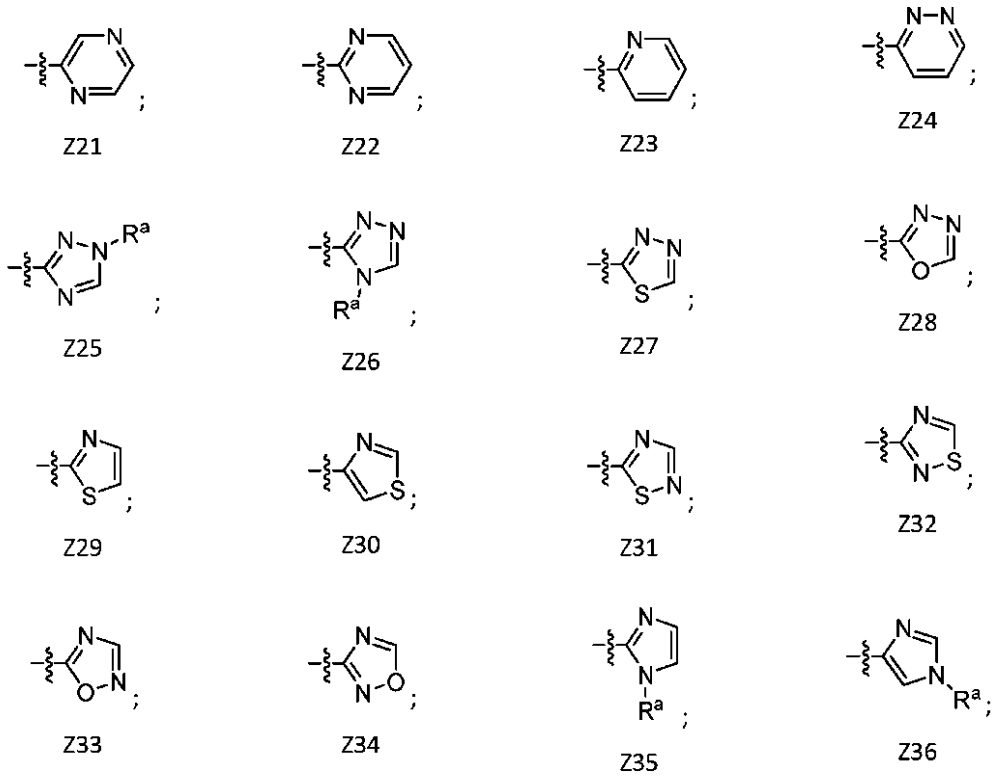

Z17


Z18


Z19


Z20

【化６】




式中、
Ｒ$^{x}$の各場合は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$または－ＣＮであり；
Ｒ$^{a}$は、水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルまたは－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1-4}$アルキルである。

【００５３】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４、Ｚ５、Ｚ６、Ｚ７、Ｚ８、Ｚ９、Ｚ１０、Ｚ１１、Ｚ１２、Ｚ１３、Ｚ１４、Ｚ１５、Ｚ１６、Ｚ１７、Ｚ１８、Ｚ１９、Ｚ２０、Ｚ２１、Ｚ２２、Ｚ２３、Ｚ２４、Ｚ２５、Ｚ２６、Ｚ２７、Ｚ２８、Ｚ２９、Ｚ３０、Ｚ３１、Ｚ３２、Ｚ３３、Ｚ３４、Ｚ３５またはＺ３６である。

【００５４】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４、Ｚ５、Ｚ６、Ｚ７、Ｚ８、Ｚ９、Ｚ１０、Ｚ１１、Ｚ１２、Ｚ１３、Ｚ１４、Ｚ１５、Ｚ１６、Ｚ１７、Ｚ１８、Ｚ１９またはＺ２０である。

【００５５】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ５、Ｚ６、Ｚ８、Ｚ１７またはＺ１９である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１またはＺ２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ６またはＺ８である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ６である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ８である。

【００５６】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ３、Ｚ４、Ｚ７、Ｚ９、Ｚ１０、Ｚ１１、Ｚ１２、Ｚ１３、Ｚ１４またはＺ１８である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ７またはＺ９である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ７である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ９である。

【００５７】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１５、Ｚ１６またはＺ２０である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１５またはＺ１６である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１５である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１６である。いくつかの実施形態において、Ｚは、２０である。

【００５８】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２１、Ｚ２２、Ｚ２３、Ｚ２４、Ｚ２５、Ｚ２６、Ｚ２７、Ｚ２８、Ｚ２９、Ｚ３０、Ｚ３１、Ｚ３２、Ｚ３３、Ｚ３４、Ｚ３５またはＺ３６である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２１、Ｚ２２、Ｚ２３またはＺ２４である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２５、Ｚ２６、Ｚ２７、Ｚ２８、Ｚ２９、Ｚ３０、Ｚ３１、Ｚ３２、Ｚ３３、Ｚ３４、Ｚ３５またはＺ３６である。

【００５９】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２３である。

【００６０】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２１、Ｚ２２、Ｚ２４、Ｚ２９、Ｚ３０、Ｚ３５またはＺ３６である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２１、Ｚ２２、Ｚ２４、Ｚ３５またはＺ３６である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２１またはＺ２２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２１である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２９またはＺ３０である。

【００６１】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２５、Ｚ２６、Ｚ２７、Ｚ２８、Ｚ３１、Ｚ３２、Ｚ３３またはＺ３４である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２５またはＺ２６である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２５である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２６である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２７、Ｚ３１またはＺ３２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２８、Ｚ３３またはＺ３４である。

【００６２】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２７、Ｚ２９、Ｚ３０、Ｚ３１またはＺ３２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２９またはＺ３０である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２７、Ｚ３１またはＺ３２である。

【００６３】

いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２８、Ｚ３３またはＺ３４である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２８である。

【００６４】

いくつかの実施形態において、$R^x$の各場合は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、$-CH_3$、$-CF_3$または－ＣＮである。いくつかの実施形態において、$R^x$の各場合は、独立して、$-CH_3$または$-CF_3$である。

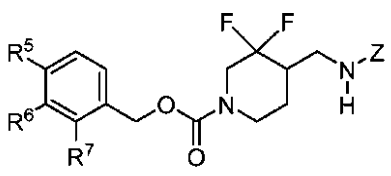
【００６５】

いくつかの実施形態において、$R^a$は、$-CH_3$である。

【００６６】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化学的実体は、式（ＩＩ）：

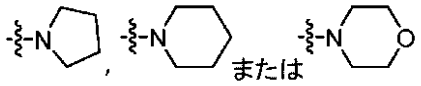
【化７】




(II)

の化学的実体であり、式中、Ｚは、前出の式（Ｉ）の実施形態に記載されたとおりである

か、または本明細書中の実施形態に記載されるとおりであり、これらは単独と組み合わせの両方であり；$R^5$、$R^6$および$R^7$は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、$C_1$－$C_4$アルキル、シクロプロピル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、$C_1$－$C_4$アルコキシ、－ＯＣＦＨ$_2$、－ＯＣＦ$_2$Ｈ、－ＯＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ（$R^2$）（$R^3$）、－ＮＯ$_2$、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、$C_1$－$C_4$アルキルスルホニルまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＦ$_3$であり；
ここで、$R^2$および$R^3$の各場合は、独立して、－Ｈまたは$C_1$－$C_4$アルキルであるか、または
－Ｎ（$R^2$）（$R^3$）は、
【化８】




である。
【００６７】
いくつかの実施形態において、Ｚは、式Ｚ１～Ｚ３６から選択され、式中、$R^x$および$R^a$は、前出の式Ｚ１～Ｚ３６の実施形態に記載されたとおりであるか、または本明細書中の実施形態に記載されているとおりであり、これらは、単独と組み合わせの両方である。
【００６８】
いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、式（ＩＩ）の化学的実体であり、式中、$R^5$、$R^6$および$R^7$の各々は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロプロピル、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_2$Ｈ、－ＳＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＦ$_3$または－Ｃ≡ＣＨである。
【００６９】
いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、式（ＩＩ）の化学的実体であり、式中、$R^5$、$R^6$および$R^7$の各々は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロピル、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_2$Ｈ、－ＳＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$または－Ｃ≡ＣＨである。
【００７０】
いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、式（ＩＩ）の化学的実体であり、式中、
$R^5$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロピル、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_2$Ｈ、－ＳＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$または－Ｃ≡ＣＨであり；
$R^6$は、－Ｈまたは－Ｆであり；
$R^7$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌまたは－ＣＨ$_3$である。
【００７１】
いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、式（ＩＩ）の化学的実体であり、式中、$R^5$、$R^6$および$R^7$の各々は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_3$、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロプロピル、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_2$Ｈ、－ＳＣＨ$_3$、－ＳＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＦ$_3$または－Ｃ≡ＣＨであり；Ｚは、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ６、Ｚ７、Ｚ８、Ｚ９、Ｚ２

１またはＺ２２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ８、Ｚ９、Ｚ２１またはＺ２２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１またはＺ２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２である。

【００７２】

いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、式（ＩＩ）の化学的実体であり、式中、$R^5$、$R^6$および$R^7$の各々は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、$-CH_3$、$-CFH_2$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2CH_3$、$-CH_2CF_3$、シクロプロピル、$-OCF_3$、$-OCF_2H$、$-SCH_3$、$-S(O)_2CH_3$または－Ｃ≡ＣＨであり；Ｚは、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ８、Ｚ９、Ｚ２１またはＺ２２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１またはＺ２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２である。

【００７３】

いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、式（ＩＩ）の化学的実体であり、式中、

$R^5$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、$-CH_3$、$-CFH_2$、$-CF_2H$、$-CF_3$、$-CH_2CH_3$、$-CF_2CH_3$、$-CH_2CF_3$、シクロプロピル、$-OCF_3$、$-OCF_2H$、$-SCH_3$、$-S(O)_2CH_3$または－Ｃ≡ＣＨであり；

$R^6$は、－Ｈまたは－Ｆであり；

$R^7$は、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌまたは$-CH_3$であり；

Ｚは、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ８、Ｚ９、Ｚ２１またはＺ２２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１またはＺ２である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ１である。いくつかの実施形態において、Ｚは、Ｚ２である。

【００７４】

立体中心をＲと明示することは、Ｒ異性体が、対応するＳ異性体よりも多い量で存在することを示唆する。例えば、Ｒ異性体は、Ｓ異性体に対して５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９２％、９４％、９６％または９８％の鏡像体過剰率で存在し得る。同様に、１つより多い立体中心が示され得る合成中間体では、Ｒ異性体は、Ｓ異性体に対して５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９２％、９４％、９６％または９８％のジアステレオ過剰率で存在し得る。

【００７５】

立体中心をＳと明示することは、Ｓ異性体が、対応するＲ異性体よりも多い量で存在することを示唆する。例えば、Ｓ異性体は、Ｒ異性体に対して５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９２％、９４％、９６％または９８％の鏡像体過剰率で存在し得る。同様に、１つより多い立体中心が示され得る合成中間体では、Ｓ異性体は、Ｒ異性体に対して５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９２％、９４％、９６％または９８％のジアステレオ過剰率で存在し得る。

【００７６】

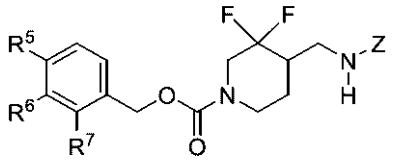
化学的実体の旋光性の明示は、示される鏡像体が、逆の鏡像体よりも多い量で存在することを示唆する。例えば、（－）異性体は、（＋）異性体に対して５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９２％、９４％、９６％または９８％の鏡像体過剰率で存在し得る。同様に、（＋）異性体は、（－）異性体に対して５０％、６０％、７０％、８０％、８５％、９０％、９２％、９４％、９６％または９８％の鏡像体過剰率で存在し得る。

【００７７】

式（Ｉ）の例示的な化学的実体を、下記の表１．Ｃ、１．Ｅ１および１．Ｅ２に示す。

【表１Ｃ－１】

表1. C

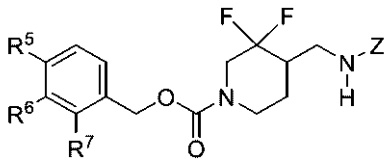


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-1.1 | Z1 | H | H | H |
| C-1.2 | Z1 | $CH_3$ | H | H |
| C-1.3 | Z1 | Cl | H | H |
| C-1.4 | Z1 | F | H | H |
| C-1.5 | Z1 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-1.6 | Z1 | $CF_2H$ | H | H |
| C-1.7 | Z1 | $CH_2F$ | H | H |
| C-1.8 | Z1 | $CF_3$ | H | H |
| C-1.9 | Z1 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-1.10 | Z1 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-1.11 | Z1 | シクロプロピル | H | H |
| C-1.12 | Z1 | $OCF_3$ | H | H |
| C-1.13 | Z1 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-1.14 | Z1 | Cl | H | F |
| C-1.15 | Z1 | $CH_3$ | H | F |
| C-1.16 | Z1 | $CH_3$ | F | H |
| C-1.17 | Z1 | Cl | F | H |
| C-1.18 | Z1 | F | F | H |
| C-1.19 | Z1 | F | H | F |
| C-1.20 | Z1 | F | H | Cl |

【表１Ｃ－２】

表1．C

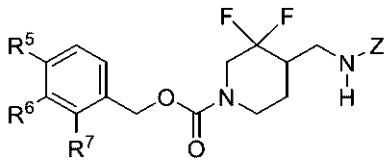


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-1.21 | Z1 | F | H | $CH_3$ |
| C-1.22 | Z1 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-1.23 | Z1 | $SCH_3$ | H | H |
| C-1.24 | Z1 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-1.25 | Z1 | エチニル | H | H |
| C-2.1 | Z2 | H | H | H |
| C-2.2 | Z2 | $CH_3$ | H | H |
| C-2.3 | Z2 | Cl | H | H |
| C-2.4 | Z2 | F | H | H |
| C-2.5 | Z2 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-2.6 | Z2 | $CF_2H$ | H | H |
| C-2.7 | Z2 | $CH_2F$ | H | H |
| C-2.8 | Z2 | $CF_3$ | H | H |
| C-2.9 | Z2 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-2.10 | Z2 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-2.11 | Z2 | シクロプロピル | H | H |
| C-2.12 | Z2 | $OCF_3$ | H | H |
| C-2.13 | Z2 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-2.14 | Z2 | Cl | H | F |
| C-2.15 | Z2 | $CH_3$ | H | F |
| C-2.16 | Z2 | $CH_3$ | F | H |

【表１Ｃ－３】

表1．C

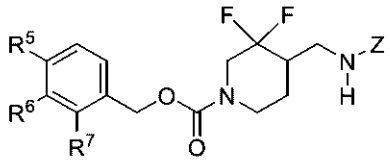


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-2.17 | Z2 | Cl | F | H |
| C-2.18 | Z2 | F | F | H |
| C-2.19 | Z2 | F | H | F |
| C-2.20 | Z2 | F | H | Cl |
| C-2.21 | Z2 | F | H | $CH_3$ |
| C-2.22 | Z2 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-2.23 | Z2 | $SCH_3$ | H | H |
| C-2.24 | Z2 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-2.25 | Z2 | エチニル | H | H |
| C-3.1 | Z3 | H | H | H |
| C-3.2 | Z3 | $CH_3$ | H | H |
| C-3.3 | Z3 | Cl | H | H |
| C-3.4 | Z3 | F | H | H |
| C-3.5 | Z3 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-3.6 | Z3 | $CF_2H$ | H | H |
| C-3.7 | Z3 | $CH_2F$ | H | H |
| C-3.8 | Z3 | $CF_3$ | H | H |
| C-3.9 | Z3 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-3.10 | Z3 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-3.11 | Z3 | シクロプロピル | H | H |
| C-3.12 | Z3 | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｃ－４】

表1．C

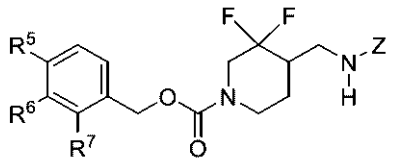


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-3.13 | Z3 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-3.14 | Z3 | Cl | H | F |
| C-3.15 | Z3 | $CH_3$ | H | F |
| C-3.16 | Z3 | $CH_3$ | F | H |
| C-3.17 | Z3 | Cl | F | H |
| C-3.18 | Z3 | F | F | H |
| C-3.19 | Z3 | F | H | F |
| C-3.20 | Z3 | F | H | Cl |
| C-3.21 | Z3 | F | H | $CH_3$ |
| C-3.22 | Z3 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-3.23 | Z3 | $SCH_3$ | H | H |
| C-3.24 | Z3 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-3.25 | Z3 | エチニル | H | H |
| C-4.1 | Z4 | H | H | H |
| C-4.2 | Z4 | $CH_3$ | H | H |
| C-4.3 | Z4 | Cl | H | H |
| C-4.4 | Z4 | F | H | H |
| C-4.5 | Z4 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-4.6 | Z4 | $CF_2H$ | H | H |
| C-4.7 | Z4 | $CH_2F$ | H | H |
| C-4.8 | Z4 | $CF_3$ | H | H |

【表１Ｃ－５】

表1. C

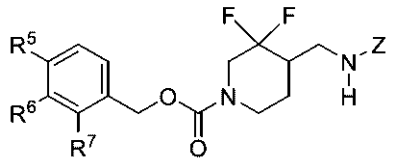


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-4.9 | Z4 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-4.10 | Z4 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-4.11 | Z4 | シクロプロピル | H | H |
| C-4.12 | Z4 | $OCF_3$ | H | H |
| C-4.13 | Z4 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-4.14 | Z4 | Cl | H | F |
| C-4.15 | Z4 | $CH_3$ | H | F |
| C-4.16 | Z4 | $CH_3$ | F | H |
| C-4.17 | Z4 | Cl | F | H |
| C-4.18 | Z4 | F | F | H |
| C-4.19 | Z4 | F | H | F |
| C-4.20 | Z4 | F | H | Cl |
| C-4.21 | Z4 | F | H | $CH_3$ |
| C-4.22 | Z4 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-4.23 | Z4 | $SCH_3$ | H | H |
| C-4.24 | Z4 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-4.25 | Z4 | エチニル | H | H |
| C-5.1 | Z5 | H | H | H |
| C-5.2 | Z5 | $CH_3$ | H | H |
| C-5.3 | Z5 | Cl | H | H |
| C-5.4 | Z5 | F | H | H |

【表１Ｃ－６】

表1．C

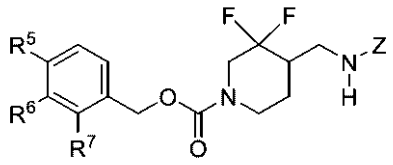


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-5.5 | Z5 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-5.6 | Z5 | $CF_2H$ | H | H |
| C-5.7 | Z5 | $CH_2F$ | H | H |
| C-5.8 | Z5 | $CF_3$ | H | H |
| C-5.9 | Z5 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-5.10 | Z5 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-5.11 | Z5 | シクロプロピル | H | H |
| C-5.12 | Z5 | $OCF_3$ | H | H |
| C-5.13 | Z5 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-5.14 | Z5 | Cl | H | F |
| C-5.15 | Z5 | $CH_3$ | H | F |
| C-5.16 | Z5 | $CH_3$ | F | H |
| C-5.17 | Z5 | Cl | F | H |
| C-5.18 | Z5 | F | F | H |
| C-5.19 | Z5 | F | H | F |
| C-5.20 | Z5 | F | H | Cl |
| C-5.21 | Z5 | F | H | $CH_3$ |
| C-5.22 | Z5 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-5.23 | Z5 | $SCH_3$ | H | H |
| C-5.24 | Z5 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-5.25 | Z5 | エチニル | H | H |

【表１Ｃ－７】

表1. C

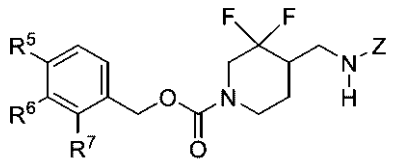


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-6.1 | Z6, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-6.2 | Z6, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-6.3 | Z6, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-6.4 | Z6, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-6.5 | Z6, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-6.6 | Z6, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-6.7 | Z6, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-6.8 | Z6, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-6.9 | Z6, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-6.10 | Z6, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-6.11 | Z6, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-6.12 | Z6, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-6.13 | Z6, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-6.14 | Z6, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-6.15 | Z6, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-6.16 | Z6, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-6.17 | Z6, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-6.18 | Z6, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-6.19 | Z6, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-6.20 | Z6, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-6.21 | Z6, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |

【表１Ｃ－８】

表1．C

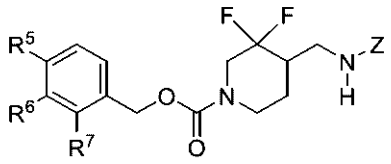


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-6.22 | Z6, RaはHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-6.23 | Z6, RaはHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-6.24 | Z6, RaはHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-6.25 | Z6, RaはHである | エチニル | H | H |
| C-7.1 | Z7, RaはHである | H | H | H |
| C-7.2 | Z7, RaはHである | $CH_3$ | H | H |
| C-7.3 | Z7, RaはHである | Cl | H | H |
| C-7.4 | Z7, RaはHである | F | H | H |
| C-7.5 | Z7, RaはHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-7.6 | Z7, RaはHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-7.7 | Z7, RaはHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-7.8 | Z7, RaはHである | $CF_3$ | H | H |
| C-7.9 | Z7, RaはHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-7.10 | Z7, RaはHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-7.11 | Z7, RaはHである | シクロプロピル | H | H |
| C-7.12 | Z7, RaはHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-7.13 | Z7, RaはHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-7.14 | Z7, RaはHである | Cl | H | F |
| C-7.15 | Z7, RaはHである | $CH_3$ | H | F |
| C-7.16 | Z7, RaはHである | $CH_3$ | F | H |
| C-7.17 | Z7, RaはHである | Cl | F | H |

【表１Ｃ－９】

表1．C

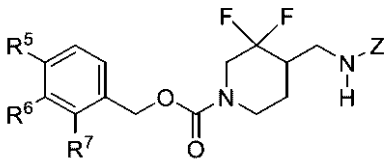


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-7.18 | Z7, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-7.19 | Z7, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-7.20 | Z7, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-7.21 | Z7, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-7.22 | Z7, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-7.23 | Z7, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-7.24 | Z7, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-7.25 | Z7, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-8.1 | Z8, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-8.2 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-8.3 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-8.4 | Z8, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-8.5 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-8.6 | Z8, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-8.7 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-8.8 | Z8, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-8.9 | Z8, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-8.10 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-8.11 | Z8, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-8.12 | Z8, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-8.13 | Z8, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |

【表１Ｃ－１０】

表1．C

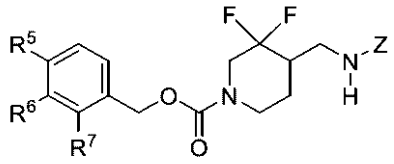


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-8.14 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-8.15 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-8.16 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-8.17 | Z8, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-8.18 | Z8, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-8.19 | Z8, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-8.20 | Z8, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-8.21 | Z8, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-8.22 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-8.23 | Z8, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-8.24 | Z8, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-8.25 | Z8, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-9.1 | Z9 | H | H | H |
| C-9.2 | Z9 | $CH_3$ | H | H |
| C-9.3 | Z9 | Cl | H | H |
| C-9.4 | Z9 | F | H | H |
| C-9.5 | Z9 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-9.6 | Z9 | $CF_2H$ | H | H |
| C-9.7 | Z9 | $CH_2F$ | H | H |
| C-9.8 | Z9 | $CF_3$ | H | H |
| C-9.9 | Z9 | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－１１】

表1. C

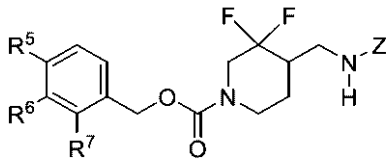


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-9.10 | Z9 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-9.11 | Z9 | シクロプロピル | H | H |
| C-9.12 | Z9 | $OCF_3$ | H | H |
| C-9.13 | Z9 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-9.14 | Z9 | Cl | H | F |
| C-9.15 | Z9 | $CH_3$ | H | F |
| C-9.16 | Z9 | $CH_3$ | F | H |
| C-9.17 | Z9 | Cl | F | H |
| C-9.18 | Z9 | F | F | H |
| C-9.19 | Z9 | F | H | F |
| C-9.20 | Z9 | F | H | Cl |
| C-9.21 | Z9 | F | H | $CH_3$ |
| C-9.22 | Z9 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-9.23 | Z9 | $SCH_3$ | H | H |
| C-9.24 | Z9 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-9.25 | Z9 | エチニル | H | H |
| C-10.1 | Z10 | H | H | H |
| C-10.2 | Z10 | $CH_3$ | H | H |
| C-10.3 | Z10 | Cl | H | H |
| C-10.4 | Z10 | F | H | H |
| C-10.5 | Z10 | $CH_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－１２】

表1．C

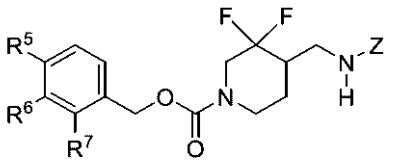


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-10.6 | Z10 | $CF_2H$ | H | H |
| C-10.7 | Z10 | $CH_2F$ | H | H |
| C-10.8 | Z10 | $CF_3$ | H | H |
| C-10.9 | Z10 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-10.10 | Z10 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-10.11 | Z10 | シクロプロピル | H | H |
| C-10.12 | Z10 | $OCF_3$ | H | H |
| C-10.13 | Z10 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-10.14 | Z10 | Cl | H | F |
| C-10.15 | Z10 | $CH_3$ | H | F |
| C-10.16 | Z10 | $CH_3$ | F | H |
| C-10.17 | Z10 | Cl | F | H |
| C-10.18 | Z10 | F | F | H |
| C-10.19 | Z10 | F | H | F |
| C-10.20 | Z10 | F | H | Cl |
| C-10.21 | Z10 | F | H | $CH_3$ |
| C-10.22 | Z10 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-10.23 | Z10 | $SCH_3$ | H | H |
| C-10.24 | Z10 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-10.25 | Z10 | エチニル | H | H |
| C-11.1 | Z11, $R^a$はHである | H | H | H |

【表１Ｃ－１３】

表1．C

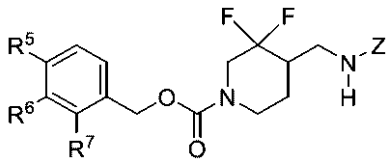


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-11.2 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-11.3 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-11.4 | Z11, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-11.5 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-11.6 | Z11, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-11.7 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-11.8 | Z11, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-11.9 | Z11, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-11.10 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-11.11 | Z11, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-11.12 | Z11, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-11.13 | Z11, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-11.14 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-11.15 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-11.16 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-11.17 | Z11, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-11.18 | Z11, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-11.19 | Z11, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-11.20 | Z11, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-11.21 | Z11, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-11.22 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｃ－１４】

表1. C

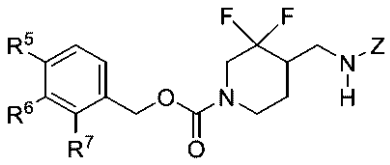


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-11.23 | Z11, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-11.24 | Z11, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-11.25 | Z11, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-12.1 | Z12 | H | H | H |
| C-12.2 | Z12 | $CH_3$ | H | H |
| C-12.3 | Z12 | Cl | H | H |
| C-12.4 | Z12 | F | H | H |
| C-12.5 | Z12 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-12.6 | Z12 | $CF_2H$ | H | H |
| C-12.7 | Z12 | $CH_2F$ | H | H |
| C-12.8 | Z12 | $CF_3$ | H | H |
| C-12.9 | Z12 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-12.10 | Z12 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-12.11 | Z12 | シクロプロピル | H | H |
| C-12.12 | Z12 | $OCF_3$ | H | H |
| C-12.13 | Z12 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-12.14 | Z12 | Cl | H | F |
| C-12.15 | Z12 | $CH_3$ | H | F |
| C-12.16 | Z12 | $CH_3$ | F | H |
| C-12.17 | Z12 | Cl | F | H |
| C-12.18 | Z12 | F | F | H |

【表１Ｃ－１５】

表1．C

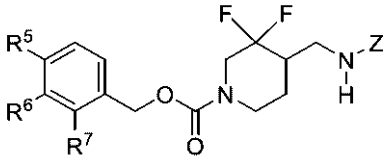


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-12.19 | Z12 | F | H | F |
| C-12.20 | Z12 | F | H | Cl |
| C-12.21 | Z12 | F | H | $CH_3$ |
| C-12.22 | Z12 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-12.23 | Z12 | $SCH_3$ | H | H |
| C-12.24 | Z12 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-12.25 | Z12 | エチニル | H | H |
| C-13.1 | Z13, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-13.2 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-13.3 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-13.4 | Z13, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-13.5 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-13.6 | Z13, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-13.7 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-13.8 | Z13, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-13.9 | Z13, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-13.10 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-13.11 | Z13, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-13.12 | Z13, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-13.13 | Z13, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-13.14 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | F |

【表１Ｃ－１６】

表1．C

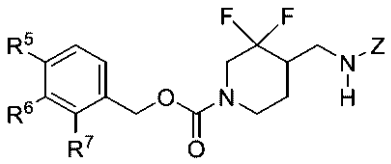


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-13.15 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-13.16 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-13.17 | Z13, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-13.18 | Z13, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-13.19 | Z13, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-13.20 | Z13, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-13.21 | Z13, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-13.22 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-13.23 | Z13, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-13.24 | Z13, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-13.25 | Z13, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-14.1 | Z14, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-14.2 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-14.3 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-14.4 | Z14, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-14.5 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-14.6 | Z14, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-14.7 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-14.8 | Z14, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-14.9 | Z14, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-14.10 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |

【表１Ｃ－１７】

表1．C

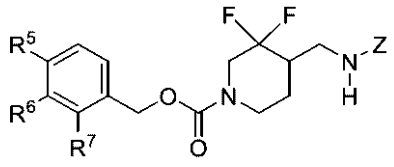



（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-14.11 | Z14, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-14.12 | Z14, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-14.13 | Z14, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-14.14 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-14.15 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-14.16 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-14.17 | Z14, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-14.18 | Z14, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-14.19 | Z14, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-14.20 | Z14, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-14.21 | Z14, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-14.22 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-14.23 | Z14, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-14.24 | Z14, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-14.25 | Z14, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-15.1 | Z15, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-15.2 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-15.3 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-15.4 | Z15, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-15.5 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-15.6 | Z15, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |

【表１Ｃ－１８】

表1．C

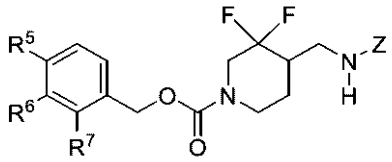


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-15.7 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-15.8 | Z15, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-15.9 | Z15, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-15.10 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-15.11 | Z15, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-15.12 | Z15, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-15.13 | Z15, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-15.14 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-15.15 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-15.16 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-15.17 | Z15, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-15.18 | Z15, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-15.19 | Z15, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-15.20 | Z15, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-15.21 | Z15, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-15.22 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-15.23 | Z15, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-15.24 | Z15, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-15.25 | Z15, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-16.1 | Z16, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-16.2 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－１９】

表1. C

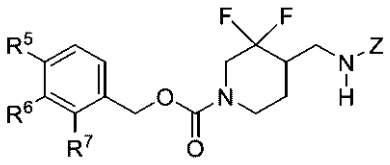


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-16.3 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-16.4 | Z16, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-16.5 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-16.6 | Z16, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-16.7 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-16.8 | Z16, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-16.9 | Z16, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-16.10 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-16.11 | Z16, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-16.12 | Z16, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-16.13 | Z16, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-16.14 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-16.15 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-16.16 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-16.17 | Z16, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-16.18 | Z16, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-16.19 | Z16, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-16.20 | Z16, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-16.21 | Z16, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-16.22 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-16.23 | Z16, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－２０】

表1．C

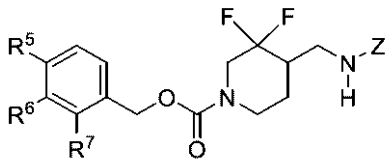


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-16.24 | Z16, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-16.25 | Z16, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-17.1 | Z17 | H | H | H |
| C-17.2 | Z17 | $CH_3$ | H | H |
| C-17.3 | Z17 | Cl | H | H |
| C-17.4 | Z17 | F | H | H |
| C-17.5 | Z17 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-17.6 | Z17 | $CF_2H$ | H | H |
| C-17.7 | Z17 | $CH_2F$ | H | H |
| C-17.8 | Z17 | $CF_3$ | H | H |
| C-17.9 | Z17 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-17.10 | Z17 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-17.11 | Z17 | シクロプロピル | H | H |
| C-17.12 | Z17 | $OCF_3$ | H | H |
| C-17.13 | Z17 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-17.14 | Z17 | Cl | H | F |
| C-17.15 | Z17 | $CH_3$ | H | F |
| C-17.16 | Z17 | $CH_3$ | F | H |
| C-17.17 | Z17 | Cl | F | H |
| C-17.18 | Z17 | F | F | H |
| C-17.19 | Z17 | F | H | F |

【表１Ｃ－２１】

表1．C

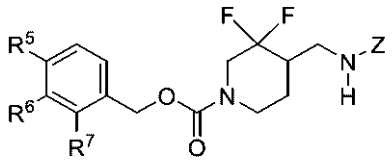


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-17.20 | Z17 | F | H | Cl |
| C-17.21 | Z17 | F | H | $CH_3$ |
| C-17.22 | Z17 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-17.23 | Z17 | $SCH_3$ | H | H |
| C-17.24 | Z17 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-17.25 | Z17 | エチニル | H | H |
| C-18.1 | Z18 | H | H | H |
| C-18.2 | Z18 | $CH_3$ | H | H |
| C-18.3 | Z18 | Cl | H | H |
| C-18.4 | Z18 | F | H | H |
| C-18.5 | Z18 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-18.6 | Z18 | $CF_2H$ | H | H |
| C-18.7 | Z18 | $CH_2F$ | H | H |
| C-18.8 | Z18 | $CF_3$ | H | H |
| C-18.9 | Z18 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-18.10 | Z18 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-18.11 | Z18 | シクロプロピル | H | H |
| C-18.12 | Z18 | $OCF_3$ | H | H |
| C-18.13 | Z18 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-18.14 | Z18 | Cl | H | F |
| C-18.15 | Z18 | $CH_3$ | H | F |

【表１Ｃ－２２】

表1．C

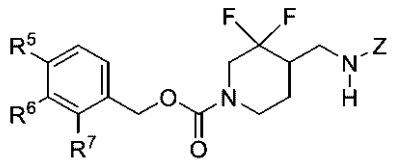


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-18.16 | Z18 | $CH_3$ | F | H |
| C-18.17 | Z18 | Cl | F | H |
| C-18.18 | Z18 | F | F | H |
| C-18.19 | Z18 | F | H | F |
| C-18.20 | Z18 | F | H | Cl |
| C-18.21 | Z18 | F | H | $CH_3$ |
| C-18.22 | Z18 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-18.23 | Z18 | $SCH_3$ | H | H |
| C-18.24 | Z18 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-18.25 | Z18 | エチニル | H | H |
| C-19.1 | Z19 | H | H | H |
| C-19.2 | Z19 | $CH_3$ | H | H |
| C-19.3 | Z19 | Cl | H | H |
| C-19.4 | Z19 | F | H | H |
| C-19.5 | Z19 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-19.6 | Z19 | $CF_2H$ | H | H |
| C-19.7 | Z19 | $CH_2F$ | H | H |
| C-19.8 | Z19 | $CF_3$ | H | H |
| C-19.9 | Z19 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-19.10 | Z19 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-19.11 | Z19 | シクロプロピル | H | H |

【表１Ｃ－２３】

表1．C

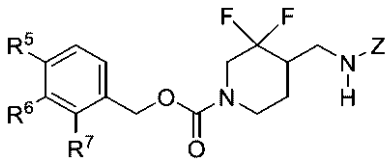


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-19.12 | Z19 | $OCF_3$ | H | H |
| C-19.13 | Z19 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-19.14 | Z19 | Cl | H | F |
| C-19.15 | Z19 | $CH_3$ | H | F |
| C-19.16 | Z19 | $CH_3$ | F | H |
| C-19.17 | Z19 | Cl | F | H |
| C-19.18 | Z19 | F | F | H |
| C-19.19 | Z19 | F | H | F |
| C-19.20 | Z19 | F | H | Cl |
| C-19.21 | Z19 | F | H | $CH_3$ |
| C-19.22 | Z19 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-19.23 | Z19 | $SCH_3$ | H | H |
| C-19.24 | Z19 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-19.25 | Z19 | エチニル | H | H |
| C-19.26 | Z19 | $CH_3$ | H | H |
| C-20.1 | Z20 | H | H | H |
| C-20.2 | Z20 | $CH_3$ | H | H |
| C-20.3 | Z20 | Cl | H | H |
| C-20.4 | Z20 | F | H | H |
| C-20.5 | Z20 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-20.6 | Z20 | $CF_2H$ | H | H |

【表１Ｃ－２４】

表1. C

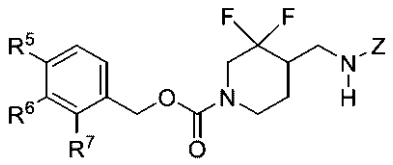


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-20.7 | Z20 | $CH_2F$ | H | H |
| C-20.8 | Z20 | $CF_3$ | H | H |
| C-20.9 | Z20 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-20.10 | Z20 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-20.11 | Z20 | シクロプロピル | H | H |
| C-20.12 | Z20 | $OCF_3$ | H | H |
| C-20.13 | Z20 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-20.14 | Z20 | Cl | H | F |
| C-20.15 | Z20 | $CH_3$ | H | F |
| C-20.16 | Z20 | $CH_3$ | F | H |
| C-20.17 | Z20 | Cl | F | H |
| C-20.18 | Z20 | F | F | H |
| C-20.19 | Z20 | F | H | F |
| C-20.20 | Z20 | F | H | Cl |
| C-20.21 | Z20 | F | H | $CH_3$ |
| C-20.22 | Z20 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-20.23 | Z20 | $SCH_3$ | H | H |
| C-20.24 | Z20 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-20.25 | Z20 | エチニル | H | H |
| C-21.1 | Z21 | H | H | H |
| C-21.2 | Z21 | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－２５】

表1. C

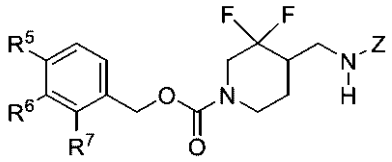


(ラセミ)

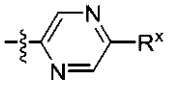
| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-21.3 | Z21 | Cl | H | H |
| C-21.4 | Z21 | F | H | H |
| C-21.5 | Z21 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-21.6 | Z21 | $CF_2H$ | H | H |
| C-21.7 | Z21 | $CH_2F$ | H | H |
| C-21.8 | Z21 | $CF_3$ | H | H |
| C-21.9 | Z21 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-21.10 | Z21 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-21.11 | Z21 | シクロプロピル | H | H |
| C-21.12 | Z21 | $OCF_3$ | H | H |
| C-21.13 | Z21 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-21.14 | Z21 | Cl | H | F |
| C-21.15 | Z21 | $CH_3$ | H | F |
| C-21.16 | Z21 | $CH_3$ | F | H |
| C-21.17 | Z21 | Cl | F | H |
| C-21.18 | Z21 | F | F | H |
| C-21.19 | Z21 | F | H | F |
| C-21.20 | Z21 | F | H | Cl |
| C-21.21 | Z21 | F | H | $CH_3$ |
| C-21.22 | Z21 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-21.23 | Z21 | $SCH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－２６】

表1．C

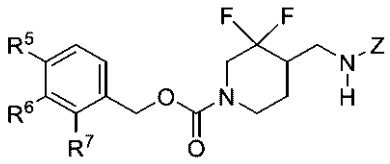


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-21.24 | Z21 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-21.25 | Z21 | エチニル | H | H |
| C-21.26 |  ，$R^x$は$CH_3$である | $CH_3$ | H | H |
| C-22.1 | Z22 | H | H | H |
| C-22.2 | Z22 | $CH_3$ | H | H |
| C-22.3 | Z22 | Cl | H | H |
| C-22.4 | Z22 | F | H | H |
| C-22.5 | Z22 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-22.6 | Z22 | $CF_2H$ | H | H |
| C-22.7 | Z22 | $CH_2F$ | H | H |
| C-22.8 | Z22 | $CF_3$ | H | H |
| C-22.9 | Z22 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-22.10 | Z22 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-22.11 | Z22 | シクロプロピル | H | H |
| C-22.12 | Z22 | $OCF_3$ | H | H |
| C-22.13 | Z22 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-22.14 | Z22 | Cl | H | F |
| C-22.15 | Z22 | $CH_3$ | H | F |
| C-22.16 | Z22 | $CH_3$ | F | H |

【表１Ｃ－２７】

表1. C

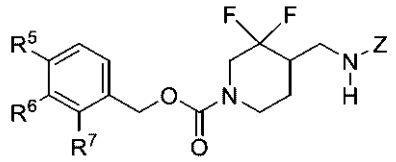


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-22.17 | Z22 | Cl | F | H |
| C-22.18 | Z22 | F | F | H |
| C-22.19 | Z22 | F | H | F |
| C-22.20 | Z22 | F | H | Cl |
| C-22.21 | Z22 | F | H | $CH_3$ |
| C-22.22 | Z22 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-22.23 | Z22 | $SCH_3$ | H | H |
| C-22.24 | Z22 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-22.25 | Z22 | エチニル | H | H |
| C-23.1 | Z23 | H | H | H |
| C-23.2 | Z23 | $CH_3$ | H | H |
| C-23.3 | Z23 | Cl | H | H |
| C-23.4 | Z23 | F | H | H |
| C-23.5 | Z23 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-23.6 | Z23 | $CF_2H$ | H | H |
| C-23.7 | Z23 | $CH_2F$ | H | H |
| C-23.8 | Z23 | $CF_3$ | H | H |
| C-23.9 | Z23 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-23.10 | Z23 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-23.11 | Z23 | シクロプロピル | H | H |
| C-23.12 | Z23 | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｃ－２８】

表1. C

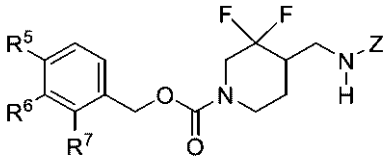



（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-23.13 | Z23 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-23.14 | Z23 | Cl | H | F |
| C-23.15 | Z23 | $CH_3$ | H | F |
| C-23.16 | Z23 | $CH_3$ | F | H |
| C-23.17 | Z23 | Cl | F | H |
| C-23.18 | Z23 | F | F | H |
| C-23.19 | Z23 | F | H | F |
| C-23.20 | Z23 | F | H | Cl |
| C-23.21 | Z23 | F | H | $CH_3$ |
| C-23.22 | Z23 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-23.23 | Z23 | $SCH_3$ | H | H |
| C-23.24 | Z23 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-23.25 | Z23 | エチニル | H | H |
| C-24.1 | Z24 | H | H | H |
| C-24.2 | Z24 | $CH_3$ | H | H |
| C-24.3 | Z24 | Cl | H | H |
| C-24.4 | Z24 | F | H | H |
| C-24.5 | Z24 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-24.6 | Z24 | $CF_2H$ | H | H |
| C-24.7 | Z24 | $CH_2F$ | H | H |
| C-24.8 | Z24 | $CF_3$ | H | H |

【表１Ｃ－２９】

表1．C

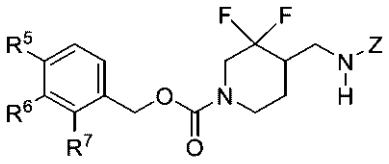


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-24.9 | Z24 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-24.10 | Z24 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-24.11 | Z24 | シクロプロピル | H | H |
| C-24.12 | Z24 | $OCF_3$ | H | H |
| C-24.13 | Z24 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-24.14 | Z24 | Cl | H | F |
| C-24.15 | Z24 | $CH_3$ | H | F |
| C-24.16 | Z24 | $CH_3$ | F | H |
| C-24.17 | Z24 | Cl | F | H |
| C-24.18 | Z24 | F | F | H |
| C-24.19 | Z24 | F | H | F |
| C-24.20 | Z24 | F | H | Cl |
| C-24.21 | Z24 | F | H | $CH_3$ |
| C-24.22 | Z24 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-24.23 | Z24 | $SCH_3$ | H | H |
| C-24.24 | Z24 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-24.25 | Z24 | エチニル | H | H |
| C-25.1 | Z25, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-25.2 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-25.3 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-25.4 | Z25, $R^a$はHである | F | H | H |

【表１Ｃ－３０】

表1．C

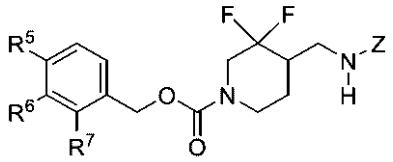


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-25.5 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-25.6 | Z25, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-25.7 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-25.8 | Z25, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-25.9 | Z25, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-25.10 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-25.11 | Z25, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-25.12 | Z25, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-25.13 | Z25, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-25.14 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-25.15 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-25.16 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-25.17 | Z25, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-25.18 | Z25, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-25.19 | Z25, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-25.20 | Z25, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-25.21 | Z25, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-25.22 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-25.23 | Z25, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-25.24 | Z25, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-25.25 | Z25, $R^a$はHである | エチニル | H | H |

【表１Ｃ－３１】

表1．C

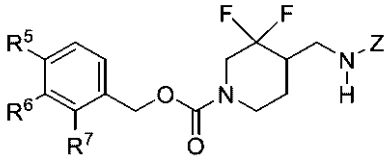


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-26.1 | Z26, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-26.2 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-26.3 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-26.4 | Z26, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-26.5 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-26.6 | Z26, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-26.7 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-26.8 | Z26, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-26.9 | Z26, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-26.10 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-26.11 | Z26, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-26.12 | Z26, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-26.13 | Z26, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-26.14 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-26.15 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-26.16 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-26.17 | Z26, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-26.18 | Z26, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-26.19 | Z26, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-26.20 | Z26, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-26.21 | Z26, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |

【表１Ｃ－３２】

表1. C

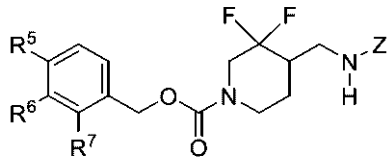


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-26.22 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-26.23 | Z26, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-26.24 | Z26, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-26.25 | Z26, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-27.1 | Z27 | H | H | H |
| C-27.2 | Z27 | $CH_3$ | H | H |
| C-27.3 | Z27 | Cl | H | H |
| C-27.4 | Z27 | F | H | H |
| C-27.5 | Z27 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-27.6 | Z27 | $CF_2H$ | H | H |
| C-27.7 | Z27 | $CH_2F$ | H | H |
| C-27.8 | Z27 | $CF_3$ | H | H |
| C-27.9 | Z27 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-27.10 | Z27 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-27.11 | Z27 | シクロプロピル | H | H |
| C-27.12 | Z27 | $OCF_3$ | H | H |
| C-27.13 | Z27 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-27.14 | Z27 | Cl | H | F |
| C-27.15 | Z27 | $CH_3$ | H | F |
| C-27.16 | Z27 | $CH_3$ | F | H |
| C-27.17 | Z27 | Cl | F | H |

【表１Ｃ－３３】

表1. C

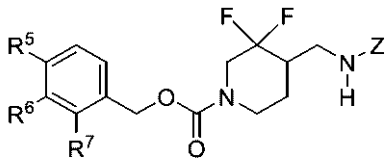


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-27.18 | Z27 | F | F | H |
| C-27.19 | Z27 | F | H | F |
| C-27.20 | Z27 | F | H | Cl |
| C-27.21 | Z27 | F | H | $CH_3$ |
| C-27.22 | Z27 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-27.23 | Z27 | $SCH_3$ | H | H |
| C-27.24 | Z27 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-27.25 | Z27 | エチニル | H | H |
| C-28.1 | Z28 | H | H | H |
| C-28.2 | Z28 | $CH_3$ | H | H |
| C-28.3 | Z28 | Cl | H | H |
| C-28.4 | Z28 | F | H | H |
| C-28.5 | Z28 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-28.6 | Z28 | $CF_2H$ | H | H |
| C-28.7 | Z28 | $CH_2F$ | H | H |
| C-28.8 | Z28 | $CF_3$ | H | H |
| C-28.9 | Z28 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-28.10 | Z28 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-28.11 | Z28 | シクロプロピル | H | H |
| C-28.12 | Z28 | $OCF_3$ | H | H |
| C-28.13 | Z28 | $OCF_2H$ | H | H |

【表１Ｃ－３４】

表1．C

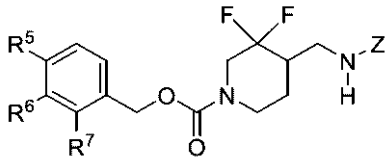


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-28.14 | Z28 | Cl | H | F |
| C-28.15 | Z28 | $CH_3$ | H | F |
| C-28.16 | Z28 | $CH_3$ | F | H |
| C-28.17 | Z28 | Cl | F | H |
| C-28.18 | Z28 | F | F | H |
| C-28.19 | Z28 | F | H | F |
| C-28.20 | Z28 | F | H | Cl |
| C-28.21 | Z28 | F | H | $CH_3$ |
| C-28.22 | Z28 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-28.23 | Z28 | $SCH_3$ | H | H |
| C-28.24 | Z28 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-28.25 | Z28 | エチニル | H | H |
| C-29.1 | Z29 | H | H | H |
| C-29.2 | Z29 | $CH_3$ | H | H |
| C-29.3 | Z29 | Cl | H | H |
| C-29.4 | Z29 | F | H | H |
| C-29.5 | Z29 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-29.6 | Z29 | $CF_2H$ | H | H |
| C-29.7 | Z29 | $CH_2F$ | H | H |
| C-29.8 | Z29 | $CF_3$ | H | H |
| C-29.9 | Z29 | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－３５】

表1. C

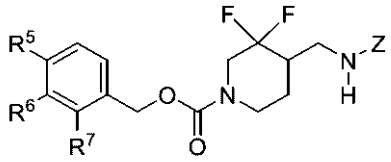


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-29.10 | Z29 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-29.11 | Z29 | シクロプロピル | H | H |
| C-29.12 | Z29 | $OCF_3$ | H | H |
| C-29.13 | Z29 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-29.14 | Z29 | Cl | H | F |
| C-29.15 | Z29 | $CH_3$ | H | F |
| C-29.16 | Z29 | $CH_3$ | F | H |
| C-29.17 | Z29 | Cl | F | H |
| C-29.18 | Z29 | F | F | H |
| C-29.19 | Z29 | F | H | F |
| C-29.20 | Z29 | F | H | Cl |
| C-29.21 | Z29 | F | H | $CH_3$ |
| C-29.22 | Z29 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-29.23 | Z29 | $SCH_3$ | H | H |
| C-29.24 | Z29 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-29.25 | Z29 | エチニル | H | H |
| C-30.1 | Z30 | H | H | H |
| C-30.2 | Z30 | $CH_3$ | H | H |
| C-30.3 | Z30 | Cl | H | H |
| C-30.4 | Z30 | F | H | H |
| C-30.5 | Z30 | $CH_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－３６】

表1．C

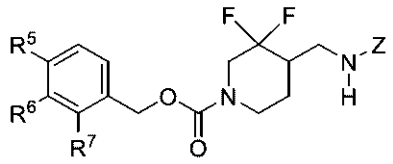


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-30.6 | Z30 | $CF_2H$ | H | H |
| C-30.7 | Z30 | $CH_2F$ | H | H |
| C-30.8 | Z30 | $CF_3$ | H | H |
| C-30.9 | Z30 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-30.10 | Z30 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-30.11 | Z30 | シクロプロピル | H | H |
| C-30.12 | Z30 | $OCF_3$ | H | H |
| C-30.13 | Z30 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-30.14 | Z30 | Cl | H | F |
| C-30.15 | Z30 | $CH_3$ | H | F |
| C-30.16 | Z30 | $CH_3$ | F | H |
| C-30.17 | Z30 | Cl | F | H |
| C-30.18 | Z30 | F | F | H |
| C-30.19 | Z30 | F | H | F |
| C-30.20 | Z30 | F | H | Cl |
| C-30.21 | Z30 | F | H | $CH_3$ |
| C-30.22 | Z30 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-30.23 | Z30 | $SCH_3$ | H | H |
| C-30.24 | Z30 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-30.25 | Z30 | エチニル | H | H |
| C-31.1 | Z31 | H | H | H |

【表１Ｃ－３７】

表1. C

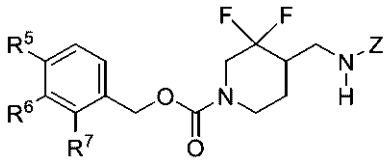


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-31.2 | Z31 | $CH_3$ | H | H |
| C-31.3 | Z31 | Cl | H | H |
| C-31.4 | Z31 | F | H | H |
| C-31.5 | Z31 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-31.6 | Z31 | $CF_2H$ | H | H |
| C-31.7 | Z31 | $CH_2F$ | H | H |
| C-31.8 | Z31 | $CF_3$ | H | H |
| C-31.9 | Z31 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-31.10 | Z31 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-31.11 | Z31 | シクロプロピル | H | H |
| C-31.12 | Z31 | $OCF_3$ | H | H |
| C-31.13 | Z31 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-31.14 | Z31 | Cl | H | F |
| C-31.15 | Z31 | $CH_3$ | H | F |
| C-31.16 | Z31 | $CH_3$ | F | H |
| C-31.17 | Z31 | Cl | F | H |
| C-31.18 | Z31 | F | F | H |
| C-31.19 | Z31 | F | H | F |
| C-31.20 | Z31 | F | H | Cl |
| C-31.21 | Z31 | F | H | $CH_3$ |
| C-31.22 | Z31 | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｃ－３８】

表1. C

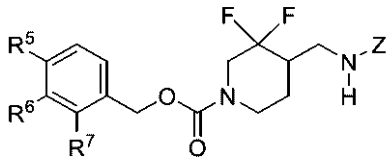


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-31.23 | Z31 | $SCH_3$ | H | H |
| C-31.24 | Z31 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-31.25 | Z31 | エチニル | H | H |
| C-32.1 | Z32 | H | H | H |
| C-32.2 | Z32 | $CH_3$ | H | H |
| C-32.3 | Z32 | Cl | H | H |
| C-32.4 | Z32 | F | H | H |
| C-32.5 | Z32 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-32.6 | Z32 | $CF_2H$ | H | H |
| C-32.7 | Z32 | $CH_2F$ | H | H |
| C-32.8 | Z32 | $CF_3$ | H | H |
| C-32.9 | Z32 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-32.10 | Z32 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-32.11 | Z32 | シクロプロピル | H | H |
| C-32.12 | Z32 | $OCF_3$ | H | H |
| C-32.13 | Z32 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-32.14 | Z32 | Cl | H | F |
| C-32.15 | Z32 | $CH_3$ | H | F |
| C-32.16 | Z32 | $CH_3$ | F | H |
| C-32.17 | Z32 | Cl | F | H |
| C-32.18 | Z32 | F | F | H |

【表１Ｃ－３９】

表1．C

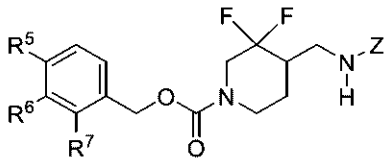


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-32.19 | Z32 | F | H | F |
| C-32.20 | Z32 | F | H | Cl |
| C-32.21 | Z32 | F | H | $CH_3$ |
| C-32.22 | Z32 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-32.23 | Z32 | $SCH_3$ | H | H |
| C-32.24 | Z32 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-32.25 | Z32 | エチニル | H | H |
| C-33.1 | Z33 | H | H | H |
| C-33.2 | Z33 | $CH_3$ | H | H |
| C-33.3 | Z33 | Cl | H | H |
| C-33.4 | Z33 | F | H | H |
| C-33.5 | Z33 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-33.6 | Z33 | $CF_2H$ | H | H |
| C-33.7 | Z33 | $CH_2F$ | H | H |
| C-33.8 | Z33 | $CF_3$ | H | H |
| C-33.9 | Z33 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-33.10 | Z33 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-33.11 | Z33 | シクロプロピル | H | H |
| C-33.12 | Z33 | $OCF_3$ | H | H |
| C-33.13 | Z33 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-33.14 | Z33 | Cl | H | F |

【表１Ｃ－４０】

表1．C

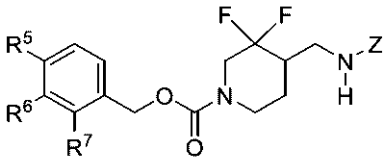


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-33.15 | Z33 | $CH_3$ | H | F |
| C-33.16 | Z33 | $CH_3$ | F | H |
| C-33.17 | Z33 | Cl | F | H |
| C-33.18 | Z33 | F | F | H |
| C-33.19 | Z33 | F | H | F |
| C-33.20 | Z33 | F | H | Cl |
| C-33.21 | Z33 | F | H | $CH_3$ |
| C-33.22 | Z33 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-33.23 | Z33 | $SCH_3$ | H | H |
| C-33.24 | Z33 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-33.25 | Z33 | エチニル | H | H |
| C-34.1 | Z34 | H | H | H |
| C-34.2 | Z34 | $CH_3$ | H | H |
| C-34.3 | Z34 | Cl | H | H |
| C-34.4 | Z34 | F | H | H |
| C-34.5 | Z34 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-34.6 | Z34 | $CF_2H$ | H | H |
| C-34.7 | Z34 | $CH_2F$ | H | H |
| C-34.8 | Z34 | $CF_3$ | H | H |
| C-34.9 | Z34 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-34.10 | Z34 | $CH_2CF_3$ | H | H |

【表１Ｃ－４１】

表1．C

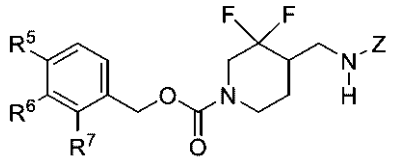


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-34.11 | Z34 | シクロプロピル | H | H |
| C-34.12 | Z34 | $OCF_3$ | H | H |
| C-34.13 | Z34 | $OCF_2H$ | H | H |
| C-34.14 | Z34 | Cl | H | F |
| C-34.15 | Z34 | $CH_3$ | H | F |
| C-34.16 | Z34 | $CH_3$ | F | H |
| C-34.17 | Z34 | Cl | F | H |
| C-34.18 | Z34 | F | F | H |
| C-34.19 | Z34 | F | H | F |
| C-34.20 | Z34 | F | H | Cl |
| C-34.21 | Z34 | F | H | $CH_3$ |
| C-34.22 | Z34 | Cl | H | $CH_3$ |
| C-34.23 | Z34 | $SCH_3$ | H | H |
| C-34.24 | Z34 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-34.25 | Z34 | エチニル | H | H |
| C-35.1 | Z35, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-35.2 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| C-35.3 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-35.4 | Z35, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-35.5 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-35.6 | Z35, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |

【表１Ｃ－４２】

表1．C

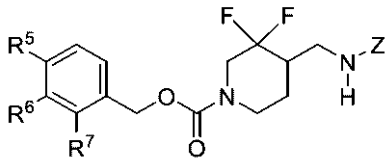


（ラセミ）

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-35.7 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-35.8 | Z35, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-35.9 | Z35, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-35.10 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-35.11 | Z35, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-35.12 | Z35, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-35.13 | Z35, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-35.14 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-35.15 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-35.16 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-35.17 | Z35, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-35.18 | Z35, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-35.19 | Z35, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-35.20 | Z35, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-35.21 | Z35, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-35.22 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-35.23 | Z35, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| C-35.24 | Z35, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-35.25 | Z35, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| C-36.1 | Z36, $R^a$はHである | H | H | H |
| C-36.2 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－４３】

表1. C

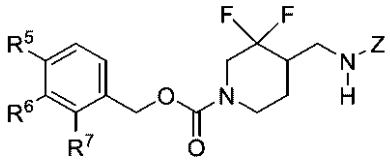


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-36.3 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| C-36.4 | Z36, $R^a$はHである | F | H | H |
| C-36.5 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| C-36.6 | Z36, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| C-36.7 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| C-36.8 | Z36, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| C-36.9 | Z36, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| C-36.10 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| C-36.11 | Z36, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| C-36.12 | Z36, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| C-36.13 | Z36, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| C-36.14 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| C-36.15 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| C-36.16 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| C-36.17 | Z36, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| C-36.18 | Z36, $R^a$はHである | F | F | H |
| C-36.19 | Z36, $R^a$はHである | F | H | F |
| C-36.20 | Z36, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| C-36.21 | Z36, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| C-36.22 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| C-36.23 | Z36, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |

【表１Ｃ－４４】

表1. C

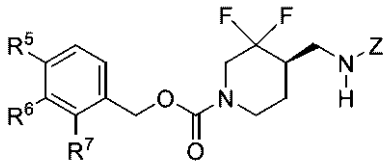


(ラセミ)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| C-36.24 | Z36, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| C-36.25 | Z36, $R^a$はHである | エチニル | H | H |

【表１Ｅ１－１】

表1. E1

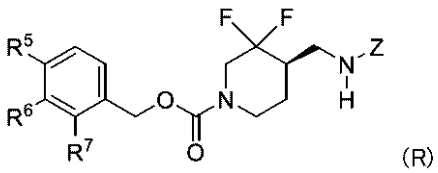


(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-1.1 | Z1 | H | H | H |
| E1-1.2 | Z1 | $CH_3$ | H | H |
| E1-1.3 | Z1 | Cl | H | H |
| E1-1.4 | Z1 | F | H | H |
| E1-1.5 | Z1 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-1.6 | Z1 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-1.7 | Z1 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-1.8 | Z1 | $CF_3$ | H | H |
| E1-1.9 | Z1 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-1.10 | Z1 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-1.11 | Z1 | シクロプロピル | H | H |
| E1-1.12 | Z1 | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－２】

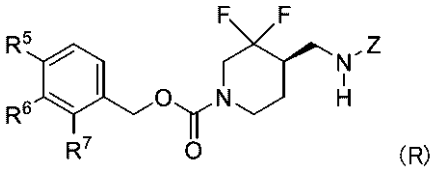
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-1.13 | Z1 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-1.14 | Z1 | Cl | H | F |
| E1-1.15 | Z1 | $CH_3$ | H | F |
| E1-1.16 | Z1 | $CH_3$ | F | H |
| E1-1.17 | Z1 | Cl | F | H |
| E1-1.18 | Z1 | F | F | H |
| E1-1.19 | Z1 | F | H | F |
| E1-1.20 | Z1 | F | H | Cl |
| E1-1.21 | Z1 | F | H | $CH_3$ |
| E1-1.22 | Z1 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-1.23 | Z1 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-1.24 | Z1 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-1.25 | Z1 | エチニル | H | H |
| E1-2.1 | Z2 | H | H | H |
| E1-2.2 | Z2 | $CH_3$ | H | H |
| E1-2.3 | Z2 | Cl | H | H |
| E1-2.4 | Z2 | F | H | H |
| E1-2.5 | Z2 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-2.6 | Z2 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-2.7 | Z2 | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ１－３】

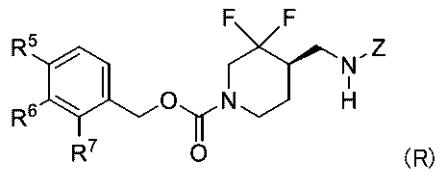
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-2.8 | Z2 | $CF_3$ | H | H |
| E1-2.9 | Z2 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-2.10 | Z2 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-2.11 | Z2 | シクロプロピル | H | H |
| E1-2.12 | Z2 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-2.13 | Z2 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-2.14 | Z2 | Cl | H | F |
| E1-2.15 | Z2 | $CH_3$ | H | F |
| E1-2.16 | Z2 | $CH_3$ | F | H |
| E1-2.17 | Z2 | Cl | F | H |
| E1-2.18 | Z2 | F | F | H |
| E1-2.19 | Z2 | F | H | F |
| E1-2.20 | Z2 | F | H | Cl |
| E1-2.21 | Z2 | F | H | $CH_3$ |
| E1-2.22 | Z2 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-2.23 | Z2 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-2.24 | Z2 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-2.25 | Z2 | エチニル | H | H |
| E1-3.1 | Z3 | H | H | H |
| E1-3.2 | Z3 | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－４】

表1. E1

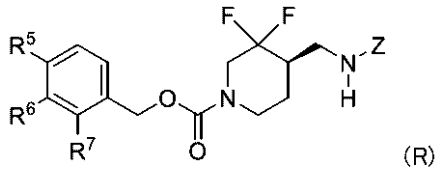


(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-3.3 | Z3 | Cl | H | H |
| E1-3.4 | Z3 | F | H | H |
| E1-3.5 | Z3 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-3.6 | Z3 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-3.7 | Z3 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-3.8 | Z3 | $CF_3$ | H | H |
| E1-3.9 | Z3 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-3.10 | Z3 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-3.11 | Z3 | シクロプロピル | H | H |
| E1-3.12 | Z3 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-3.13 | Z3 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-3.14 | Z3 | Cl | H | F |
| E1-3.15 | Z3 | $CH_3$ | H | F |
| E1-3.16 | Z3 | $CH_3$ | F | H |
| E1-3.17 | Z3 | Cl | F | H |
| E1-3.18 | Z3 | F | F | H |
| E1-3.19 | Z3 | F | H | F |
| E1-3.20 | Z3 | F | H | Cl |
| E1-3.21 | Z3 | F | H | $CH_3$ |
| E1-3.22 | Z3 | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ１－５】

表1. E1

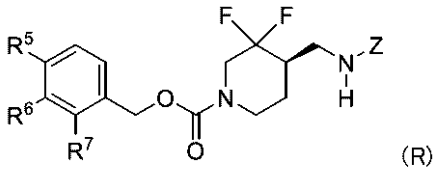



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-3.23 | Z3 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-3.24 | Z3 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-3.25 | Z3 | エチニル | H | H |
| E1-4.1 | Z4 | H | H | H |
| E1-4.2 | Z4 | $CH_3$ | H | H |
| E1-4.3 | Z4 | Cl | H | H |
| E1-4.4 | Z4 | F | H | H |
| E1-4.5 | Z4 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-4.6 | Z4 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-4.7 | Z4 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-4.8 | Z4 | $CF_3$ | H | H |
| E1-4.9 | Z4 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-4.10 | Z4 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-4.11 | Z4 | シクロプロピル | H | H |
| E1-4.12 | Z4 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-4.13 | Z4 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-4.14 | Z4 | Cl | H | F |
| E1-4.15 | Z4 | $CH_3$ | H | F |
| E1-4.16 | Z4 | $CH_3$ | F | H |
| E1-4.17 | Z4 | Cl | F | H |

【表１Ｅ１－６】

表1. E1

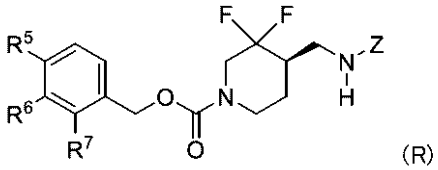



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-4.18 | Z4 | F | F | H |
| E1-4.19 | Z4 | F | H | F |
| E1-4.20 | Z4 | F | H | Cl |
| E1-4.21 | Z4 | F | H | $CH_3$ |
| E1-4.22 | Z4 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-4.23 | Z4 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-4.24 | Z4 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-4.25 | Z4 | エチニル | H | H |
| E1-5.1 | Z5 | H | H | H |
| E1-5.2 | Z5 | $CH_3$ | H | H |
| E1-5.3 | Z5 | Cl | H | H |
| E1-5.4 | Z5 | F | H | H |
| E1-5.5 | Z5 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-5.6 | Z5 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-5.7 | Z5 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-5.8 | Z5 | $CF_3$ | H | H |
| E1-5.9 | Z5 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-5.10 | Z5 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-5.11 | Z5 | シクロプロピル | H | H |
| E1-5.12 | Z5 | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－７】

表1. E1

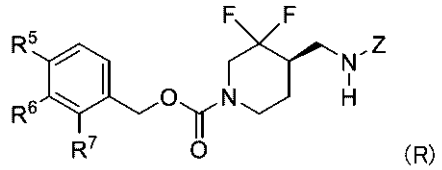



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-5.13 | Z5 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-5.14 | Z5 | Cl | H | F |
| E1-5.15 | Z5 | $CH_3$ | H | F |
| E1-5.16 | Z5 | $CH_3$ | F | H |
| E1-5.17 | Z5 | Cl | F | H |
| E1-5.18 | Z5 | F | F | H |
| E1-5.19 | Z5 | F | H | F |
| E1-5.20 | Z5 | F | H | Cl |
| E1-5.21 | Z5 | F | H | $CH_3$ |
| E1-5.22 | Z5 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-5.23 | Z5 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-5.24 | Z5 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-5.25 | Z5 | エチニル | H | H |
| E1-6.1 | Z6, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-6.2 | Z6, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-6.3 | Z6, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-6.4 | Z6, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-6.5 | Z6, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-6.6 | Z6, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-6.7 | Z6, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ１－８】

表1．E1

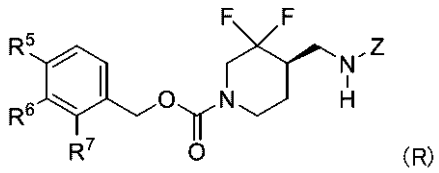



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-6.8 | Z6, RaはHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-6.9 | Z6, RaはHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-6.10 | Z6, RaはHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-6.11 | Z6, RaはHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-6.12 | Z6, RaはHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-6.13 | Z6, RaはHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-6.14 | Z6, RaはHである | Cl | H | F |
| E1-6.15 | Z6, RaはHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-6.16 | Z6, RaはHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-6.17 | Z6, RaはHである | Cl | F | H |
| E1-6.18 | Z6, RaはHである | F | F | H |
| E1-6.19 | Z6, RaはHである | F | H | F |
| E1-6.20 | Z6, RaはHである | F | H | Cl |
| E1-6.21 | Z6, RaはHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-6.22 | Z6, RaはHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-6.23 | Z6, RaはHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-6.24 | Z6, RaはHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-6.25 | Z6, RaはHである | エチニル | H | H |
| E1-7.1 | Z7, RaはHである | H | H | H |
| E1-7.2 | Z7, RaはHである | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－９】

表1. E1

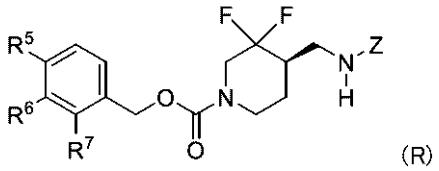



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-7.3 | Z7, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-7.4 | Z7, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-7.5 | Z7, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-7.6 | Z7, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-7.7 | Z7, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-7.8 | Z7, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-7.9 | Z7, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-7.10 | Z7, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-7.11 | Z7, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-7.12 | Z7, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-7.13 | Z7, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-7.14 | Z7, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-7.15 | Z7, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-7.16 | Z7, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-7.17 | Z7, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-7.18 | Z7, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-7.19 | Z7, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-7.20 | Z7, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-7.21 | Z7, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-7.22 | Z7, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ１－１０】

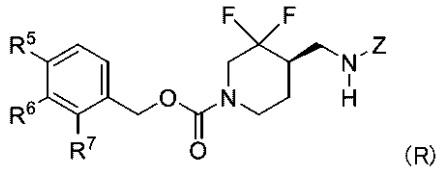
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-7.23 | Z7, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-7.24 | Z7, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-7.25 | Z7, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-8.1 | Z8, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-8.2 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-8.3 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-8.4 | Z8, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-8.5 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-8.6 | Z8, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-8.7 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-8.8 | Z8, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-8.9 | Z8, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-8.10 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-8.11 | Z8, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-8.12 | Z8, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-8.13 | Z8, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-8.14 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-8.15 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-8.16 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-8.17 | Z8, $R^a$はHである | Cl | F | H |

【表１Ｅ１－１１】

表1. E1

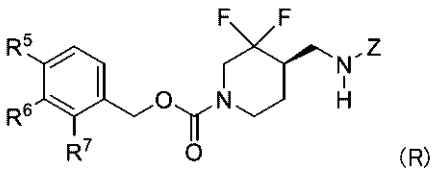



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-8.18 | Z8, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-8.19 | Z8, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-8.20 | Z8, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-8.21 | Z8, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-8.22 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-8.23 | Z8, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-8.24 | Z8, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-8.25 | Z8, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-9.1 | Z9 | H | H | H |
| E1-9.2 | Z9 | $CH_3$ | H | H |
| E1-9.3 | Z9 | Cl | H | H |
| E1-9.4 | Z9 | F | H | H |
| E1-9.5 | Z9 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-9.6 | Z9 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-9.7 | Z9 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-9.8 | Z9 | $CF_3$ | H | H |
| E1-9.9 | Z9 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-9.10 | Z9 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-9.11 | Z9 | シクロプロピル | H | H |
| E1-9.12 | Z9 | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－１２】

表1. E1

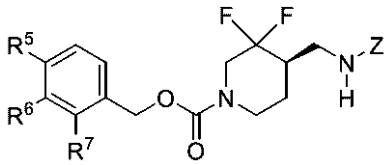



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-9.13 | Z9 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-9.14 | Z9 | Cl | H | F |
| E1-9.15 | Z9 | $CH_3$ | H | F |
| E1-9.16 | Z9 | $CH_3$ | F | H |
| E1-9.17 | Z9 | Cl | F | H |
| E1-9.18 | Z9 | F | F | H |
| E1-9.19 | Z9 | F | H | F |
| E1-9.20 | Z9 | F | H | Cl |
| E1-9.21 | Z9 | F | H | $CH_3$ |
| E1-9.22 | Z9 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-9.23 | Z9 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-9.24 | Z9 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-9.25 | Z9 | エチニル | H | H |
| E1-10.1 | Z10 | H | H | H |
| E1-10.2 | Z10 | $CH_3$ | H | H |
| E1-10.3 | Z10 | Cl | H | H |
| E1-10.4 | Z10 | F | H | H |
| E1-10.5 | Z10 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-10.6 | Z10 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-10.7 | Z10 | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ１－１３】

表1. E1

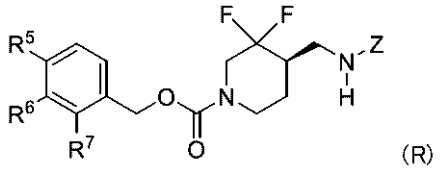



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-10.8 | Z10 | $CF_3$ | H | H |
| E1-10.9 | Z10 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-10.10 | Z10 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-10.11 | Z10 | シクロプロピル | H | H |
| E1-10.12 | Z10 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-10.13 | Z10 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-10.14 | Z10 | Cl | H | F |
| E1-10.15 | Z10 | $CH_3$ | H | F |
| E1-10.16 | Z10 | $CH_3$ | F | H |
| E1-10.17 | Z10 | Cl | F | H |
| E1-10.18 | Z10 | F | F | H |
| E1-10.19 | Z10 | F | H | F |
| E1-10.20 | Z10 | F | H | Cl |
| E1-10.21 | Z10 | F | H | $CH_3$ |
| E1-10.22 | Z10 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-10.23 | Z10 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-10.24 | Z10 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-10.25 | Z10 | エチニル | H | H |
| E1-11.1 | Z11, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-11.2 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－１４】

表1. E1

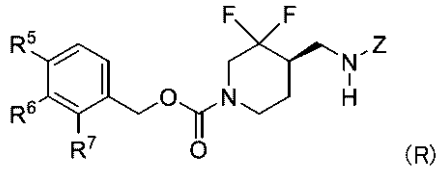



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-11.3 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-11.4 | Z11, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-11.5 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-11.6 | Z11, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-11.7 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-11.8 | Z11, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-11.9 | Z11, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-11.10 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-11.11 | Z11, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-11.12 | Z11, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-11.13 | Z11, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-11.14 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-11.15 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-11.16 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-11.17 | Z11, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-11.18 | Z11, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-11.19 | Z11, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-11.20 | Z11, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-11.21 | Z11, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-11.22 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ１－１５】

表1. E1

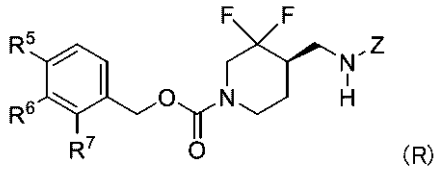



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-11.23 | Z11, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-11.24 | Z11, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-11.25 | Z11, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-12.1 | Z12 | H | H | H |
| E1-12.2 | Z12 | $CH_3$ | H | H |
| E1-12.3 | Z12 | Cl | H | H |
| E1-12.4 | Z12 | F | H | H |
| E1-12.5 | Z12 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-12.6 | Z12 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-12.7 | Z12 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-12.8 | Z12 | $CF_3$ | H | H |
| E1-12.9 | Z12 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-12.10 | Z12 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-12.11 | Z12 | シクロプロピル | H | H |
| E1-12.12 | Z12 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-12.13 | Z12 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-12.14 | Z12 | Cl | H | F |
| E1-12.15 | Z12 | $CH_3$ | H | F |
| E1-12.16 | Z12 | $CH_3$ | F | H |
| E1-12.17 | Z12 | Cl | F | H |

【表１Ｅ１－１６】

表1. E1

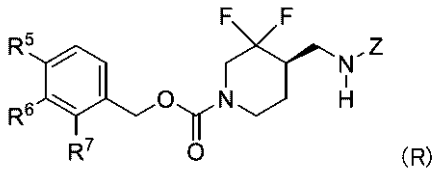



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-12.18 | Z12 | F | F | H |
| E1-12.19 | Z12 | F | H | F |
| E1-12.20 | Z12 | F | H | Cl |
| E1-12.21 | Z12 | F | H | $CH_3$ |
| E1-12.22 | Z12 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-12.23 | Z12 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-12.24 | Z12 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-12.25 | Z12 | エチニル | H | H |
| E1-13.1 | Z13, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-13.2 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-13.3 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-13.4 | Z13, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-13.5 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-13.6 | Z13, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-13.7 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-13.8 | Z13, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-13.9 | Z13, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-13.10 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-13.11 | Z13, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-13.12 | Z13, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－１７】

表1. E1

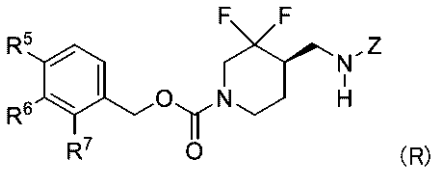



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-13.13 | Z13, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-13.14 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-13.15 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-13.16 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-13.17 | Z13, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-13.18 | Z13, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-13.19 | Z13, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-13.20 | Z13, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-13.21 | Z13, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-13.22 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-13.23 | Z13, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-13.24 | Z13, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-13.25 | Z13, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-14.1 | Z14, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-14.2 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-14.3 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-14.4 | Z14, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-14.5 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-14.6 | Z14, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-14.7 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ１－１８】

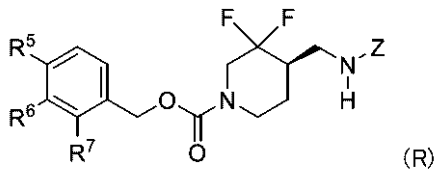
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-14.8 | Z14, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-14.9 | Z14, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-14.10 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-14.11 | Z14, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-14.12 | Z14, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-14.13 | Z14, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-14.14 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-14.15 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-14.16 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-14.17 | Z14, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-14.18 | Z14, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-14.19 | Z14, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-14.20 | Z14, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-14.21 | Z14, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-14.22 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-14.23 | Z14, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-14.24 | Z14, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-14.25 | Z14, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-15.1 | Z15, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-15.2 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－１９】

表1. E1

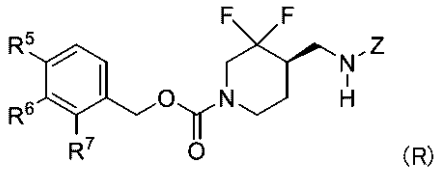



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-15.3 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-15.4 | Z15, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-15.5 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-15.6 | Z15, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-15.7 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-15.8 | Z15, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-15.9 | Z15, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-15.10 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-15.11 | Z15, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-15.12 | Z15, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-15.13 | Z15, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-15.14 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-15.15 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-15.16 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-15.17 | Z15, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-15.18 | Z15, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-15.19 | Z15, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-15.20 | Z15, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-15.21 | Z15, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-15.22 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ１－２０】

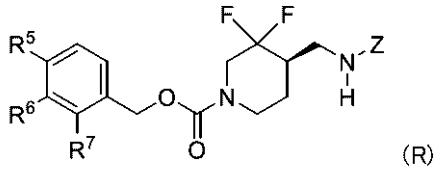
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-15.23 | Z15, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-15.24 | Z15, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-15.25 | Z15, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-16.1 | Z16, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-16.2 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-16.3 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-16.4 | Z16, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-16.5 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-16.6 | Z16, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-16.7 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-16.8 | Z16, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-16.9 | Z16, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-16.10 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-16.11 | Z16, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-16.12 | Z16, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-16.13 | Z16, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-16.14 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-16.15 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-16.16 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-16.17 | Z16, $R^a$はHである | Cl | F | H |

【表１Ｅ１－２１】

表1. E1

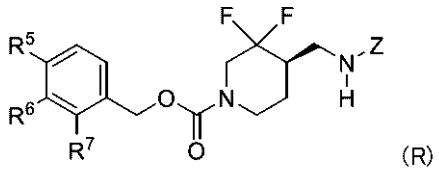



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-16.18 | Z16, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-16.19 | Z16, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-16.20 | Z16, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-16.21 | Z16, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-16.22 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-16.23 | Z16, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-16.24 | Z16, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-16.25 | Z16, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-17.1 | Z17 | H | H | H |
| E1-17.2 | Z17 | $CH_3$ | H | H |
| E1-17.3 | Z17 | Cl | H | H |
| E1-17.4 | Z17 | F | H | H |
| E1-17.5 | Z17 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-17.6 | Z17 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-17.7 | Z17 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-17.8 | Z17 | $CF_3$ | H | H |
| E1-17.9 | Z17 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-17.10 | Z17 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-17.11 | Z17 | シクロプロピル | H | H |
| E1-17.12 | Z17 | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－２２】

表1. E1

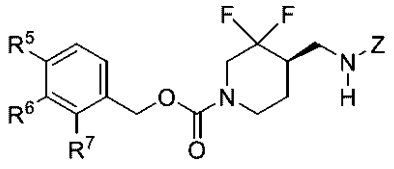



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-17.13 | Z17 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-17.14 | Z17 | Cl | H | F |
| E1-17.15 | Z17 | $CH_3$ | H | F |
| E1-17.16 | Z17 | $CH_3$ | F | H |
| E1-17.17 | Z17 | Cl | F | H |
| E1-17.18 | Z17 | F | F | H |
| E1-17.19 | Z17 | F | H | F |
| E1-17.20 | Z17 | F | H | Cl |
| E1-17.21 | Z17 | F | H | $CH_3$ |
| E1-17.22 | Z17 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-17.23 | Z17 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-17.24 | Z17 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-17.25 | Z17 | エチニル | H | H |
| E1-18.1 | Z18 | H | H | H |
| E1-18.2 | Z18 | $CH_3$ | H | H |
| E1-18.3 | Z18 | Cl | H | H |
| E1-18.4 | Z18 | F | H | H |
| E1-18.5 | Z18 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-18.6 | Z18 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-18.7 | Z18 | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ１－２３】

表1. E1

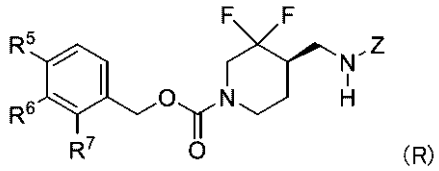



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-18.8 | Z18 | $CF_3$ | H | H |
| E1-18.9 | Z18 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-18.10 | Z18 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-18.11 | Z18 | シクロプロピル | H | H |
| E1-18.12 | Z18 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-18.13 | Z18 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-18.14 | Z18 | Cl | H | F |
| E1-18.15 | Z18 | $CH_3$ | H | F |
| E1-18.16 | Z18 | $CH_3$ | F | H |
| E1-18.17 | Z18 | Cl | F | H |
| E1-18.18 | Z18 | F | F | H |
| E1-18.19 | Z18 | F | H | F |
| E1-18.20 | Z18 | F | H | Cl |
| E1-18.21 | Z18 | F | H | $CH_3$ |
| E1-18.22 | Z18 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-18.23 | Z18 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-18.24 | Z18 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-18.25 | Z18 | エチニル | H | H |
| E1-19.1 | Z19 | H | H | H |
| E1-19.2 | Z19 | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－２４】

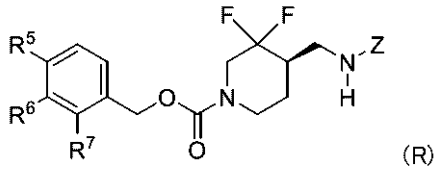
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-19.3 | Z19 | Cl | H | H |
| E1-19.4 | Z19 | F | H | H |
| E1-19.5 | Z19 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-19.6 | Z19 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-19.7 | Z19 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-19.8 | Z19 | $CF_3$ | H | H |
| E1-19.9 | Z19 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-19.10 | Z19 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-19.11 | Z19 | シクロプロピル | H | H |
| E1-19.12 | Z19 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-19.13 | Z19 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-19.14 | Z19 | Cl | H | F |
| E1-19.15 | Z19 | $CH_3$ | H | F |
| E1-19.16 | Z19 | $CH_3$ | F | H |
| E1-19.17 | Z19 | Cl | F | H |
| E1-19.18 | Z19 | F | F | H |
| E1-19.19 | Z19 | F | H | F |
| E1-19.20 | Z19 | F | H | Cl |
| E1-19.21 | Z19 | F | H | $CH_3$ |
| E1-19.22 | Z19 | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ１－２５】

表1. E1

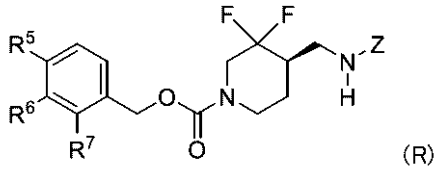



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-19.23 | Z19 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-19.24 | Z19 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-19.25 | Z19 | エチニル | H | H |
| E1-19.26 | Z19 | $CH_3$ | H | H |
| E1-20.1 | Z20 | H | H | H |
| E1-20.2 | Z20 | $CH_3$ | H | H |
| E1-20.3 | Z20 | Cl | H | H |
| E1-20.4 | Z20 | F | H | H |
| E1-20.5 | Z20 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-20.6 | Z20 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-20.7 | Z20 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-20.8 | Z20 | $CF_3$ | H | H |
| E1-20.9 | Z20 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-20.10 | Z20 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-20.11 | Z20 | シクロプロピル | H | H |
| E1-20.12 | Z20 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-20.13 | Z20 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-20.14 | Z20 | Cl | H | F |
| E1-20.15 | Z20 | $CH_3$ | H | F |
| E1-20.16 | Z20 | $CH_3$ | F | H |

【表１Ｅ１－２６】

表1. E1

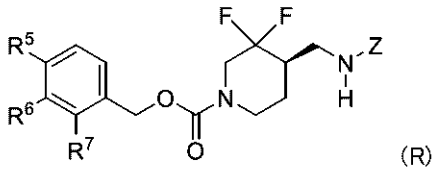



(R)

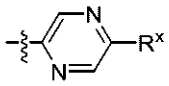
| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-20.17 | Z20 | Cl | F | H |
| E1-20.18 | Z20 | F | F | H |
| E1-20.19 | Z20 | F | H | F |
| E1-20.20 | Z20 | F | H | Cl |
| E1-20.21 | Z20 | F | H | $CH_3$ |
| E1-20.22 | Z20 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-20.23 | Z20 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-20.24 | Z20 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-20.25 | Z20 | エチニル | H | H |
| E1-21.1 | Z21 | H | H | H |
| E1-21.2 | Z21 | $CH_3$ | H | H |
| E1-21.3 | Z21 | Cl | H | H |
| E1-21.4 | Z21 | F | H | H |
| E1-21.5 | Z21 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-21.6 | Z21 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-21.7 | Z21 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-21.8 | Z21 | $CF_3$ | H | H |
| E1-21.9 | Z21 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-21.10 | Z21 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-21.11 | Z21 | シクロプロピル | H | H |

【表１Ｅ１－２７】

表1. E1

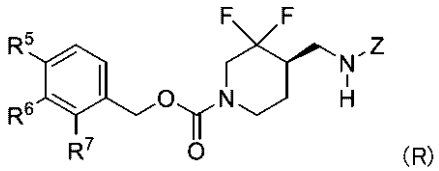


(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-21.12 | Z21 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-21.13 | Z21 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-21.14 | Z21 | Cl | H | F |
| E1-21.15 | Z21 | $CH_3$ | H | F |
| E1-21.16 | Z21 | $CH_3$ | F | H |
| E1-21.17 | Z21 | Cl | F | H |
| E1-21.18 | Z21 | F | F | H |
| E1-21.19 | Z21 | F | H | F |
| E1-21.20 | Z21 | F | H | Cl |
| E1-21.21 | Z21 | F | H | $CH_3$ |
| E1-21.22 | Z21 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-21.23 | Z21 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-21.24 | Z21 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-21.25 | Z21 | エチニル | H | H |
| E1-21.26 |  , $R^x$は$CH_3$である | $CH_3$ | H | H |
| E1-22.1 | Z22 | H | H | H |
| E1-22.2 | Z22 | $CH_3$ | H | H |
| E1-22.3 | Z22 | Cl | H | H |
| E1-22.4 | Z22 | F | H | H |

【表１Ｅ１－２８】

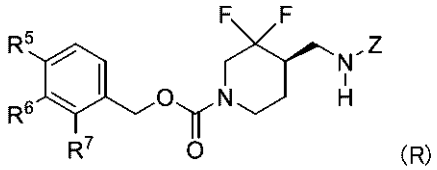
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-22.5 | Z22 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-22.6 | Z22 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-22.7 | Z22 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-22.8 | Z22 | $CF_3$ | H | H |
| E1-22.9 | Z22 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-22.10 | Z22 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-22.11 | Z22 | シクロプロピル | H | H |
| E1-22.12 | Z22 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-22.13 | Z22 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-22.14 | Z22 | Cl | H | F |
| E1-22.15 | Z22 | $CH_3$ | H | F |
| E1-22.16 | Z22 | $CH_3$ | F | H |
| E1-22.17 | Z22 | Cl | F | H |
| E1-22.18 | Z22 | F | F | H |
| E1-22.19 | Z22 | F | H | F |
| E1-22.20 | Z22 | F | H | Cl |
| E1-22.21 | Z22 | F | H | $CH_3$ |
| E1-22.22 | Z22 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-22.23 | Z22 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-22.24 | Z22 | $SO_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－２９】

表1. E1

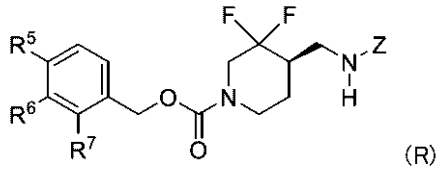



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-22.25 | Z22 | エチニル | H | H |
| E1-23.1 | Z23 | H | H | H |
| E1-23.2 | Z23 | $CH_3$ | H | H |
| E1-23.3 | Z23 | Cl | H | H |
| E1-23.4 | Z23 | F | H | H |
| E1-23.5 | Z23 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-23.6 | Z23 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-23.7 | Z23 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-23.8 | Z23 | $CF_3$ | H | H |
| E1-23.9 | Z23 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-23.10 | Z23 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-23.11 | Z23 | シクロプロピル | H | H |
| E1-23.12 | Z23 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-23.13 | Z23 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-23.14 | Z23 | Cl | H | F |
| E1-23.15 | Z23 | $CH_3$ | H | F |
| E1-23.16 | Z23 | $CH_3$ | F | H |
| E1-23.17 | Z23 | Cl | F | H |
| E1-23.18 | Z23 | F | F | H |
| E1-23.19 | Z23 | F | H | F |

【表１Ｅ１－３０】

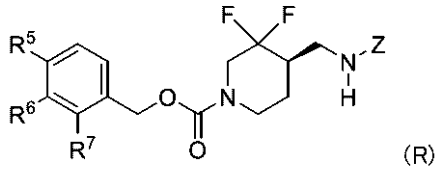
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-23.20 | Z23 | F | H | Cl |
| E1-23.21 | Z23 | F | H | $CH_3$ |
| E1-23.22 | Z23 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-23.23 | Z23 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-23.24 | Z23 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-23.25 | Z23 | エチニル | H | H |
| E1-24.1 | Z24 | H | H | H |
| E1-24.2 | Z24 | $CH_3$ | H | H |
| E1-24.3 | Z24 | Cl | H | H |
| E1-24.4 | Z24 | F | H | H |
| E1-24.5 | Z24 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-24.6 | Z24 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-24.7 | Z24 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-24.8 | Z24 | $CF_3$ | H | H |
| E1-24.9 | Z24 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-24.10 | Z24 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-24.11 | Z24 | シクロプロピル | H | H |
| E1-24.12 | Z24 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-24.13 | Z24 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-24.14 | Z24 | Cl | H | F |

【表１Ｅ１－３１】

表1. E1

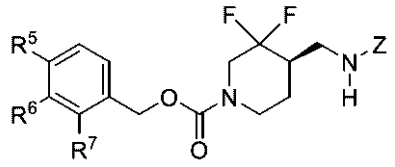



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-24.15 | Z24 | $CH_3$ | H | F |
| E1-24.16 | Z24 | $CH_3$ | F | H |
| E1-24.17 | Z24 | Cl | F | H |
| E1-24.18 | Z24 | F | F | H |
| E1-24.19 | Z24 | F | H | F |
| E1-24.20 | Z24 | F | H | Cl |
| E1-24.21 | Z24 | F | H | $CH_3$ |
| E1-24.22 | Z24 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-24.23 | Z24 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-24.24 | Z24 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-24.25 | Z24 | エチニル | H | H |
| E1-25.1 | Z25, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-25.2 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-25.3 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-25.4 | Z25, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-25.5 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-25.6 | Z25, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-25.7 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-25.8 | Z25, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-25.9 | Z25, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－３２】

表1. E1

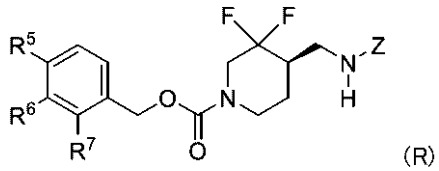



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-25.10 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-25.11 | Z25, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-25.12 | Z25, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-25.13 | Z25, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-25.14 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-25.15 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-25.16 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-25.17 | Z25, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-25.18 | Z25, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-25.19 | Z25, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-25.20 | Z25, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-25.21 | Z25, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-25.22 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-25.23 | Z25, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-25.24 | Z25, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-25.25 | Z25, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-26.1 | Z26, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-26.2 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-26.3 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-26.4 | Z26, $R^a$はHである | F | H | H |

【表１Ｅ１－３３】

表1. E1

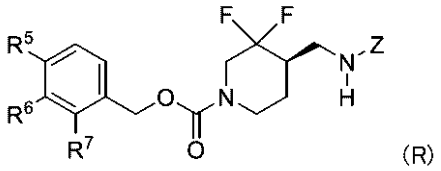



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-26.5 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-26.6 | Z26, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-26.7 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-26.8 | Z26, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-26.9 | Z26, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-26.10 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-26.11 | Z26, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-26.12 | Z26, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-26.13 | Z26, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-26.14 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-26.15 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-26.16 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-26.17 | Z26, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-26.18 | Z26, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-26.19 | Z26, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-26.20 | Z26, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-26.21 | Z26, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-26.22 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-26.23 | Z26, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-26.24 | Z26, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－３４】

表1. E1

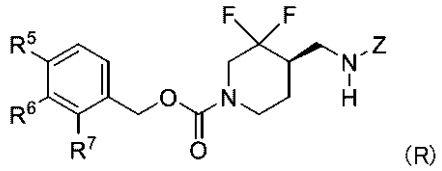



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-26.25 | Z26, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-27.1 | Z27 | H | H | H |
| E1-27.2 | Z27 | $CH_3$ | H | H |
| E1-27.3 | Z27 | Cl | H | H |
| E1-27.4 | Z27 | F | H | H |
| E1-27.5 | Z27 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-27.6 | Z27 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-27.7 | Z27 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-27.8 | Z27 | $CF_3$ | H | H |
| E1-27.9 | Z27 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-27.10 | Z27 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-27.11 | Z27 | シクロプロピル | H | H |
| E1-27.12 | Z27 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-27.13 | Z27 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-27.14 | Z27 | Cl | H | F |
| E1-27.15 | Z27 | $CH_3$ | H | F |
| E1-27.16 | Z27 | $CH_3$ | F | H |
| E1-27.17 | Z27 | Cl | F | H |
| E1-27.18 | Z27 | F | F | H |
| E1-27.19 | Z27 | F | H | F |

【表１Ｅ１－３５】

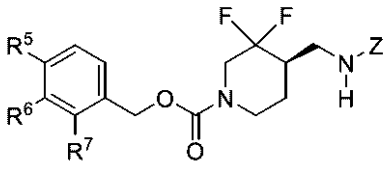
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-27.20 | Z27 | F | H | Cl |
| E1-27.21 | Z27 | F | H | $CH_3$ |
| E1-27.22 | Z27 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-27.23 | Z27 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-27.24 | Z27 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-27.25 | Z27 | エチニル | H | H |
| E1-28.1 | Z28 | H | H | H |
| E1-28.2 | Z28 | $CH_3$ | H | H |
| E1-28.3 | Z28 | Cl | H | H |
| E1-28.4 | Z28 | F | H | H |
| E1-28.5 | Z28 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-28.6 | Z28 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-28.7 | Z28 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-28.8 | Z28 | $CF_3$ | H | H |
| E1-28.9 | Z28 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-28.10 | Z28 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-28.11 | Z28 | シクロプロピル | H | H |
| E1-28.12 | Z28 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-28.13 | Z28 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-28.14 | Z28 | Cl | H | F |

【表１Ｅ１－３６】

表1. E1

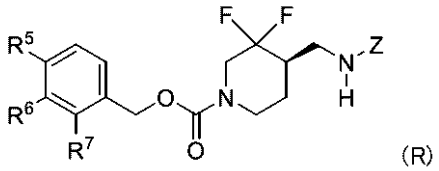



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-28.15 | Z28 | $CH_3$ | H | F |
| E1-28.16 | Z28 | $CH_3$ | F | H |
| E1-28.17 | Z28 | Cl | F | H |
| E1-28.18 | Z28 | F | F | H |
| E1-28.19 | Z28 | F | H | F |
| E1-28.20 | Z28 | F | H | Cl |
| E1-28.21 | Z28 | F | H | $CH_3$ |
| E1-28.22 | Z28 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-28.23 | Z28 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-28.24 | Z28 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-28.25 | Z28 | エチニル | H | H |
| E1-29.1 | Z29 | H | H | H |
| E1-29.2 | Z29 | $CH_3$ | H | H |
| E1-29.3 | Z29 | Cl | H | H |
| E1-29.4 | Z29 | F | H | H |
| E1-29.5 | Z29 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-29.6 | Z29 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-29.7 | Z29 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-29.8 | Z29 | $CF_3$ | H | H |
| E1-29.9 | Z29 | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－３７】

表1. E1

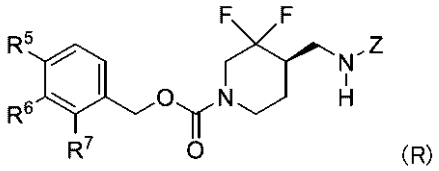


(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-29.10 | Z29 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-29.11 | Z29 | シクロプロピル | H | H |
| E1-29.12 | Z29 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-29.13 | Z29 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-29.14 | Z29 | Cl | H | F |
| E1-29.15 | Z29 | $CH_3$ | H | F |
| E1-29.16 | Z29 | $CH_3$ | F | H |
| E1-29.17 | Z29 | Cl | F | H |
| E1-29.18 | Z29 | F | F | H |
| E1-29.19 | Z29 | F | H | F |
| E1-29.20 | Z29 | F | H | Cl |
| E1-29.21 | Z29 | F | H | $CH_3$ |
| E1-29.22 | Z29 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-29.23 | Z29 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-29.24 | Z29 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-29.25 | Z29 | エチニル | H | H |
| E1-30.1 | Z30 | H | H | H |
| E1-30.2 | Z30 | $CH_3$ | H | H |
| E1-30.3 | Z30 | Cl | H | H |
| E1-30.4 | Z30 | F | H | H |

【表１Ｅ１－３８】

表1. E1

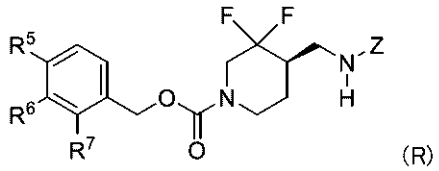



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-30.5 | Z30 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-30.6 | Z30 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-30.7 | Z30 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-30.8 | Z30 | $CF_3$ | H | H |
| E1-30.9 | Z30 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-30.10 | Z30 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-30.11 | Z30 | シクロプロピル | H | H |
| E1-30.12 | Z30 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-30.13 | Z30 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-30.14 | Z30 | Cl | H | F |
| E1-30.15 | Z30 | $CH_3$ | H | F |
| E1-30.16 | Z30 | $CH_3$ | F | H |
| E1-30.17 | Z30 | Cl | F | H |
| E1-30.18 | Z30 | F | F | H |
| E1-30.19 | Z30 | F | H | F |
| E1-30.20 | Z30 | F | H | Cl |
| E1-30.21 | Z30 | F | H | $CH_3$ |
| E1-30.22 | Z30 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-30.23 | Z30 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-30.24 | Z30 | $SO_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－３９】

表1. E1

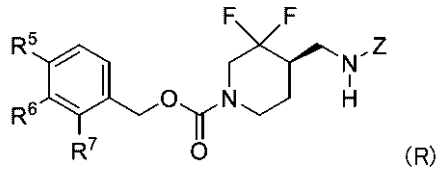



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-30.25 | Z30 | エチニル | H | H |
| E1-31.1 | Z31 | H | H | H |
| E1-31.2 | Z31 | $CH_3$ | H | H |
| E1-31.3 | Z31 | Cl | H | H |
| E1-31.4 | Z31 | F | H | H |
| E1-31.5 | Z31 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-31.6 | Z31 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-31.7 | Z31 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-31.8 | Z31 | $CF_3$ | H | H |
| E1-31.9 | Z31 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-31.10 | Z31 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-31.11 | Z31 | シクロプロピル | H | H |
| E1-31.12 | Z31 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-31.13 | Z31 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-31.14 | Z31 | Cl | H | F |
| E1-31.15 | Z31 | $CH_3$ | H | F |
| E1-31.16 | Z31 | $CH_3$ | F | H |
| E1-31.17 | Z31 | Cl | F | H |
| E1-31.18 | Z31 | F | F | H |
| E1-31.19 | Z31 | F | H | F |

【表１Ｅ１－４０】

表1. E1

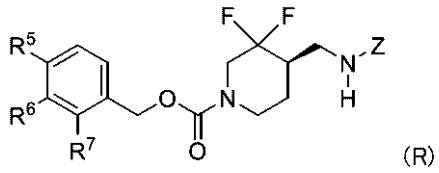



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-31.20 | Z31 | F | H | Cl |
| E1-31.21 | Z31 | F | H | $CH_3$ |
| E1-31.22 | Z31 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-31.23 | Z31 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-31.24 | Z31 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-31.25 | Z31 | エチニル | H | H |
| E1-32.1 | Z32 | H | H | H |
| E1-32.2 | Z32 | $CH_3$ | H | H |
| E1-32.3 | Z32 | Cl | H | H |
| E1-32.4 | Z32 | F | H | H |
| E1-32.5 | Z32 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-32.6 | Z32 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-32.7 | Z32 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-32.8 | Z32 | $CF_3$ | H | H |
| E1-32.9 | Z32 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-32.10 | Z32 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-32.11 | Z32 | シクロプロピル | H | H |
| E1-32.12 | Z32 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-32.13 | Z32 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-32.14 | Z32 | Cl | H | F |

【表１Ｅ１－４１】

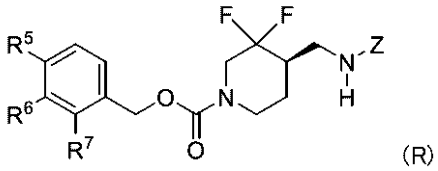
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-32.15 | Z32 | $CH_3$ | H | F |
| E1-32.16 | Z32 | $CH_3$ | F | H |
| E1-32.17 | Z32 | Cl | F | H |
| E1-32.18 | Z32 | F | F | H |
| E1-32.19 | Z32 | F | H | F |
| E1-32.20 | Z32 | F | H | Cl |
| E1-32.21 | Z32 | F | H | $CH_3$ |
| E1-32.22 | Z32 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-32.23 | Z32 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-32.24 | Z32 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-32.25 | Z32 | エチニル | H | H |
| E1-33.1 | Z33 | H | H | H |
| E1-33.2 | Z33 | $CH_3$ | H | H |
| E1-33.3 | Z33 | Cl | H | H |
| E1-33.4 | Z33 | F | H | H |
| E1-33.5 | Z33 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-33.6 | Z33 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-33.7 | Z33 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-33.8 | Z33 | $CF_3$ | H | H |
| E1-33.9 | Z33 | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－４２】

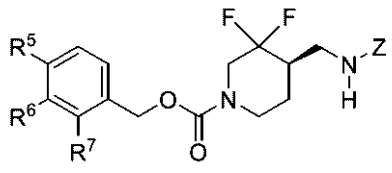
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-33.10 | Z33 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-33.11 | Z33 | シクロプロピル | H | H |
| E1-33.12 | Z33 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-33.13 | Z33 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-33.14 | Z33 | Cl | H | F |
| E1-33.15 | Z33 | $CH_3$ | H | F |
| E1-33.16 | Z33 | $CH_3$ | F | H |
| E1-33.17 | Z33 | Cl | F | H |
| E1-33.18 | Z33 | F | F | H |
| E1-33.19 | Z33 | F | H | F |
| E1-33.20 | Z33 | F | H | Cl |
| E1-33.21 | Z33 | F | H | $CH_3$ |
| E1-33.22 | Z33 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-33.23 | Z33 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-33.24 | Z33 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-33.25 | Z33 | エチニル | H | H |
| E1-34.1 | Z34 | H | H | H |
| E1-34.2 | Z34 | $CH_3$ | H | H |
| E1-34.3 | Z34 | Cl | H | H |
| E1-34.4 | Z34 | F | H | H |

【表１Ｅ１－４３】

表1. E1

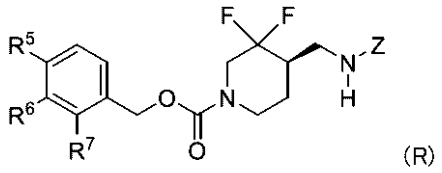



(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-34.5 | Z34 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-34.6 | Z34 | $CF_2H$ | H | H |
| E1-34.7 | Z34 | $CH_2F$ | H | H |
| E1-34.8 | Z34 | $CF_3$ | H | H |
| E1-34.9 | Z34 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-34.10 | Z34 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-34.11 | Z34 | シクロプロピル | H | H |
| E1-34.12 | Z34 | $OCF_3$ | H | H |
| E1-34.13 | Z34 | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-34.14 | Z34 | Cl | H | F |
| E1-34.15 | Z34 | $CH_3$ | H | F |
| E1-34.16 | Z34 | $CH_3$ | F | H |
| E1-34.17 | Z34 | Cl | F | H |
| E1-34.18 | Z34 | F | F | H |
| E1-34.19 | Z34 | F | H | F |
| E1-34.20 | Z34 | F | H | Cl |
| E1-34.21 | Z34 | F | H | $CH_3$ |
| E1-34.22 | Z34 | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-34.23 | Z34 | $SCH_3$ | H | H |
| E1-34.24 | Z34 | $SO_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ１－４４】

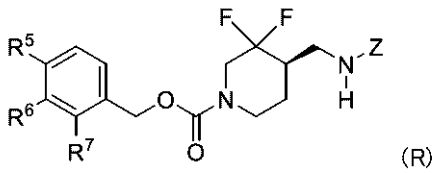
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-34.25 | Z34 | エチニル | H | H |
| E1-35.1 | Z35, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-35.2 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-35.3 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-35.4 | Z35, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-35.5 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-35.6 | Z35, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-35.7 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-35.8 | Z35, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-35.9 | Z35, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-35.10 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-35.11 | Z35, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-35.12 | Z35, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-35.13 | Z35, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-35.14 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E1-35.15 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-35.16 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-35.17 | Z35, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-35.18 | Z35, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-35.19 | Z35, $R^a$はHである | F | H | F |

【表１Ｅ１－４５】

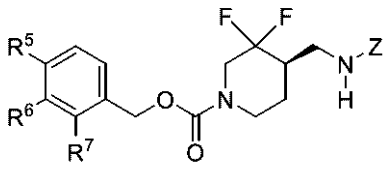
表1. E1




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-35.20 | Z35, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-35.21 | Z35, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-35.22 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-35.23 | Z35, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-35.24 | Z35, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-35.25 | Z35, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E1-36.1 | Z36, $R^a$はHである | H | H | H |
| E1-36.2 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E1-36.3 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E1-36.4 | Z36, $R^a$はHである | F | H | H |
| E1-36.5 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E1-36.6 | Z36, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E1-36.7 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E1-36.8 | Z36, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E1-36.9 | Z36, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E1-36.10 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E1-36.11 | Z36, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E1-36.12 | Z36, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E1-36.13 | Z36, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E1-36.14 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | F |

【表１Ｅ１－４６】

表1. E1

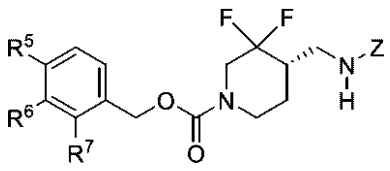


(R)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E1-36.15 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E1-36.16 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E1-36.17 | Z36, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E1-36.18 | Z36, $R^a$はHである | F | F | H |
| E1-36.19 | Z36, $R^a$はHである | F | H | F |
| E1-36.20 | Z36, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E1-36.21 | Z36, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E1-36.22 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E1-36.23 | Z36, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E1-36.24 | Z36, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E1-36.25 | Z36, $R^a$はHである | エチニル | H | H |

【表１Ｅ２－１】

表1. E2

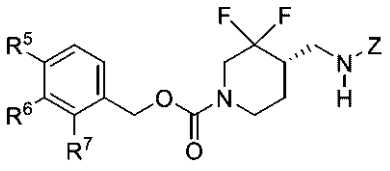


(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-1.1 | Z1 | H | H | H |
| E2-1.2 | Z1 | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－２】

表1. E2

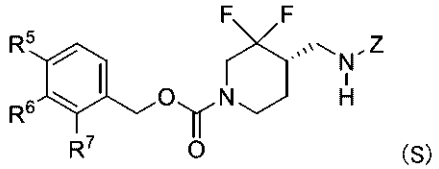



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-1.3 | Z1 | Cl | H | H |
| E2-1.4 | Z1 | F | H | H |
| E2-1.5 | Z1 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-1.6 | Z1 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-1.7 | Z1 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-1.8 | Z1 | $CF_3$ | H | H |
| E2-1.9 | Z1 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-1.10 | Z1 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-1.11 | Z1 | シクロプロピル | H | H |
| E2-1.12 | Z1 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-1.13 | Z1 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-1.14 | Z1 | Cl | H | F |
| E2-1.15 | Z1 | $CH_3$ | H | F |
| E2-1.16 | Z1 | $CH_3$ | F | H |
| E2-1.17 | Z1 | Cl | F | H |
| E2-1.18 | Z1 | F | F | H |
| E2-1.19 | Z1 | F | H | F |
| E2-1.20 | Z1 | F | H | Cl |
| E2-1.21 | Z1 | F | H | $CH_3$ |
| E2-1.22 | Z1 | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ２－３】

表1. E2

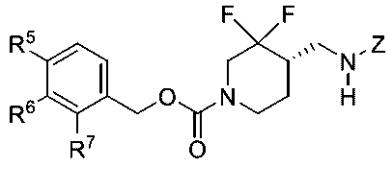



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-1.23 | Z1 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-1.24 | Z1 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-1.25 | Z1 | エチニル | H | H |
| E2-2.1 | Z2 | H | H | H |
| E2-2.2 | Z2 | $CH_3$ | H | H |
| E2-2.3 | Z2 | Cl | H | H |
| E2-2.4 | Z2 | F | H | H |
| E2-2.5 | Z2 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-2.6 | Z2 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-2.7 | Z2 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-2.8 | Z2 | $CF_3$ | H | H |
| E2-2.9 | Z2 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-2.10 | Z2 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-2.11 | Z2 | シクロプロピル | H | H |
| E2-2.12 | Z2 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-2.13 | Z2 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-2.14 | Z2 | Cl | H | F |
| E2-2.15 | Z2 | $CH_3$ | H | F |
| E2-2.16 | Z2 | $CH_3$ | F | H |
| E2-2.17 | Z2 | Cl | F | H |

【表１Ｅ２－４】

表1. E2

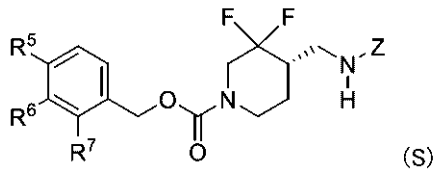



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-2.18 | Z2 | F | F | H |
| E2-2.19 | Z2 | F | H | F |
| E2-2.20 | Z2 | F | H | Cl |
| E2-2.21 | Z2 | F | H | $CH_3$ |
| E2-2.22 | Z2 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-2.23 | Z2 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-2.24 | Z2 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-2.25 | Z2 | エチニル | H | H |
| E2-3.1 | Z3 | H | H | H |
| E2-3.2 | Z3 | $CH_3$ | H | H |
| E2-3.3 | Z3 | Cl | H | H |
| E2-3.4 | Z3 | F | H | H |
| E2-3.5 | Z3 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-3.6 | Z3 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-3.7 | Z3 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-3.8 | Z3 | $CF_3$ | H | H |
| E2-3.9 | Z3 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-3.10 | Z3 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-3.11 | Z3 | シクロプロピル | H | H |
| E2-3.12 | Z3 | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－５】

表1. E2

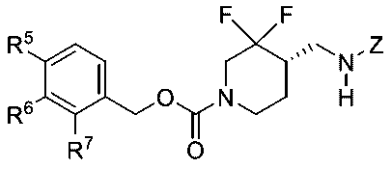



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-3.13 | Z3 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-3.14 | Z3 | Cl | H | F |
| E2-3.15 | Z3 | $CH_3$ | H | F |
| E2-3.16 | Z3 | $CH_3$ | F | H |
| E2-3.17 | Z3 | Cl | F | H |
| E2-3.18 | Z3 | F | F | H |
| E2-3.19 | Z3 | F | H | F |
| E2-3.20 | Z3 | F | H | Cl |
| E2-3.21 | Z3 | F | H | $CH_3$ |
| E2-3.22 | Z3 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-3.23 | Z3 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-3.24 | Z3 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-3.25 | Z3 | エチニル | H | H |
| E2-4.1 | Z4 | H | H | H |
| E2-4.2 | Z4 | $CH_3$ | H | H |
| E2-4.3 | Z4 | Cl | H | H |
| E2-4.4 | Z4 | F | H | H |
| E2-4.5 | Z4 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-4.6 | Z4 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-4.7 | Z4 | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ２－６】

表1. E2

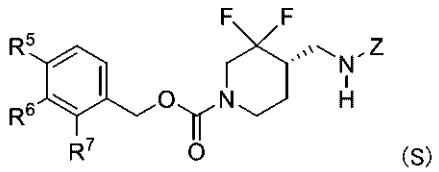



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-4.8 | Z4 | $CF_3$ | H | H |
| E2-4.9 | Z4 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-4.10 | Z4 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-4.11 | Z4 | シクロプロピル | H | H |
| E2-4.12 | Z4 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-4.13 | Z4 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-4.14 | Z4 | Cl | H | F |
| E2-4.15 | Z4 | $CH_3$ | H | F |
| E2-4.16 | Z4 | $CH_3$ | F | H |
| E2-4.17 | Z4 | Cl | F | H |
| E2-4.18 | Z4 | F | F | H |
| E2-4.19 | Z4 | F | H | F |
| E2-4.20 | Z4 | F | H | Cl |
| E2-4.21 | Z4 | F | H | $CH_3$ |
| E2-4.22 | Z4 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-4.23 | Z4 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-4.24 | Z4 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-4.25 | Z4 | エチニル | H | H |
| E2-5.1 | Z5 | H | H | H |
| E2-5.2 | Z5 | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－７】

表1. E2

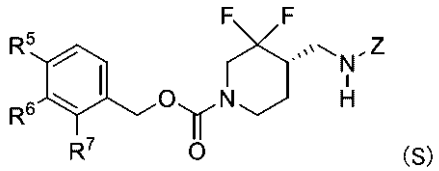



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-5.3 | Z5 | Cl | H | H |
| E2-5.4 | Z5 | F | H | H |
| E2-5.5 | Z5 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-5.6 | Z5 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-5.7 | Z5 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-5.8 | Z5 | $CF_3$ | H | H |
| E2-5.9 | Z5 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-5.10 | Z5 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-5.11 | Z5 | シクロプロピル | H | H |
| E2-5.12 | Z5 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-5.13 | Z5 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-5.14 | Z5 | Cl | H | F |
| E2-5.15 | Z5 | $CH_3$ | H | F |
| E2-5.16 | Z5 | $CH_3$ | F | H |
| E2-5.17 | Z5 | Cl | F | H |
| E2-5.18 | Z5 | F | F | H |
| E2-5.19 | Z5 | F | H | F |
| E2-5.20 | Z5 | F | H | Cl |
| E2-5.21 | Z5 | F | H | $CH_3$ |
| E2-5.22 | Z5 | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ２－８】

表1. E2

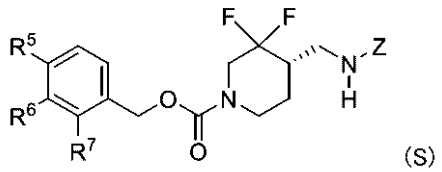



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-5.23 | Z5 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-5.24 | Z5 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-5.25 | Z5 | エチニル | H | H |
| E2-6.1 | Z6, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-6.2 | Z6, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-6.3 | Z6, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-6.4 | Z6, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-6.5 | Z6, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-6.6 | Z6, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-6.7 | Z6, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-6.8 | Z6, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-6.9 | Z6, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-6.10 | Z6, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-6.11 | Z6, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-6.12 | Z6, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-6.13 | Z6, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-6.14 | Z6, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-6.15 | Z6, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-6.16 | Z6, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-6.17 | Z6, $R^a$はHである | Cl | F | H |

【表１Ｅ２－９】

表1. E2

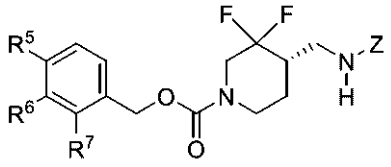



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-6.18 | Z6, RaはHである | F | F | H |
| E2-6.19 | Z6, RaはHである | F | H | F |
| E2-6.20 | Z6, RaはHである | F | H | Cl |
| E2-6.21 | Z6, RaはHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-6.22 | Z6, RaはHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-6.23 | Z6, RaはHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-6.24 | Z6, RaはHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-6.25 | Z6, RaはHである | エチニル | H | H |
| E2-7.1 | Z7, RaはHである | H | H | H |
| E2-7.2 | Z7, RaはHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-7.3 | Z7, RaはHである | Cl | H | H |
| E2-7.4 | Z7, RaはHである | F | H | H |
| E2-7.5 | Z7, RaはHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-7.6 | Z7, RaはHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-7.7 | Z7, RaはHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-7.8 | Z7, RaはHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-7.9 | Z7, RaはHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-7.10 | Z7, RaはHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-7.11 | Z7, RaはHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-7.12 | Z7, RaはHである | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－１０】

表1. E2

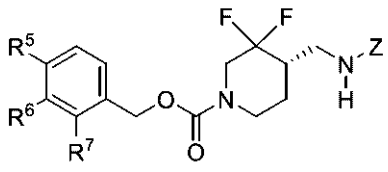



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-7.13 | Z7, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-7.14 | Z7, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-7.15 | Z7, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-7.16 | Z7, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-7.17 | Z7, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-7.18 | Z7, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-7.19 | Z7, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-7.20 | Z7, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-7.21 | Z7, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-7.22 | Z7, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-7.23 | Z7, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-7.24 | Z7, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-7.25 | Z7, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-8.1 | Z8, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-8.2 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-8.3 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-8.4 | Z8, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-8.5 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-8.6 | Z8, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-8.7 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ２－１１】

表1. E2

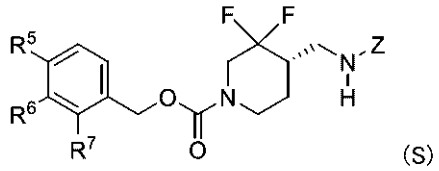



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-8.8 | Z8, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-8.9 | Z8, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-8.10 | Z8, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-8.11 | Z8, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-8.12 | Z8, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-8.13 | Z8, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-8.14 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-8.15 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-8.16 | Z8, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-8.17 | Z8, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-8.18 | Z8, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-8.19 | Z8, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-8.20 | Z8, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-8.21 | Z8, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-8.22 | Z8, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-8.23 | Z8, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-8.24 | Z8, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-8.25 | Z8, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-9.1 | Z9 | H | H | H |
| E2-9.2 | Z9 | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－１２】

表1. E2

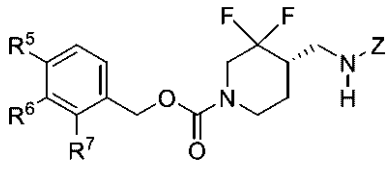



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-9.3 | Z9 | Cl | H | H |
| E2-9.4 | Z9 | F | H | H |
| E2-9.5 | Z9 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-9.6 | Z9 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-9.7 | Z9 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-9.8 | Z9 | $CF_3$ | H | H |
| E2-9.9 | Z9 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-9.10 | Z9 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-9.11 | Z9 | シクロプロピル | H | H |
| E2-9.12 | Z9 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-9.13 | Z9 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-9.14 | Z9 | Cl | H | F |
| E2-9.15 | Z9 | $CH_3$ | H | F |
| E2-9.16 | Z9 | $CH_3$ | F | H |
| E2-9.17 | Z9 | Cl | F | H |
| E2-9.18 | Z9 | F | F | H |
| E2-9.19 | Z9 | F | H | F |
| E2-9.20 | Z9 | F | H | Cl |
| E2-9.21 | Z9 | F | H | $CH_3$ |
| E2-9.22 | Z9 | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ２－１３】

表1. E2

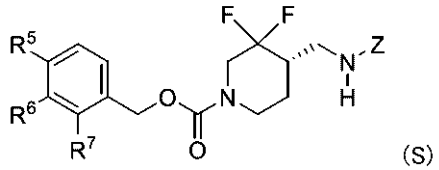



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-9.23 | Z9 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-9.24 | Z9 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-9.25 | Z9 | エチニル | H | H |
| E2-10.1 | Z10 | H | H | H |
| E2-10.2 | Z10 | $CH_3$ | H | H |
| E2-10.3 | Z10 | Cl | H | H |
| E2-10.4 | Z10 | F | H | H |
| E2-10.5 | Z10 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-10.6 | Z10 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-10.7 | Z10 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-10.8 | Z10 | $CF_3$ | H | H |
| E2-10.9 | Z10 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-10.10 | Z10 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-10.11 | Z10 | シクロプロピル | H | H |
| E2-10.12 | Z10 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-10.13 | Z10 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-10.14 | Z10 | Cl | H | F |
| E2-10.15 | Z10 | $CH_3$ | H | F |
| E2-10.16 | Z10 | $CH_3$ | F | H |
| E2-10.17 | Z10 | Cl | F | H |

【表１Ｅ２－１４】

表1. E2

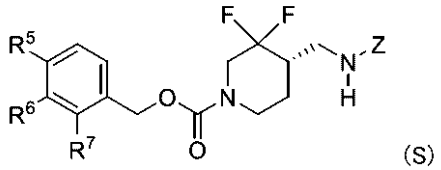


(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-10.18 | Z10 | F | F | H |
| E2-10.19 | Z10 | F | H | F |
| E2-10.20 | Z10 | F | H | Cl |
| E2-10.21 | Z10 | F | H | $CH_3$ |
| E2-10.22 | Z10 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-10.23 | Z10 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-10.24 | Z10 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-10.25 | Z10 | エチニル | H | H |
| E2-11.1 | Z11, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-11.2 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-11.3 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-11.4 | Z11, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-11.5 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-11.6 | Z11, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-11.7 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-11.8 | Z11, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-11.9 | Z11, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-11.10 | Z11, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-11.11 | Z11, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-11.12 | Z11, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－１５】

表1. E2

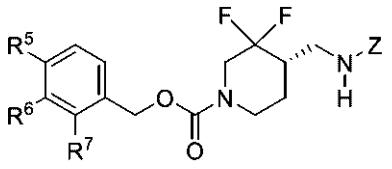



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-11.13 | Z11, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-11.14 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-11.15 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-11.16 | Z11, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-11.17 | Z11, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-11.18 | Z11, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-11.19 | Z11, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-11.20 | Z11, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-11.21 | Z11, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-11.22 | Z11, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-11.23 | Z11, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-11.24 | Z11, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-11.25 | Z11, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-12.1 | Z12 | H | H | H |
| E2-12.2 | Z12 | $CH_3$ | H | H |
| E2-12.3 | Z12 | Cl | H | H |
| E2-12.4 | Z12 | F | H | H |
| E2-12.5 | Z12 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-12.6 | Z12 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-12.7 | Z12 | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ２－１６】

表1. E2

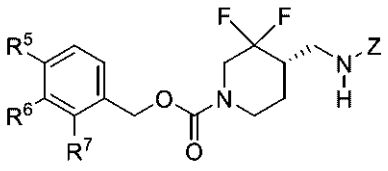



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-12.8 | Z12 | $CF_3$ | H | H |
| E2-12.9 | Z12 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-12.10 | Z12 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-12.11 | Z12 | シクロプロピル | H | H |
| E2-12.12 | Z12 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-12.13 | Z12 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-12.14 | Z12 | Cl | H | F |
| E2-12.15 | Z12 | $CH_3$ | H | F |
| E2-12.16 | Z12 | $CH_3$ | F | H |
| E2-12.17 | Z12 | Cl | F | H |
| E2-12.18 | Z12 | F | F | H |
| E2-12.19 | Z12 | F | H | F |
| E2-12.20 | Z12 | F | H | Cl |
| E2-12.21 | Z12 | F | H | $CH_3$ |
| E2-12.22 | Z12 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-12.23 | Z12 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-12.24 | Z12 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-12.25 | Z12 | エチニル | H | H |
| E2-13.1 | Z13, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-13.2 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－１７】

表1. E2

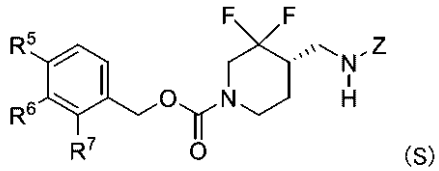



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-13.3 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-13.4 | Z13, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-13.5 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-13.6 | Z13, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-13.7 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-13.8 | Z13, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-13.9 | Z13, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-13.10 | Z13, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-13.11 | Z13, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-13.12 | Z13, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-13.13 | Z13, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-13.14 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-13.15 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-13.16 | Z13, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-13.17 | Z13, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-13.18 | Z13, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-13.19 | Z13, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-13.20 | Z13, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-13.21 | Z13, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-13.22 | Z13, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ２－１８】

表1. E2

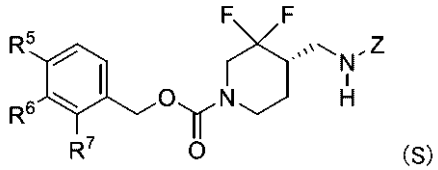



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-13.23 | Z13, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-13.24 | Z13, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-13.25 | Z13, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-14.1 | Z14, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-14.2 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-14.3 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-14.4 | Z14, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-14.5 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-14.6 | Z14, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-14.7 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-14.8 | Z14, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-14.9 | Z14, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-14.10 | Z14, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-14.11 | Z14, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-14.12 | Z14, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-14.13 | Z14, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-14.14 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-14.15 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-14.16 | Z14, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-14.17 | Z14, $R^a$はHである | Cl | F | H |

【表１Ｅ２－１９】

表1. E2

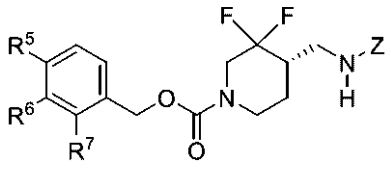



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-14.18 | Z14, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-14.19 | Z14, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-14.20 | Z14, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-14.21 | Z14, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-14.22 | Z14, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-14.23 | Z14, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-14.24 | Z14, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-14.25 | Z14, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-15.1 | Z15, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-15.2 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-15.3 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-15.4 | Z15, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-15.5 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-15.6 | Z15, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-15.7 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-15.8 | Z15, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-15.9 | Z15, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-15.10 | Z15, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-15.11 | Z15, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-15.12 | Z15, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－２０】

表1. E2

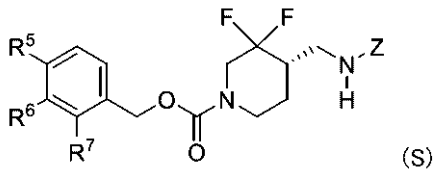



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-15.13 | Z15, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-15.14 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-15.15 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-15.16 | Z15, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-15.17 | Z15, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-15.18 | Z15, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-15.19 | Z15, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-15.20 | Z15, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-15.21 | Z15, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-15.22 | Z15, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-15.23 | Z15, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-15.24 | Z15, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-15.25 | Z15, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-16.1 | Z16, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-16.2 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-16.3 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-16.4 | Z16, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-16.5 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-16.6 | Z16, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-16.7 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |

【表１Ｅ２－２１】

表1. E2

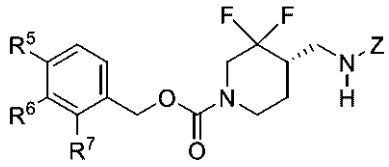



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-16.8 | Z16, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-16.9 | Z16, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-16.10 | Z16, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-16.11 | Z16, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-16.12 | Z16, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-16.13 | Z16, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-16.14 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-16.15 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-16.16 | Z16, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-16.17 | Z16, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-16.18 | Z16, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-16.19 | Z16, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-16.20 | Z16, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-16.21 | Z16, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-16.22 | Z16, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-16.23 | Z16, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-16.24 | Z16, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-16.25 | Z16, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-17.1 | Z17 | H | H | H |
| E2-17.2 | Z17 | $CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－２２】

表1. E2

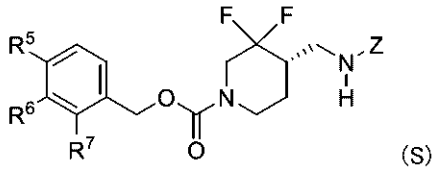



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-17.3 | Z17 | Cl | H | H |
| E2-17.4 | Z17 | F | H | H |
| E2-17.5 | Z17 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-17.6 | Z17 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-17.7 | Z17 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-17.8 | Z17 | $CF_3$ | H | H |
| E2-17.9 | Z17 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-17.10 | Z17 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-17.11 | Z17 | シクロプロピル | H | H |
| E2-17.12 | Z17 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-17.13 | Z17 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-17.14 | Z17 | Cl | H | F |
| E2-17.15 | Z17 | $CH_3$ | H | F |
| E2-17.16 | Z17 | $CH_3$ | F | H |
| E2-17.17 | Z17 | Cl | F | H |
| E2-17.18 | Z17 | F | F | H |
| E2-17.19 | Z17 | F | H | F |
| E2-17.20 | Z17 | F | H | Cl |
| E2-17.21 | Z17 | F | H | $CH_3$ |
| E2-17.22 | Z17 | Cl | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ２－２３】

表1. E2

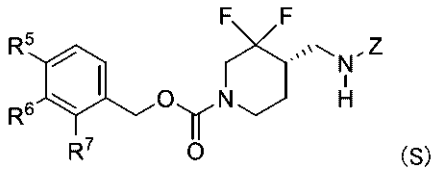



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-17.23 | Z17 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-17.24 | Z17 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-17.25 | Z17 | エチニル | H | H |
| E2-18.1 | Z18 | H | H | H |
| E2-18.2 | Z18 | $CH_3$ | H | H |
| E2-18.3 | Z18 | Cl | H | H |
| E2-18.4 | Z18 | F | H | H |
| E2-18.5 | Z18 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-18.6 | Z18 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-18.7 | Z18 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-18.8 | Z18 | $CF_3$ | H | H |
| E2-18.9 | Z18 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-18.10 | Z18 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-18.11 | Z18 | シクロプロピル | H | H |
| E2-18.12 | Z18 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-18.13 | Z18 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-18.14 | Z18 | Cl | H | F |
| E2-18.15 | Z18 | $CH_3$ | H | F |
| E2-18.16 | Z18 | $CH_3$ | F | H |
| E2-18.17 | Z18 | Cl | F | H |

【表１Ｅ２－２４】

表1. E2

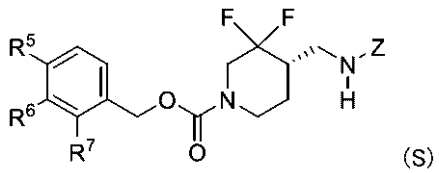



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-18.18 | Z18 | F | F | H |
| E2-18.19 | Z18 | F | H | F |
| E2-18.20 | Z18 | F | H | Cl |
| E2-18.21 | Z18 | F | H | $CH_3$ |
| E2-18.22 | Z18 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-18.23 | Z18 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-18.24 | Z18 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-18.25 | Z18 | エチニル | H | H |
| E2-19.1 | Z19 | H | H | H |
| E2-19.2 | Z19 | $CH_3$ | H | H |
| E2-19.3 | Z19 | Cl | H | H |
| E2-19.4 | Z19 | F | H | H |
| E2-19.5 | Z19 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-19.6 | Z19 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-19.7 | Z19 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-19.8 | Z19 | $CF_3$ | H | H |
| E2-19.9 | Z19 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-19.10 | Z19 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-19.11 | Z19 | シクロプロピル | H | H |
| E2-19.12 | Z19 | $OCF_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－２５】

表1. E2

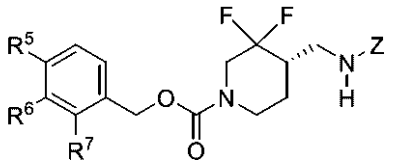



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-19.13 | Z19 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-19.14 | Z19 | Cl | H | F |
| E2-19.15 | Z19 | $CH_3$ | H | F |
| E2-19.16 | Z19 | $CH_3$ | F | H |
| E2-19.17 | Z19 | Cl | F | H |
| E2-19.18 | Z19 | F | F | H |
| E2-19.19 | Z19 | F | H | F |
| E2-19.20 | Z19 | F | H | Cl |
| E2-19.21 | Z19 | F | H | $CH_3$ |
| E2-19.22 | Z19 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-19.23 | Z19 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-19.24 | Z19 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-19.25 | Z19 | エチニル | H | H |
| E2-19.26 | Z19 | $CH_3$ | H | H |
| E2-20.1 | Z20 | H | H | H |
| E2-20.2 | Z20 | $CH_3$ | H | H |
| E2-20.3 | Z20 | Cl | H | H |
| E2-20.4 | Z20 | F | H | H |
| E2-20.5 | Z20 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-20.6 | Z20 | $CF_2H$ | H | H |

【表１Ｅ２－２６】

表1. E2

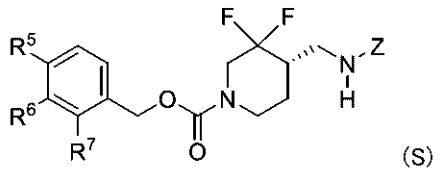



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-20.7 | Z20 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-20.8 | Z20 | $CF_3$ | H | H |
| E2-20.9 | Z20 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-20.10 | Z20 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-20.11 | Z20 | シクロプロピル | H | H |
| E2-20.12 | Z20 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-20.13 | Z20 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-20.14 | Z20 | Cl | H | F |
| E2-20.15 | Z20 | $CH_3$ | H | F |
| E2-20.16 | Z20 | $CH_3$ | F | H |
| E2-20.17 | Z20 | Cl | F | H |
| E2-20.18 | Z20 | F | F | H |
| E2-20.19 | Z20 | F | H | F |
| E2-20.20 | Z20 | F | H | Cl |
| E2-20.21 | Z20 | F | H | $CH_3$ |
| E2-20.22 | Z20 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-20.23 | Z20 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-20.24 | Z20 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-20.25 | Z20 | エチニル | H | H |
| E2-21.1 | Z21 | H | H | H |

【表１Ｅ２－２７】

表1. E2

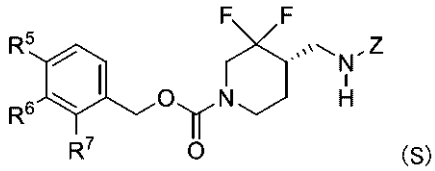



(S)

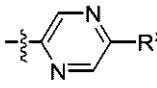
| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-21.2 | Z21 | $CH_3$ | H | H |
| E2-21.3 | Z21 | Cl | H | H |
| E2-21.4 | Z21 | F | H | H |
| E2-21.5 | Z21 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-21.6 | Z21 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-21.7 | Z21 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-21.8 | Z21 | $CF_3$ | H | H |
| E2-21.9 | Z21 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-21.10 | Z21 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-21.11 | Z21 | シクロプロピル | H | H |
| E2-21.12 | Z21 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-21.13 | Z21 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-21.14 | Z21 | Cl | H | F |
| E2-21.15 | Z21 | $CH_3$ | H | F |
| E2-21.16 | Z21 | $CH_3$ | F | H |
| E2-21.17 | Z21 | Cl | F | H |
| E2-21.18 | Z21 | F | F | H |
| E2-21.19 | Z21 | F | H | F |
| E2-21.20 | Z21 | F | H | Cl |
| E2-21.21 | Z21 | F | H | $CH_3$ |

【表１Ｅ２－２８】

表1. E2

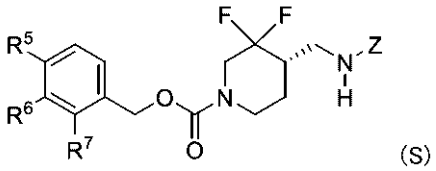



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-21.22 | Z21 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-21.23 | Z21 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-21.24 | Z21 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-21.25 | Z21 | エチニル | H | H |
| E2-21.26 |  , $R^x$は$CH_3$である | $CH_3$ | H | H |
| E2-22.1 | Z22 | H | H | H |
| E2-22.2 | Z22 | $CH_3$ | H | H |
| E2-22.3 | Z22 | Cl | H | H |
| E2-22.4 | Z22 | F | H | H |
| E2-22.5 | Z22 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-22.6 | Z22 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-22.7 | Z22 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-22.8 | Z22 | $CF_3$ | H | H |
| E2-22.9 | Z22 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-22.10 | Z22 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-22.11 | Z22 | シクロプロピル | H | H |
| E2-22.12 | Z22 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-22.13 | Z22 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-22.14 | Z22 | Cl | H | F |

【表１Ｅ２－２９】

表1. E2

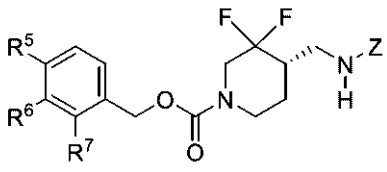



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-22.15 | Z22 | $CH_3$ | H | F |
| E2-22.16 | Z22 | $CH_3$ | F | H |
| E2-22.17 | Z22 | Cl | F | H |
| E2-22.18 | Z22 | F | F | H |
| E2-22.19 | Z22 | F | H | F |
| E2-22.20 | Z22 | F | H | Cl |
| E2-22.21 | Z22 | F | H | $CH_3$ |
| E2-22.22 | Z22 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-22.23 | Z22 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-22.24 | Z22 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-22.25 | Z22 | エチニル | H | H |
| E2-23.1 | Z23 | H | H | H |
| E2-23.2 | Z23 | $CH_3$ | H | H |
| E2-23.3 | Z23 | Cl | H | H |
| E2-23.4 | Z23 | F | H | H |
| E2-23.5 | Z23 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-23.6 | Z23 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-23.7 | Z23 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-23.8 | Z23 | $CF_3$ | H | H |
| E2-23.9 | Z23 | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－３０】

表1. E2

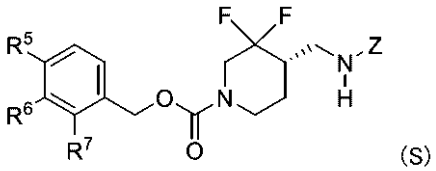



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-23.10 | Z23 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-23.11 | Z23 | シクロプロピル | H | H |
| E2-23.12 | Z23 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-23.13 | Z23 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-23.14 | Z23 | Cl | H | F |
| E2-23.15 | Z23 | $CH_3$ | H | F |
| E2-23.16 | Z23 | $CH_3$ | F | H |
| E2-23.17 | Z23 | Cl | F | H |
| E2-23.18 | Z23 | F | F | H |
| E2-23.19 | Z23 | F | H | F |
| E2-23.20 | Z23 | F | H | Cl |
| E2-23.21 | Z23 | F | H | $CH_3$ |
| E2-23.22 | Z23 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-23.23 | Z23 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-23.24 | Z23 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-23.25 | Z23 | エチニル | H | H |
| E2-24.1 | Z24 | H | H | H |
| E2-24.2 | Z24 | $CH_3$ | H | H |
| E2-24.3 | Z24 | Cl | H | H |
| E2-24.4 | Z24 | F | H | H |

【表１Ｅ２－３１】

表1. E2

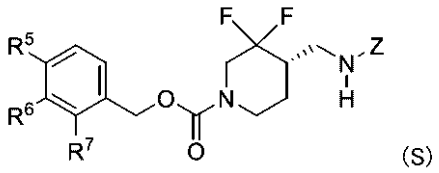



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-24.5 | Z24 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-24.6 | Z24 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-24.7 | Z24 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-24.8 | Z24 | $CF_3$ | H | H |
| E2-24.9 | Z24 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-24.10 | Z24 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-24.11 | Z24 | シクロプロピル | H | H |
| E2-24.12 | Z24 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-24.13 | Z24 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-24.14 | Z24 | Cl | H | F |
| E2-24.15 | Z24 | $CH_3$ | H | F |
| E2-24.16 | Z24 | $CH_3$ | F | H |
| E2-24.17 | Z24 | Cl | F | H |
| E2-24.18 | Z24 | F | F | H |
| E2-24.19 | Z24 | F | H | F |
| E2-24.20 | Z24 | F | H | Cl |
| E2-24.21 | Z24 | F | H | $CH_3$ |
| E2-24.22 | Z24 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-24.23 | Z24 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-24.24 | Z24 | $SO_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－３２】

表1. E2

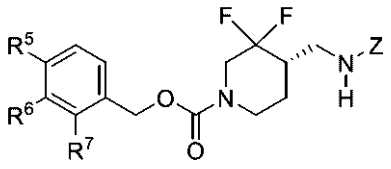



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-24.25 | Z24 | エチニル | H | H |
| E2-25.1 | Z25, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-25.2 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-25.3 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-25.4 | Z25, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-25.5 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-25.6 | Z25, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-25.7 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-25.8 | Z25, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-25.9 | Z25, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-25.10 | Z25, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-25.11 | Z25, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-25.12 | Z25, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-25.13 | Z25, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-25.14 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-25.15 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-25.16 | Z25, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-25.17 | Z25, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-25.18 | Z25, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-25.19 | Z25, $R^a$はHである | F | H | F |

【表１Ｅ２－３３】

表1. E2

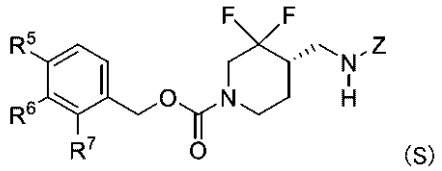



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-25.20 | Z25, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-25.21 | Z25, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-25.22 | Z25, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-25.23 | Z25, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-25.24 | Z25, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-25.25 | Z25, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-26.1 | Z26, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-26.2 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-26.3 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-26.4 | Z26, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-26.5 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-26.6 | Z26, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-26.7 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-26.8 | Z26, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-26.9 | Z26, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-26.10 | Z26, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-26.11 | Z26, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-26.12 | Z26, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-26.13 | Z26, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-26.14 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | F |

【表１Ｅ２－３４】

表1. E2

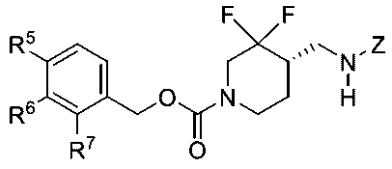



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-26.15 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-26.16 | Z26, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-26.17 | Z26, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-26.18 | Z26, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-26.19 | Z26, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-26.20 | Z26, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-26.21 | Z26, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-26.22 | Z26, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-26.23 | Z26, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-26.24 | Z26, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-26.25 | Z26, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-27.1 | Z27 | H | H | H |
| E2-27.2 | Z27 | $CH_3$ | H | H |
| E2-27.3 | Z27 | Cl | H | H |
| E2-27.4 | Z27 | F | H | H |
| E2-27.5 | Z27 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-27.6 | Z27 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-27.7 | Z27 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-27.8 | Z27 | $CF_3$ | H | H |
| E2-27.9 | Z27 | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－３５】

表1. E2

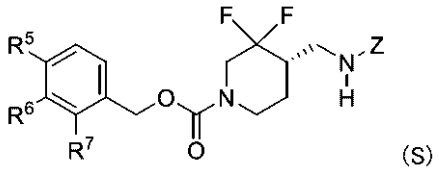



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-27.10 | Z27 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-27.11 | Z27 | シクロプロピル | H | H |
| E2-27.12 | Z27 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-27.13 | Z27 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-27.14 | Z27 | Cl | H | F |
| E2-27.15 | Z27 | $CH_3$ | H | F |
| E2-27.16 | Z27 | $CH_3$ | F | H |
| E2-27.17 | Z27 | Cl | F | H |
| E2-27.18 | Z27 | F | F | H |
| E2-27.19 | Z27 | F | H | F |
| E2-27.20 | Z27 | F | H | Cl |
| E2-27.21 | Z27 | F | H | $CH_3$ |
| E2-27.22 | Z27 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-27.23 | Z27 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-27.24 | Z27 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-27.25 | Z27 | エチニル | H | H |
| E2-28.1 | Z28 | H | H | H |
| E2-28.2 | Z28 | $CH_3$ | H | H |
| E2-28.3 | Z28 | Cl | H | H |
| E2-28.4 | Z28 | F | H | H |

【表１Ｅ２－３６】

表1. E2

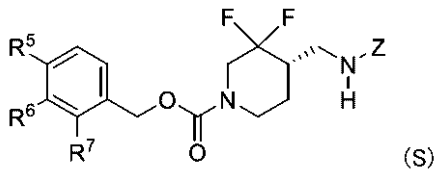



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-28.5 | Z28 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-28.6 | Z28 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-28.7 | Z28 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-28.8 | Z28 | $CF_3$ | H | H |
| E2-28.9 | Z28 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-28.10 | Z28 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-28.11 | Z28 | シクロプロピル | H | H |
| E2-28.12 | Z28 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-28.13 | Z28 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-28.14 | Z28 | Cl | H | F |
| E2-28.15 | Z28 | $CH_3$ | H | F |
| E2-28.16 | Z28 | $CH_3$ | F | H |
| E2-28.17 | Z28 | Cl | F | H |
| E2-28.18 | Z28 | F | F | H |
| E2-28.19 | Z28 | F | H | F |
| E2-28.20 | Z28 | F | H | Cl |
| E2-28.21 | Z28 | F | H | $CH_3$ |
| E2-28.22 | Z28 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-28.23 | Z28 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-28.24 | Z28 | $SO_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－３７】

表1. E2

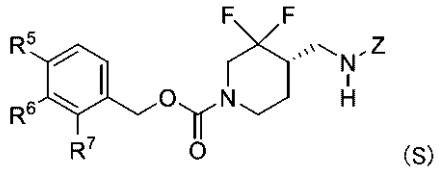



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-28.25 | Z28 | エチニル | H | H |
| E2-29.1 | Z29 | H | H | H |
| E2-29.2 | Z29 | $CH_3$ | H | H |
| E2-29.3 | Z29 | Cl | H | H |
| E2-29.4 | Z29 | F | H | H |
| E2-29.5 | Z29 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-29.6 | Z29 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-29.7 | Z29 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-29.8 | Z29 | $CF_3$ | H | H |
| E2-29.9 | Z29 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-29.10 | Z29 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-29.11 | Z29 | シクロプロピル | H | H |
| E2-29.12 | Z29 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-29.13 | Z29 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-29.14 | Z29 | Cl | H | F |
| E2-29.15 | Z29 | $CH_3$ | H | F |
| E2-29.16 | Z29 | $CH_3$ | F | H |
| E2-29.17 | Z29 | Cl | F | H |
| E2-29.18 | Z29 | F | F | H |
| E2-29.19 | Z29 | F | H | F |

【表１Ｅ２－３８】

表1. E2

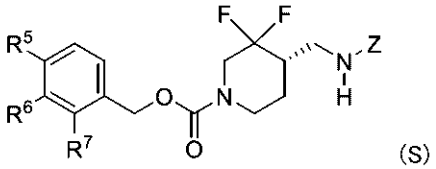



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-29.20 | Z29 | F | H | Cl |
| E2-29.21 | Z29 | F | H | $CH_3$ |
| E2-29.22 | Z29 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-29.23 | Z29 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-29.24 | Z29 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-29.25 | Z29 | エチニル | H | H |
| E2-30.1 | Z30 | H | H | H |
| E2-30.2 | Z30 | $CH_3$ | H | H |
| E2-30.3 | Z30 | Cl | H | H |
| E2-30.4 | Z30 | F | H | H |
| E2-30.5 | Z30 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-30.6 | Z30 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-30.7 | Z30 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-30.8 | Z30 | $CF_3$ | H | H |
| E2-30.9 | Z30 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-30.10 | Z30 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-30.11 | Z30 | シクロプロピル | H | H |
| E2-30.12 | Z30 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-30.13 | Z30 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-30.14 | Z30 | Cl | H | F |

【表１Ｅ２－３９】

表1. E2

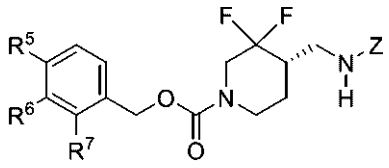



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-30.15 | Z30 | $CH_3$ | H | F |
| E2-30.16 | Z30 | $CH_3$ | F | H |
| E2-30.17 | Z30 | Cl | F | H |
| E2-30.18 | Z30 | F | F | H |
| E2-30.19 | Z30 | F | H | F |
| E2-30.20 | Z30 | F | H | Cl |
| E2-30.21 | Z30 | F | H | $CH_3$ |
| E2-30.22 | Z30 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-30.23 | Z30 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-30.24 | Z30 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-30.25 | Z30 | エチニル | H | H |
| E2-31.1 | Z31 | H | H | H |
| E2-31.2 | Z31 | $CH_3$ | H | H |
| E2-31.3 | Z31 | Cl | H | H |
| E2-31.4 | Z31 | F | H | H |
| E2-31.5 | Z31 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-31.6 | Z31 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-31.7 | Z31 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-31.8 | Z31 | $CF_3$ | H | H |
| E2-31.9 | Z31 | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－４０】

表1. E2

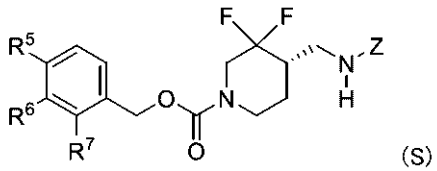



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-31.10 | Z31 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-31.11 | Z31 | シクロプロピル | H | H |
| E2-31.12 | Z31 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-31.13 | Z31 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-31.14 | Z31 | Cl | H | F |
| E2-31.15 | Z31 | $CH_3$ | H | F |
| E2-31.16 | Z31 | $CH_3$ | F | H |
| E2-31.17 | Z31 | Cl | F | H |
| E2-31.18 | Z31 | F | F | H |
| E2-31.19 | Z31 | F | H | F |
| E2-31.20 | Z31 | F | H | Cl |
| E2-31.21 | Z31 | F | H | $CH_3$ |
| E2-31.22 | Z31 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-31.23 | Z31 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-31.24 | Z31 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-31.25 | Z31 | エチニル | H | H |
| E2-32.1 | Z32 | H | H | H |
| E2-32.2 | Z32 | $CH_3$ | H | H |
| E2-32.3 | Z32 | Cl | H | H |
| E2-32.4 | Z32 | F | H | H |

【表１Ｅ２－４１】

表1. E2

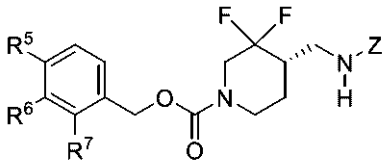



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-32.5 | Z32 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-32.6 | Z32 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-32.7 | Z32 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-32.8 | Z32 | $CF_3$ | H | H |
| E2-32.9 | Z32 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-32.10 | Z32 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-32.11 | Z32 | シクロプロピル | H | H |
| E2-32.12 | Z32 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-32.13 | Z32 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-32.14 | Z32 | Cl | H | F |
| E2-32.15 | Z32 | $CH_3$ | H | F |
| E2-32.16 | Z32 | $CH_3$ | F | H |
| E2-32.17 | Z32 | Cl | F | H |
| E2-32.18 | Z32 | F | F | H |
| E2-32.19 | Z32 | F | H | F |
| E2-32.20 | Z32 | F | H | Cl |
| E2-32.21 | Z32 | F | H | $CH_3$ |
| E2-32.22 | Z32 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-32.23 | Z32 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-32.24 | Z32 | $SO_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－４２】

表1. E2

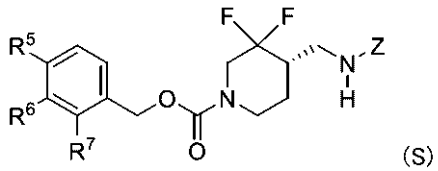



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-32.25 | Z32 | エチニル | H | H |
| E2-33.1 | Z33 | H | H | H |
| E2-33.2 | Z33 | $CH_3$ | H | H |
| E2-33.3 | Z33 | Cl | H | H |
| E2-33.4 | Z33 | F | H | H |
| E2-33.5 | Z33 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-33.6 | Z33 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-33.7 | Z33 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-33.8 | Z33 | $CF_3$ | H | H |
| E2-33.9 | Z33 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-33.10 | Z33 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-33.11 | Z33 | シクロプロピル | H | H |
| E2-33.12 | Z33 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-33.13 | Z33 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-33.14 | Z33 | Cl | H | F |
| E2-33.15 | Z33 | $CH_3$ | H | F |
| E2-33.16 | Z33 | $CH_3$ | F | H |
| E2-33.17 | Z33 | Cl | F | H |
| E2-33.18 | Z33 | F | F | H |
| E2-33.19 | Z33 | F | H | F |

【表１Ｅ２－４３】

表1. E2

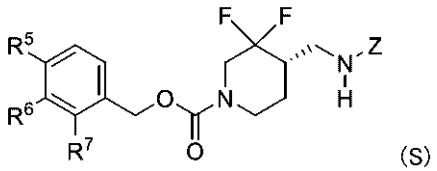



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-33.20 | Z33 | F | H | Cl |
| E2-33.21 | Z33 | F | H | $CH_3$ |
| E2-33.22 | Z33 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-33.23 | Z33 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-33.24 | Z33 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-33.25 | Z33 | エチニル | H | H |
| E2-34.1 | Z34 | H | H | H |
| E2-34.2 | Z34 | $CH_3$ | H | H |
| E2-34.3 | Z34 | Cl | H | H |
| E2-34.4 | Z34 | F | H | H |
| E2-34.5 | Z34 | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-34.6 | Z34 | $CF_2H$ | H | H |
| E2-34.7 | Z34 | $CH_2F$ | H | H |
| E2-34.8 | Z34 | $CF_3$ | H | H |
| E2-34.9 | Z34 | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-34.10 | Z34 | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-34.11 | Z34 | シクロプロピル | H | H |
| E2-34.12 | Z34 | $OCF_3$ | H | H |
| E2-34.13 | Z34 | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-34.14 | Z34 | Cl | H | F |

【表１Ｅ２－４４】

表1. E2

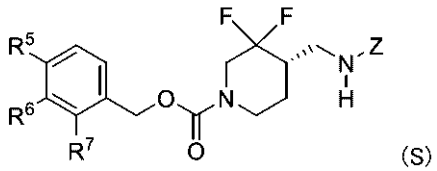



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-34.15 | Z34 | $CH_3$ | H | F |
| E2-34.16 | Z34 | $CH_3$ | F | H |
| E2-34.17 | Z34 | Cl | F | H |
| E2-34.18 | Z34 | F | F | H |
| E2-34.19 | Z34 | F | H | F |
| E2-34.20 | Z34 | F | H | Cl |
| E2-34.21 | Z34 | F | H | $CH_3$ |
| E2-34.22 | Z34 | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-34.23 | Z34 | $SCH_3$ | H | H |
| E2-34.24 | Z34 | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-34.25 | Z34 | エチニル | H | H |
| E2-35.1 | Z35, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-35.2 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-35.3 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-35.4 | Z35, $R^a$はHである | F | H | H |
| E2-35.5 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-35.6 | Z35, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-35.7 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-35.8 | Z35, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-35.9 | Z35, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－４５】

表1. E2

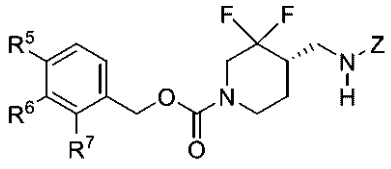



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-35.10 | Z35, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-35.11 | Z35, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-35.12 | Z35, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-35.13 | Z35, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-35.14 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-35.15 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-35.16 | Z35, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-35.17 | Z35, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-35.18 | Z35, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-35.19 | Z35, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-35.20 | Z35, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-35.21 | Z35, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-35.22 | Z35, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-35.23 | Z35, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-35.24 | Z35, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |
| E2-35.25 | Z35, $R^a$はHである | エチニル | H | H |
| E2-36.1 | Z36, $R^a$はHである | H | H | H |
| E2-36.2 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | H |
| E2-36.3 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | H |
| E2-36.4 | Z36, $R^a$はHである | F | H | H |

【表１Ｅ２－４６】

表1. E2

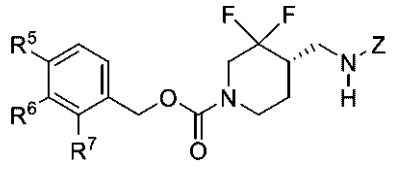



(S)

| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-36.5 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2CH_3$ | H | H |
| E2-36.6 | Z36, $R^a$はHである | $CF_2H$ | H | H |
| E2-36.7 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2F$ | H | H |
| E2-36.8 | Z36, $R^a$はHである | $CF_3$ | H | H |
| E2-36.9 | Z36, $R^a$はHである | $CF_2CH_3$ | H | H |
| E2-36.10 | Z36, $R^a$はHである | $CH_2CF_3$ | H | H |
| E2-36.11 | Z36, $R^a$はHである | シクロプロピル | H | H |
| E2-36.12 | Z36, $R^a$はHである | $OCF_3$ | H | H |
| E2-36.13 | Z36, $R^a$はHである | $OCF_2H$ | H | H |
| E2-36.14 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | F |
| E2-36.15 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | H | F |
| E2-36.16 | Z36, $R^a$はHである | $CH_3$ | F | H |
| E2-36.17 | Z36, $R^a$はHである | Cl | F | H |
| E2-36.18 | Z36, $R^a$はHである | F | F | H |
| E2-36.19 | Z36, $R^a$はHである | F | H | F |
| E2-36.20 | Z36, $R^a$はHである | F | H | Cl |
| E2-36.21 | Z36, $R^a$はHである | F | H | $CH_3$ |
| E2-36.22 | Z36, $R^a$はHである | Cl | H | $CH_3$ |
| E2-36.23 | Z36, $R^a$はHである | $SCH_3$ | H | H |
| E2-36.24 | Z36, $R^a$はHである | $SO_2CH_3$ | H | H |

【表１Ｅ２－４７】

表1. E2




| 化合物 | Z | $R^5$ | $R^6$ | $R^7$ |
|---|---|---|---|---|
| E2-36.25 | Z36, $R^a$はHである | エチニル | H | H |

【００７８】

薬理学

グルタメート（ＧＬＵ）は、哺乳動物の脳および中枢神経系（ＣＮＳ）における機能的な興奮性神経伝達物質である。この内在性の神経伝達物質の作用は、代謝型Ｇタンパク質共役（ｍＧｌｕＲ）およびリガンド開口型イオンチャネルまたはイオンチャネル型ＧｌｕＲに広く分類されるグルタミン酸レセプター（ＧＬＵＲ）にＧＬＵが結合し、活性化することによって媒介される。イオンチャネル型ＧＬＵＲは、選択的レセプターアゴニストの作用に基づいて３つの主要なタイプ：ＮＭＤＡ（Ｎ－メチル－Ｄ－アスパラギン酸選択的）、ＫＡ（カイニン酸選択的）およびＡＭＰＡ（α－アミノ－３－ヒドロキシ－５－メチル－４－イソオキサゾールプロピオン酸）レセプターに薬理学的に分類され、これらのレセプターの構造および薬理学的機能は、最近、詳細に概説された（Ｓ．　Ｆ．　Ｔｒａｙｎｅｌｉｓら、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，　２０１０，　６２，　４０５－４９６）。電気生理学研究から、ＮＭＤＡＲが、内在性$Mg^{2+}$による電圧依存性チャネル遮断を受けやすい陽イオンチャネルであると実証された。コアゴニストとしてのグリシンの存在下においてグルタメートによってＮＭＤＡＲが活性化されると、レセプターイオンチャネルが開口する。これにより、細胞内に$Na^+$および$Ca^{2+}$が流入して、興奮性シナプス後電位（ＥＰＳＰ）が発生し、$Ca^{2+}$によってニューロンにおけるセカンドメッセンジャーシグナル伝達経路が活性化される。それらの$Ca^{2+}$に対する透過性のおかげで、ＮＭＤＡレセプターの活性化は、ニューロンの連絡の長期間の変化、例えば、学習および記憶およびシナプス可塑性を制御する。

【００７９】

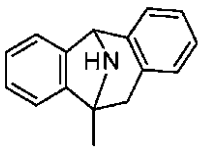
選択的リガンドを用いた最初の薬理学的特徴付け以来、分子生物学およびクローニング研究によって、ＮＭＤＡＲを分子レベルで詳細に特徴付けることが可能になった（Ｐａｏｌｅｔｔｉら、２０１３，　Ｎａｔ．　Ｒｅｖ．　Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．　１４：３８３－４００）。したがって、ＮＭＤＡＲは、２つのＮＲ１サブユニットおよび２つのＮＲ２サブユニットを含むヘテロ四量体である。ＮＲ１サブユニットは、グリシンコアゴニストに対する結合部位を含み、ＮＲ２サブユニットは、グルタメートに対する結合部位を含む。ＮＲ１に複数のスプライスバリアントが存在することおよび異なる遺伝子由来のＮＲ２の４つのアイソフォーム（ＮＲ２Ａ、ＮＲ２Ｂ、ＮＲ２ＣおよびＮＲ２Ｄ）が存在することによって、多様な分子アレイおよびＮＭＤＡＲがもたらされる。ＮＭＤＡＲの薬理学的特性および電気生理学的特性は、特定のＮＲ１アイソフォームおよびＮＲ２サブタイプ組成に応じて変動する。さらに、ＮＲ２サブタイプアイソフォームは、細胞型および脳領域において異なって発現される。したがって、ＮＲ２サブユニットと選択的に相互作用する化合物は、特に脳領域において特異的な薬理学的効果を発揮でき、高い特異性および選択性でＣＮＳ疾患を処置する可能性を有し得る（例えば、ｖｚ副作用）。例えば、他の脳構造

と比べて小脳におけるＮＲ２Ｂサブタイプの低発現（Ｃｕｌｌ－Ｃａｎｄｙら、１９９８，Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．３７：１３６９－１３８０）は、このサブタイプに対するより低い運動副作用を示唆した。

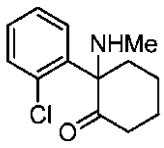
【００８０】

ＮＭＤＡレセプター拮抗作用は、脳卒中、てんかん、疼痛、うつ病　パーキンソン病およびアルツハイマー病をはじめとした種々のＣＮＳ疾患を処置する可能性について広く調査されてきた（Ｐａｏｌｅｔｔｉら、Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｎｅｕｒｏｓｃｉ １４：３８３－４００；Ｓａｎｃｏｒａ，２００８，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．，７，４２６－４３７）。ＮＭＤＡレセプターは、レセプター阻害剤を開発するためのいくつかの薬理学的入口点を提供する。ＮＭＤＡＲイオンチャネルポアの直接の遮断剤は、てんかん、疼痛および神経変性／脳卒中をはじめとした多様なインビトロおよびインビボＣＮＳ疾患モデルにおいて有効性が実証できたアンタゴニスト化合物の１つのファミリーである。しかしながら、フェンシクリジン（ＰＣＰ）、ＭＫ－８０１およびケタミンによって例証されるようなこのクラスの化合物は、通常、ＮＭＤＡレセプターサブタイプの多様性にわたって非選択的としてカテゴリー化される。

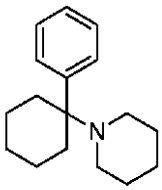
【化９】




MK801 (ジゾシルピン)




ケタミン




フェンシクリジン (PCP)

【００８１】

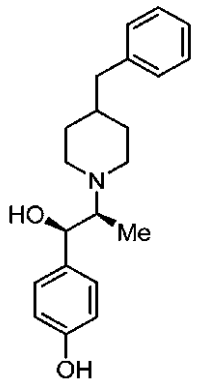
ヒトでは、非選択的な高親和性ＮＭＤＡＲアンタゴニストは、通常、幻覚、不快気分および協調不全を含む重篤な臨床上の副作用に関連する。それにもかかわらず、もともとは麻酔において使用するために認可された静脈内薬物であるケタミン（Ｈａａｓら、１９９２，Ａｎｅｓｔｈｅｓｉａ Ｐｒｏｇ．，３９，６１－６８）が、最近、抗うつ治療としての臨床的有効性を示した（Ｋａｔａｌｉｎｉｃら、２０１３，Ａｕｓｔ．Ｎ．Ｚ．Ｊ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，４７，７１０－７２７）。急性ケタミン治療の抗うつ作用は、標準的なセロトニン再取り込み阻害剤（ＳＳＲＩ）による薬物治療に必要とされるおよそ６週間と比べて、本質的に即時に効果を発現する。したがって、この薬物の静脈内投与は、速やかな効果発現、および継続した間欠投与で維持され得る長期の有効性を示した（Ｚａｒａｔｅら、２００６，Ａｒｃｈ．Ｇｅｎ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ６３，８５６－８６４）。最後に、ケタミンは、双極性うつ病（Ｚａｒａｔｅら、２０１２，Ｂｉｏｌ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，７１，９３９－９４６）を含む、標準的な薬物治療に抵抗性のうつ病の場合において有効であると示された（Ｍｕｒｒｏｕｇｈら、２０１３，American Ｊ．Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，１７０，１１３４－１１４２）。しかしながら、重篤な副作用（Ｇｉａｎｎｉら、１９８５，Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，３，１９７－２１７；Ｃｕｒｒａｎら、２０００，Ａｄｄｉｃｔｉｏｎ，９５，５７５－５９０）および潜在的な慢性毒性（Ｈａｒｄｙら、２０１２，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．３０：３６１１－３６１７；Ｎｏｐｐｅｒｓら、２０１１，Ｐａｉｎ １５２：２１７３－２１７８）を有する静脈内薬物としてのケタミン治療は、有用性が限定的であり、急性投与または間欠投与に限られる。うつ病および他のＣＮＳ疾患のための治療としての適用および有用性の範囲を広げるために、慢性的に投与できる副作用の少ない経口的に有効な選択的ＮＭＤＡアン

タゴニストが必要とされている。

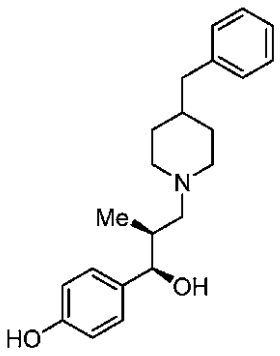
【００８２】

血管拡張薬$\alpha_1$－アドレナリンアンタゴニスト薬であるイフェンプロジルは、ＮＲ２Ｂ
ＮＭＤＡレセプターサブタイプにおいて新規アロステリックモジュレーター作用機序を有すると明らかにされた（Ｒｅｙｎｏｌｄｓら、１９８９，Ｍｏｌ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，３６，７５８－７６５）。この新しい機序は、サブタイプ非選択的イオンチャネル遮断剤の制限副作用は有さず治療効果を有する新しいクラスのＮＭＤＡアンタゴニスト薬として期待できた。この発見の後、望ましくない$\alpha_1$－アドレナリン活性に対して最適化されたイフェンプロジルのＮＲ２Ｂ選択的アンタゴニストアナログ（Ｂｏｒｚａら、２００６，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，６，６８７－６９５；Ｌａｙｔｏｎら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，６，６９７－７０９）に、Ｒｏ－２５，６９８１（Ｆｉｓｃｈｅｒら、１９９７，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，２８３，１２８５－１２９２）および別名トラキソプロジル（ｔｒａｘｏｐｒｏｄｉｌ）としても知られるＣＰ－１０１，６０６（Ｃｈｅｎａｒｄら、１９９５，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３８，３１３８－３１４５；Ｍｅｎｎｉｔｉら、１９９８，ＣＮＳ Ｄｒｕｇ Ｒｅｖｉｅｗｓ．，４，３０７－３２２）が含められた。臨床研究において、ＣＰ－１０１，６０６は、静脈内投与後のヒトにおいて、非選択的ＮＭＤＡアンタゴニストと比べて好ましい解離性副作用プロファイルを有する抗うつ作用を証明した（Ｐｒｅｓｋｏｒｎら、２００８，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２８，６３１－６３７）。しかしながら、ＣＰ－１０１，６０６は、薬物動態学的特性が最適以下であり、制限的な静脈内投与を必要とする。ＣＰ－１０１，６０６の場合、上述の抗うつ薬臨床研究において、最適な結果のためには、緩徐な静脈内注入プロトコルが必要だった（Ｐｒｅｓｋｏｒｎら、２００８，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２８，６３１－６３７）。

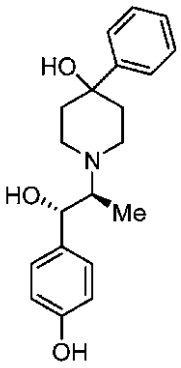
【化１０】




イフェンプロジル




Ro-25,6981



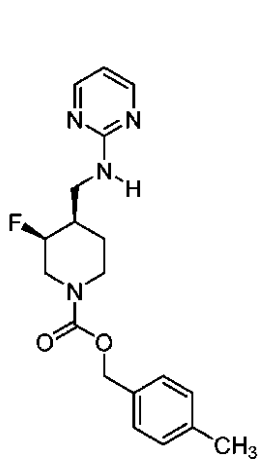

CP-101,606

【００８３】

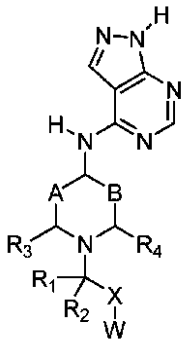
Ｂ．Ｒｕｐｐａらが概説しているように（Ｋ．Ｂ．Ｒｕｐｐａら、Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２０１２，４７：８９－１０３）、報告されている他のＮＲ２Ｂアンタゴニストとしては、ＭＫ０６５７（Ｊ．Ａ．ＭｃＣａｕｌｅｙら、３ｒｄ Ａｎｇｌｏ－Ｓｗｅｄｉｓｈ Ｍｅｄｉｃｉ

ｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ, Ａｒｅ, Ｓｗｅｄｅｎ, Ｍａｒ. １１－１４, ２００７；Ｌ. Ｍｏｎｙら、Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊ. ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２００９, １５７：１３０１－１３１７；国際出願公開番号ＷＯ２００４／１０８７０５；米国特許第７，５９２，３６０号も参照のこと）および下記に描かれる特異的アナログＬＸ－１を含む下記の式ＬＸの化合物（国際出願公開番号ＷＯ２００６／１１３４７１）が挙げられる。

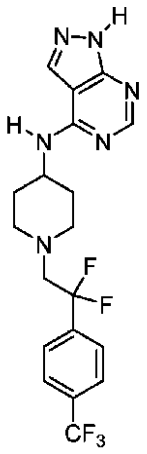
【化１１】



MK0657



LX



LX-1

【００８４】

ＮＲ２Ｂのインビトロおよびインビボ効力を維持しつつ、ｈＥＲＧおよびＣＹＰ２Ｄ６の安全性の不利益を克服することに関して、塩基性アミン部分を有するＮＲ２Ｂアンタゴニストが示す難点は、Ｋａｗａｉら（Ｍ. Ｋａｗａｉら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍ. Ｌｅｔｔ. ２００７, ｖ１７：５５３３－５５３６）およびＢｒｏｗｎら（Ｂｒｏｗｎら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍ. Ｌｅｔｔ. ２０１１, ｖ２１：３３９９－３４０３）が述べているように十分に規定されている。ｈＥＲＧチャネルの化合物阻害および心電計（ＥＣＧ）における関連するＱＴ延長が、よく認識された重大なヒトの心血管の安全性リスクである（Ｈａｎｃｏｘら、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２００８, ７３：１５９２－１５９５）。ＱＴ延長は、トルサード・ド・ポアンツ（ＴｄＰ）心不整脈に至ることがあり、それが悪化して心室頻拍および突然死に至ることがある。

【００８５】

ＣＹＰ２Ｄ６を含むヒト代謝性シトクロムＰ－４５０酵素の化合物阻害は、薬物－薬物相互作用に起因して、ヒトの薬物安全性に関するリスクになる（Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ Ｈａｎｄｂｏｏｋ：Ｃｏｎｃｅｐｔｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ, ｅｄ. Ａｌａ Ｆ. Ｎａｓｓａｒ ｃｏｐｙｒｉｇｈｔ ２００９ Ｗｉｌｅｙ & Ｓｏｎｓ, Ｈｏｂｏｋｅｎ, ＮＪ）。したがって、ＣＹＰ２Ｄ６の基質である薬物のクリアランスは、ＣＹＰ２Ｄ６を阻害する化合物によって減少し得る。この結果は、所与のＣＹＰ２Ｄ６薬物基質の蓄積に起因して、有毒または副作用過負荷であり得る。確立されたＣＹＰ２Ｄ６基質の中で、抗うつ薬を含むＣＮＳ薬が顕著に重要な役割を果たす。ゆえに、特に、うつ病を含むＣＮＳ適応症における同時薬物療法（ｃｏｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ）または多剤療法の一般的な適用の場合、ＣＹＰ２Ｄ６の阻害は、ＮＲ２Ｂアンタゴニスト薬にとって非常に望ましくない。ＣＹ２Ｄ６基質の例としては、ＳＳＲＩクラスの抗うつ薬、例えば、フルオキセチン、パロキセチンおよびフルボキサミン、デュロキセチン、ＳＳＮＩクラスの抗うつ薬、数多くの抗精神病薬（ハロペリドール、リスペリドンおよびアリピプラゾール（ａｒｉｐｉｐｅｒａｚｏｌｅ）を含む）、数多くのβ遮断降圧薬（

メトプロロール（ｍｅｔａｐｒｏｌｏｌ）、プロプラノロール、チモロールおよびアルプレノロールを含む）およびアルツハイマー病抗コリンエステラーゼ阻害薬ドネペジル（Ｆｌｏｃｋｈａｒｔ ＤＡ（２００７）が挙げられる。“Ｄｒｕｇ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎｓ：Ｃｙｔｏｃｈｒｏｍｅ Ｐ４５０ Ｄｒｕｇ Ｉｎｔｅｒａｃｔｉｏｎ Ｔａｂｌｅ”, Ｉｎｄｉａｎａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｈｏｏｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ, ２０１４年5月２８日に＜＜ｈｔｔｐ：／／ｍｅｄｉｃｉｎｅ．ｉｕｐｕｉ．ｅｄｕ／ｃｌｉｎｐｈａｒｍ／ｄｄｉｓ／＞＞にアクセスした）

【００８６】

ＭＫ０６５７および密接に関係するアナログ（Ｌｉｖｅｒｔｏｎら、Ｊ． Ｍｅｄ． Ｃｈｅｍ． ２００７, ｖ５０：８０７－８１９）は、ヒト経口バイオアベイラビリティに関して改善された世代のＮＲ２Ｂアンタゴニストである。しかしながら、経口投与後のＭＫ０６５７について、薬物関連の収縮期血圧ならびに拡張期血圧の上昇という心血管副作用が、パーキンソン病を有する患者における公開された臨床的有効性の治験において報告されている（Ａｄｄｙら、Ｊ． Ｃｌｉｎ． Ｐｈａｒｍ． ２００９, ｖ４９：８５６－８６４）。同様の血圧に対する作用は、健常な被験体を用いた安全性研究においてもＭＫ０６５７を単回投与した後に観察されたと報告された（Ｐｅｔｅｒｓｏｎら、“Ａ ｒａｎｄｏｍｉｚｅｄ, ｄｏｕｂｌｅ－ｂｌｉｎｄ, ｐｌａｃｅｂｏ－ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ, ｐａｒａｌｌｅｌ－ｇｒｏｕｐ, ｔｈｒｅｅ－ｐａｒｔ ｓａｆｅｔｙ, ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔｉｃ, ａｎｄ ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎａｍｉｃ ｓｔｕｄｙ ｏｆ ＣＥＲＣ－３０１ ｉｎ ｈｅａｌｔｈｙ ｓｕｂｊｅｃｔｓ”, Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｎｅｔｗｏｒｋ ｏｆ Ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ Ｃｅｎｔｅｒｓ Ａｎｎｕａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ, Ａｎｎ Ａｒｂｏｒ, Ｎｏｖ． ５－６, ２０１５）。興味深いことに、ＭＫ０６５７およびその鏡像体（３Ｒ, ４Ｓ化合物）は、ＮＲ２Ｂに対して同様の効力を示す（ＭＫ０６５７＝１３．８ｎＭ；３Ｒ, ４Ｓ鏡像体＝２５．５ｎＭ）。なおもさらに注目すべきことは、ｃｉｓおよびｔｒａｎｓジアステレオマーの効力が、ＮＲ２Ｂに対して同様の効力を示すことである（Ｋｏｕｄｉｈら、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊ． Ｍｅｄ． Ｃｈｅｍ． ５３（２０１２）, ４０８－４１５を参照のこと）。

【００８７】

化合物ＬＸ－１は、動物において経口バイオアベイラビリティを示し、ヒトでの経口バイオアベイラビリティを損ない得るフェノール基を欠く。しかしながら、塩基性アミン部分を有する他のＮＲ２Ｂアンタゴニストと矛盾せず、塩基性ピペリジン窒素原子を有する化合物ＬＸ－１は、この窒素に対してベータ位に塩基性を弱めるビシナルジフルオロ部分が存在するにもかかわらず、$IC_{50}$＜１０μＭ（約４．５μＭ）でヒトｈＥＲＧチャネル阻害を示し、ヒトＣＹＰ２Ｄ６代謝酵素阻害活性を示す（$IC_{50}$約１．０μＭ）。

【００８８】

広い適用範囲およびヒトでの安全な使用のために、Ｋ．Ｂ．Ｒｕｐｐａら、Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２０１２, ４７：８９－１０３でも述べられているように、改善されたＮＲ２Ｂ選択的アンタゴニストが必要とされている。薬物動態、吸収、代謝、排出（ＡＤＭＥ、例えば、経口活性）、改善された有効性、オフターゲット活性、改善された相対的な治療上の安全性指標および慢性経口治療との適合性によって例証される、１つまたはそれを超える点が改善されたＮＲ２Ｂアンタゴニスト化合物が必要とされている。例えば、経口投与後のＭＫ０６５７に対する薬物関連の収縮期血圧ならびに拡張期血圧の上昇という心血管副作用が、パーキンソン病を有する患者における公開された臨床的有効性の治験において報告されている（Ａｄｄｙら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍ．２００９, ｖ４９：８５６－８６４）。同様の血圧に対する作用は、健常な高齢の被験体を用いた安全性研究においてもＭＫ０６５７を単回投与した後に観察されたと報告された。

【００８９】

提供される化学的実体は、ＮＲ２Ｂレセプターのアンタゴニストであり、１つまたはそ

れを超える薬学的薬物特性、例えば、経口バイオアベイラビリティ、薬物動態パラメータ、ＡＤＭＥ特性（例えば、ＣＹＰ阻害、代謝産物形成）、インビボおよび／またはインビトロの薬理学的安全性に関して技術的利点を有する。

【００９０】

いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、ＮＲ２Ａと対比して、≧４００のＮＲ２Ｂ機能的ＮＭＤＡレセプター選択性を有する（「ＮＲ２Ｂ選択性」は、ＮＲ２Ａ　ＩＣ$_{50}$／ＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$比として測定され、ここで、ＩＣ$_{50}$値は、実施例２．１の手順に従って計測される）。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧３００のＮＲ２Ｂ選択性を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧２００のＮＲ２Ｂ選択性を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧１００のＮＲ２Ｂ選択性を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧５０のＮＲ２Ｂ選択性を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧２０のＮＲ２Ｂ選択性を有する。

【００９１】

いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧５μＭのｈＥＲＧ活性（実施例２．２の手順に従って計測されるｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$として測定される）を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧１０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧１５μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧２０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧２５μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧３０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≧４０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。

【００９２】

いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ機能的アンタゴニスト活性（実施例２．１の手順に従って計測されるＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$として測定される）および≧５μＭのｈＥＲＧ活性（実施例２．２の手順に従って計測されるｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$として測定される）を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧１０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧１５μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧２０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧２５μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧３０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧４０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦１００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧５μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦１００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧１０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦５０ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧５μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦５０ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧１０μＭのｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$を有する。

【００９３】

いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ機能的アンタゴニスト活性（実施例２．１の手順に従って計測されるＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$として測定される）および≧２μＭのＣＹＰ２Ｄ６阻害（実施例２．３の手順に従って測定されるＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$として計測される）を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧３μＭのＣＹＰ

２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧４μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧５μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および約５～１０μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦２００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧１０μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦１００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧２μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦１００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧３μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦１００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧４μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦１００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧５μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦１００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および約５～１０μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦１００ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧１０μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦５０ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧２μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦５０ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧３μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦５０ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧４μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦５０ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧５μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦５０ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および約５～１０μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。いくつかの実施形態において、提供される化学的実体は、≦５０ｎＭのＮＲ２Ｂ　ＩＣ$_{50}$および≧１０μＭのＣＹＰ２Ｄ６　ＩＣ$_{50}$を有する。

使用、製剤化および投与ならびに薬学的に許容され得る組成物

【００９４】

いくつかの実施形態において、本発明は、本発明の化学的実体またはその薬学的に許容され得る誘導体および薬学的に許容され得るキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物における化学的実体の量は、生物学的サンプルまたは患者においてＮＲ２Ｂを測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。いくつかの実施形態において、本発明の組成物における化学的実体の量は、生物学的サンプルまたは患者においてＮＲ２Ｂを測定可能な程度に阻害するのに有効であるような量である。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、そのような組成物を必要とする患者に投与するために製剤化される。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、患者に経口投与するために製剤化される。

【００９５】

用語「患者」は、本明細書中で使用されるとき、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【００９６】

用語「薬学的に許容され得るキャリア、アジュバントまたはビヒクル」とは、共に製剤化される化学的実体の薬理学的活性を消失させない無毒性のキャリア、アジュバントまたはビヒクルのことを指す。本発明の組成物において使用され得る薬学的に許容され得るキャリア、アジュバントまたはビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドケイ酸、三ケイ酸マグネ

シウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。

【００９７】

「薬学的に許容され得る誘導体」は、レシピエントに投与されたとき、本発明の化学的実体またはその阻害的に活性な代謝産物または残基を直接または間接的に提供することができる、本発明の化学的実体の任意の無毒性のエステル、エステルの塩または他の誘導体（例えば、プロドラッグ）を意味する。

【００９８】

本明細書中で使用されるとき、用語「その阻害的に活性な代謝産物または残基」は、その代謝産物または残基もまたＮＲ２Ｂの阻害剤であることを意味する。

【００９９】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸に、経鼻的に、頬側に、経膣的に、または埋め込みレザバーを介して、投与され得る。本明細書中で使用されるとき、用語「非経口的」には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入の手法が含まれる。好ましくは、組成物は、経口的に、腹腔内に、または静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌された注射可能な形態は、水性または油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、当該分野で公知の手法に従って、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。滅菌された注射可能な調製物はまた、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒における滅菌された注射可能な溶液または懸濁液、例えば、１，３－ブタンジオールにおける溶液であり得る。使用され得る許容され得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、滅菌された固定油が、慣習的に溶媒または懸濁媒として使用され得る。

【０１００】

この目的のために、合成モノ－またはジ－グリセリドを含む任意の無刺激性の固定油が使用され得る。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体が、天然の薬学的に許容され得る油、例えば、オリーブ油またはひまし油、特に、それらのポリオキシエチル化されたバージョンと同様に、注射可能物の調製において有用である。これらの油溶液または油懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、または薬学的に許容され得る剤形（エマルジョンおよび懸濁液を含む）の製剤化において通常使用される同様の分散剤も含み得る。他の通常使用される界面活性剤、例えば、Ｔｗｅｅｎ、Ｓｐａｎおよび他の乳化剤、または薬学的に許容され得る固体、液体もしくは他の剤形の製造において通常使用されるバイオアベイラビリティエンハンサーもまた、製剤化の目的で使用してもよい。

【０１０１】

本発明の薬学的に許容され得る組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む任意の経口的に許容され得る剤形で経口投与され得る。経口で使用するための錠剤の場合、通常使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムも通常加えられる。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口で使用するために水性懸濁液が必要とされるとき、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と混合される。所望であれば、ある特定の甘味剤、香味料または着色剤も加えてもよい。

【０１０２】

あるいは、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、直腸に投与するための坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体であるがゆえに直腸で融解して薬物を放出する好適な非刺激性の賦形剤と作用物質を混合することによって調製され得る。そのような材料としては、カカオバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【０１０３】
本発明の薬学的に許容され得る組成物は、特に、処置の標的が、眼、皮膚または下部腸管の疾患を含む、局所的適用によって容易に接近可能な領域または器官を含むとき、局所的にも投与され得る。これらの領域または器官の各々に適した局所的製剤は、容易に調製される。
【０１０４】
下部腸管に対する局所的適用は、直腸坐剤製剤（上記を参照のこと）または好適な浣腸製剤として行われ得る。局所的経皮パッチも使用され得る。
【０１０５】
局所的適用の場合、提供される薬学的に許容され得る組成物は、１つまたはそれを超えるキャリアに懸濁または溶解された有効な構成要素を含む好適な軟膏として製剤化され得る。本発明の化合物を局所的投与するためのキャリアとしては、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられる。あるいは、提供される薬学的に許容され得る組成物は、１つまたはそれを超える薬学的に許容され得るキャリアに懸濁または溶解された有効な構成要素を含む好適なローションまたはクリームとして製剤化され得る。好適なキャリアとしては、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。
【０１０６】
眼に使用する場合、提供される薬学的に許容され得る組成物は、保存剤、例えば、塩化ベンジルアルコニウム（ｂｅｎｚｙｌａｌｋｏｎｉｕｍ　ｃｈｌｏｒｉｄｅ）を含むまたは含まない、ｐＨ調整された等張性の滅菌食塩水における微粒子化された懸濁液、または好ましくは、ｐＨ調整された等張性の滅菌食塩水における溶液として製剤化され得る。あるいは、眼に使用する場合、薬学的に許容され得る組成物は、軟膏、例えば、ワセリンにおいて製剤化され得る。
【０１０７】
本発明の薬学的に許容され得る組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入によっても投与され得る。そのような組成物は、薬学的製剤の分野で周知の手法に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用して、食塩水における溶液として調製され得る。
【０１０８】
最も好ましくは、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、経口投与のために製剤化される。そのような製剤は、食物とともにまたは食物なしで投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、食物とともに投与される。
【０１０９】
単回投与形態の組成物を生成するためにキャリア材料と混合され得る本発明の化合物の量は、処置される宿主および特定の投与様式をはじめとした種々の因子に応じて変動する。好ましくは、提供される組成物は、上記阻害剤の０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日という投与量が、これらの組成物を投与される患者に投与され得るように製剤化されるべきである。
【０１１０】
任意の特定の患者に対する具体的な投与量および処置レジメンは、使用される具体的な化合物の活性、齢、体重、全般的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の併用、および処置している医師の判断および処置されている特定の疾患の重症度をはじめとした種々の因子に依存することも理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量は、その組成物中の特定の化合物にも依存する。
化学的実体および薬学的に許容され得る組成物の使用

【０１１１】
ＮＲ２Ｂレセプターアンタゴニストのヒトへの治療的適用は、Ｔｒａｙｎｅｌｉｓら（Ｓ．Ｆ．Ｔｒａｙｎｅｌｉｓら、Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，２０１０，６２：４０５－４９６）、Ｂｅｉｎａｔら（Ｃ．Ｂｅｉｎａｔら、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１０，１７：４１６６－４１９０）およびＭｏｎｙら（Ｌ．Ｍｏｎｙら、Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊ．ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２００９，１５７：１３０１－１３１７）による概説に要約されている。ＮＲ２Ｂの拮抗作用は、うつ病、疼痛、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、脳虚血、外傷性脳損傷、発作性障害（例えば、てんかん）および片頭痛を含む疾患および障害の処置において有用であり得る。（Ｓ．Ｂ．Ｂａｕｓｃｈら、Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ，２０１０，５１：１０２－１０５；Ｐ．Ｍａｒｅｓ，Ｎａｕｎｙｎ－Ｓｃｈｍｉｅｄｅｂｅｒｇ’ｓ Ａｒｃｈ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２０１４，３８７：７５３－７６１；Ｅ．Ｓｚｃｚｕｒｏｗｓｋａら、Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ，２０１５，１１１：１－８）。

【０１１２】
ＮＲ２Ｂのアンタゴニストまたは中枢神経系（ＣＮＳ）の疾患もしくは障害に対する処置として本発明において利用される化学的実体の活性は、インビトロまたはインビボにおいてアッセイされ得る。本発明の化合物の有効性のインビボ評価は、ＣＮＳの疾患または障害の動物モデル、例えば、げっ歯類または霊長類モデルを用いて行われ得る。細胞ベースのアッセイは、例えば、ＮＲ２Ｂを発現する組織から単離された細胞株またはＮＲ２Ｂを組換え的に発現する細胞株を用いて行われ得る。さらに、生化学的アッセイまたは機序に基づくアッセイ、例えば、ｃＡＭＰまたはｃＧＭＰレベルの計測、ノーザンブロット、ＲＴ－ＰＣＲなどが、行われ得る。インビトロアッセイとしては、細胞の形態、タンパク質の発現、および／または細胞傷害性、酵素阻害活性、および／または本発明の化学的実体で細胞を処置した後の機能的結果を測定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、阻害剤が細胞内のタンパク質または核酸分子に結合する能力を定量する。阻害剤の結合は、結合前にその阻害剤を放射標識し、阻害剤／標的分子複合体を単離し、結合した放射標識の量を測定することによって、計測され得る。あるいは、阻害剤の結合は、既知の放射性リガンドに結合した精製されたタンパク質または核酸とともに新しい阻害剤をインキュベートする競合実験を行うことによって測定され得る。本発明においてＮＲ２Ｂのアンタゴニストとして利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、下記の実施例に示される。上述のアッセイは、例示的なものであって、本発明の範囲を限定すると意図されていない。当業者は、同じ結果をもたらす等価なアッセイを開発するために、従来のアッセイに対して改変を行うことができることを理解できる。

【０１１３】
当業者は、望ましいまたは有効な化合物の同定および／または特徴付けが、通常、動物モデルにおける１つまたはそれを超える活性の評価を含むことを理解する。当業者はさらに、そのような動物モデルが、ヒトでの実験を必ずしも正確に再現するとは限らないことを理解する（Ｂｅｚａｒｄら、Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ ２１１：１，２０１２）。とりわけ、特定のヒト症状の１つまたはそれを超える症候を模倣する動物モデルが開発されることが多いが、それは、その動物において観察される症候が、ヒトにおいてその症候を引き起こす機序と同じ機序に起因するかもしくは同じ機序に帰することができることを保証すること、または場合によっては、ヒトにおいて症候を引き起こす機序と同じ機序に起因するかもしくは同じ機序に帰することができるかを判定することに必ずしも適するとは限らない。さらに、同じ疾患、障害または症状に対して複数の動物モデルが開発されることは珍しいことではなく、それらの複数の動物モデルの各々が、その疾患、障害または症状の１つまたはそれを超える特徴を反映または模倣していることがあり；当業者は、結果が、必ずしもそのようなモデルの間で全く一致するとは限らないこと、ならびにヒトの応答を合理的に予測する結論を出すために判断および／または解釈が必要とされ得ることを理解する。なおもさらには、特に、本明細書中に記載されるような神経学的な症状の動

物モデルの場合、そのモデルにおいて観察される種々の測定値または応答は、ヒトの応答をモデル化または予測する点においてその他のものよりも信頼できる可能性がある。

【０１１４】

ほんの少しの例を挙げると、うつ病に対して利用可能な動物モデルは、うつ病に対する様々な程度の様相、構成および予測妥当性を有し、抗うつプロセスの理解に異なって寄与することは当該分野で公知である（Ｄｕｍａｎ Ｃ．Ｈ．Ｖｉｔａｍｉｎｓ ＆ Ｈｏｒｍｏｎｅｓ ８２：１－２１，２０１０）。

【０１１５】

本明細書中に記載される研究に関連して通常使用されるモデルとしては、例えば、抗うつ薬の有効性の評価に使用されることが多いげっ歯類の強制水泳試験（Ｃａｎら、Ｊ．Ｖｉｓ．Ｅｘｐ．２０１２，５９：３６３８；Ｂｏｇｄａｎｏｖａら、Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｂｅｈａｖ．１１８：２２７，２０１３）が挙げられる。強制水泳試験を行うために異なるプロトコルが利用可能である（Ｓｌａｔｔｅｒｙ ＆ Ｃｒｙａｎ Ｎａｔｕｒｅ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ７：１００９，２０１２；Ｌｕｃｋｉら、２００１，Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １５５：３１５－３２２）。

【０１１６】

ハロペリドール誘発性カタレプシー（ＨＩＣ）モデルは、ある特定の神経学的な症状および／または症候を処置するための治療薬を特徴付けるために使用されている。例えば、ＨＩＣモデルは、ＰＤに関連するカタレプシーからの保護における潜在的な有用性について治療薬を特徴付ける際に使用するために特に推奨されている（Ｓｔｅｅｃｅ－Ｃｏｌｌｉｅｒら、Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．１６３：２３９，２０００）。さらに、ＨＩＣモデルは、抗うつ薬を特徴付けるために使用されており、１つまたはそれを超える他のアッセイ、例えば、強制水泳試験において同等に発揮され得る抗うつ薬の間の異なる活性を明らかにすることができると報告されている（Ｋｈｉｓｔｉら、Ｉｎｄｉａｎ Ｊ．Ｅｘｐ．Ｂｉｏｌ．３５：１２９７，１９９７）。

【０１１７】

様々な異なるモデルが、てんかんの処置に関連する情報を提供すると報告されているが、てんかん症候群およびそれらの原因が多様性であるせいで、有効性を確定する任意の単一のモデルまたは試験を使用できなくしてしまうことがある。てんかんの研究において用いられるほとんどの動物モデルは、てんかんのモデルではなく、てんかん発作のモデルである。てんかんは、自発的な反復発作を特徴とするので、正常な非てんかん動物において急性発作を電気的に誘導する本明細書中に記載される６Ｈｚ発作試験などの試験は、てんかんのモデルに完全に相当しない可能性がある（Ｌｏｅｓｃｈｅｒ Ｓｅｉｚｕｒｅ ２０１１，２０：３５９－３６８）。逆に、６Ｈｚ発作試験は、治療抵抗性のてんかんの潜在的なスクリーニングであると考えられている。本明細書中に記載される６Ｈｚ発作試験アッセイは、通常ほとんどの抗てんかん薬が有効性を失う４４ｍＡの電流を使用する。したがって、この６Ｈｚ発作試験は、治療抵抗性の辺縁系発作の有用なモデルであると示唆された（Ｂａｒｔｏｎら、Ｅｐｉｌｅｐｓｙ Ｒｅｓ．４７（３）：２１７－２７，２００１）。

【０１１８】

本明細書中に記載されるＰＴＺ試験は、非痙攣性（欠神またはミオクローヌス）てんかん発作に対する抗痙攣薬の活性を予測すると考えられる。Ｌｏｅｓｃｈｅｒによる概説に記載されているように、てんかん患者において非痙攣性発作を防ぐ様々な抗てんかん薬は、ＰＴＺ試験では作用しなかった（Ｌｏｅｓｃｈｅｒ Ｗ．Ｓｅｉｚｕｒｅ ２０：３５９－３６８，２０１１）。ゆえに、ＰＴＺ試験に起因する不確定のまたは否定的なデータは、試験された治療（例えば、化合物）がてんかん患者において有効でないことを必ずしも意味するわけではない。さらに、そのような化合物は、てんかんの異なる動物モデルでは有効であり得る。例えば、ある抗てんかん薬は、６Ｈｚ発作試験（電気的に誘導される発作）では作用しない可能性があるが、ＰＴＺ試験（化学的に誘導される発作）では有効であると証明される可能性がある。

【０１１９】
当業者は、具体的な動物モデル試験において観察される任意の効果が有意であり得ることを理解するだろう。さらに、当業者は、複数の様々な動物疾患モデルを使用することが、特定の作用物質または処置の有効性を特徴付けるために有益であり得ることを理解するだろう。さらに、当業者は、動物モデルにおける特定の作用物質のすべての評価が、活性に関する有力な証拠を提供することは必要なく；特に、反応条件の最適化によって、最初の研究において観察されなかった活性が明らかにされ得ると理解されるので、いくつかの場合において、１つの状況における活性に関する肯定的な証拠が、別の状況において活性に関する証拠がないことよりも有意であり得ることを理解するだろう。
【０１２０】
本明細書中で使用されるとき、用語「処置」、「処置する（ｔｒｅａｔ）」および「処置する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」とは、本明細書中に記載されるような疾患もしくは障害またはその１つもしくはそれを超える症候を逆転させること、緩和すること、その発生を遅延させることまたはその進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態において、処置は、１つまたはそれを超える症候が発生した後に投与され得る。他の実施形態において、処置は、症候の非存在下において投与され得る。例えば、処置は、症候の発生の前に感受性の個体に投与され得る（例えば、症候の履歴に鑑みて、および／または遺伝的もしくは他の感受性の因子に鑑みて）。処置は、症候が消散した後にも、例えば、再発を予防するためまたは遅延させるために、継続され得る。
【０１２１】
化学的実体および組成物は、本発明の方法に従って、ＣＮＳ疾患もしくは障害の処置またはその重症度の低下に有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与され得る。
【０１２２】
いくつかの実施形態において、化学的実体および組成物は、本発明の方法に従って、ＮＲ２Ｂに関連する疾患もしくは障害の処置またはその重症度の低下に有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与され得る。
【０１２３】
いくつかの実施形態において、化学的実体および組成物は、本発明の方法に従って、ＣＮＳ疾患もしくは障害の処置またはその重症度の低下に有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与され得る。
【０１２４】
いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、随伴性の不安障害を伴うまたは伴わないうつ病、例えば、単一エピソードおよび反復性のうつ病性障害、気分変調性障害、大うつ病性障害、精神病性うつ病、月経前不快気分障害、産後うつ病、季節性感情障害（ＳＡＤ）、気分障害、処置抵抗性うつ病（ＴＲＤ、すなわち、他の薬物治療に反応しなかった大うつ病性障害）、慢性病状、例えば、癌または慢性疼痛、化学療法、慢性ストレスおよび外傷後ストレス障害が原因のうつ病である。
【０１２５】
いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、急性情動障害であり、例えば、双極Ｉ型および双極ＩＩ型躁病を含む双極性障害から選択される。
【０１２６】
いくつかの実施形態において、本発明は、物質乱用障害を処置する方法を提供し、ここで、処置は、疼痛のオピオイド処置に対する耐性および／または依存を低下させ、および／または、その方法は、例えば、アルコール、オピオイド類、ヘロインおよびコカインの離脱症候群を処置することによって物質乱用障害を処置する。本明細書中で使用されるとき、用語「物質乱用障害」には、生理学的依存を伴うまたは伴わない物質依存または物質乱用が含まれる。これらの障害に関連する物質としては、アルコール、アンフェタミン（またはアンフェタミン様物質）、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚剤、吸入剤、マリファナ、ニコチン、オピオイド類、フェンシクリジン（またはフェンシクリジン様化合物）、鎮静薬－催眠薬またはベンゾジアゼピン類ならびに他の（または未知の）物質および上

記のすべてのものの組み合わせが挙げられる。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、物質乱用障害には、休薬障害、例えば、知覚障害を伴うまたは伴わないアルコール離脱；アルコール離脱せん妄；アンフェタミン離脱；コカイン離脱；ニコチン離脱；オピオイド離脱；知覚障害を伴うまたは伴わない鎮静薬、催眠薬または抗不安薬離脱；鎮静薬、催眠薬または抗不安薬離脱せん妄；および他の物質に起因する離脱症候が含まれる。ニコチン離脱の処置に対する言及には、禁煙に関連する症候の処置が含まれることが理解されるだろう。他の物質乱用障害としては、離脱中に発症した物質誘発性不安障害；離脱中に発症した物質誘発性気分障害；および離脱中に発症した物質誘発性睡眠障害が挙げられる。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、疼痛であり、例えば、神経因性疼痛（例えば、帯状疱疹後神経痛、神経の損傷／傷害、「ディニア（ｄｙｎｉａｓ）」、例えば、外陰部痛、幻肢痛、神経根引き抜き損傷、有痛性糖尿病性ニューロパシー、圧迫性モノニューロパシー、虚血性ニューロパシー、有痛性外傷性モノニューロパシーまたは有痛性多発ニューロパシー）、中枢性疼痛症候群（神経系の任意のレベルにおいて実質的に任意の病変によって潜在的に引き起こされる）および手術後疼痛症候群（例えば、乳房切除術後症候群、開胸術後症候群、断端痛）、骨痛および関節痛（変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎）、反復運動による疼痛、手根管症候群、歯痛、癌疼痛、筋筋膜性疼痛（筋損傷、線維筋痛症）、周術期疼痛（一般的な手術、婦人科の手術）、慢性疼痛、月経困難、ならびにアンギナに関連する疼痛および様々な器官の炎症性疼痛（例えば、変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性疾患、腱鞘炎および痛風）、頭痛、片頭痛および群発性頭痛を含む種々の原因から生じる疼痛状態から選択される疼痛である。いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、難治性の疼痛、例えば、片頭痛、線維筋痛症および三叉神経痛に関連する。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、片頭痛障害である。片頭痛は、世界中で１０～１５％の有病率を有する最も一般的な神経障害に入る。片頭痛を有する患者の３分の１は、前兆と呼ばれる一過性の局所神経症候にも苦しんでいる。前兆は、通常、頭痛の数分前から数時間前に始まるが、頭痛の段階の間または頭痛の非存在下でさえも生じ得る。最も興味深い前兆の態様は、「拡大する」形質であり、これは、隣接する脳組織に沿ってゆっくり広がる発症機序を示唆する。

【０１３０】

拡延性抑制（ＳＤ）（皮質拡延性抑制（ＣＳＤ）のことも指し得る）が、片頭痛の前兆の電気生理学的基質および頭痛の潜在的な誘因であることを示唆する多数のデータが蓄積している。時折、前兆は、その後に頭痛がほとんどまたは全く生じずに発生し得る。ＳＤは、前兆のある片頭痛に加えて、いくつかの主要な神経障害、例えば、脳卒中および頭部外傷において生じる。さらに、ＳＤは、片頭痛患者における前兆と頭痛との間に存在する潜時の一致を伴って、中枢および末梢の三叉神経血管の侵害受容性経路を活性化することができる。最後に、片頭痛予防薬がＳＤを抑制すると示されたことから、ＳＤは、片頭痛における関連する薬理学的標的であることが示唆される（Ｓｈａｔｉｌｌｏら、Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍ．　２０１５，　９３：１６４－１７０）。

【０１３１】

ＳＤは、およそ３ｍｍ／分の速度で脳組織に伝わるニューロン膜およびグリア膜の著しい脱分極である。この脱分極の波は、麻酔されたラットの皮質におけるＤＣ（直流）の記録によって認識される。同時に、硬膜上のＣＢＦ（脳血流）の増加が計測され得ることから、硬膜静脈の血管拡張が示唆される。ＳＤは、局所的な細胞外$K^+$濃度が臨界閾値を超えたら惹起されるので、膜イオン勾配の乱れに関連し、大量の$K^+$およびグルタメートの流出は、まず、隣接するニューロンを脱分極させ、次いで過分極させて、伝播を促すと考えられている。ＳＤは、グルタメート、$K^+$および$Na^+$／$K^+$－ポンプ阻害剤の適用に

よって薬理学的に、電気的刺激によって、および組織損傷、例えば、外傷、出血または虚血によって、惹起され得る。インサイチュでのヒト脳におけるＳＤの発生についての直接的証拠が、硬膜下の電気生理学的記録法および皮質内のマルチパラメータ電極を用いて得られた（Ａｙａｔａら、Ａｎｎ．　Ｎｅｕｒｏｌ．　２００６，　５９：６５２－６１）。

【０１３２】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、前兆を伴わない片頭痛である。いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、前兆を伴う片頭痛である。いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、典型的な前兆を伴う片頭痛である。いくつかの実施形態において、上記疾患または障害には、脳幹前兆を伴う片頭痛、片麻痺性片頭痛、網膜性片頭痛および／または慢性片頭痛が含まれる。

【０１３３】

いくつかの実施形態において、片頭痛は、ストレス性片頭痛、無症候性もしくは無頭痛性片頭痛、洞性片頭痛、眼性片頭痛、季節性片頭痛、周期性片頭痛症候群、胃内容うっ滞片頭痛、および／または緊張性片頭痛であり得る。

【０１３４】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、中程度から重度の反復性頭痛を特徴とする原発性頭痛障害である。頭痛は、頭の半分に影響し得、１時間から数日間続き得る。いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、緊張性頭痛および／または三叉神経・自律神経性頭痛である。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、群発性頭痛である。群発性頭痛は、ある時間にわたって繰り返される頭痛の１タイプである。一般に、群発性頭痛に罹患している患者は、ある期間（群発期）の間に１日あたり１～３回エピソードを経験し、これが２週間から３ヶ月間続き得る。群発性頭痛は、通常、就寝の１～２時間後に睡眠から目覚めさせる。群発性頭痛は、数ヶ月間または数年間で消失し得るか、または緩解し得るが、何の前触れもなく再発し得る。いくつかの実施形態において、群発性頭痛は、慢性である（例えば、群発期が、数週間ではなく数ヶ月間または数年間であることによって判断される）。ある特定の実施形態において、群発性頭痛は、突発性である。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、頭痛は、悪心、嘔吐、および光、音または匂いに対する感受性を含む症候をもたらし得る。いくつかの実施形態において、片頭痛は、悪心、嘔吐、および光、音または匂いに対する感受性を含む症候をもたらし得る。いくつかの実施形態において、片頭痛の合併症には、片頭痛発作重積、梗塞を伴わない持続的な前兆、片頭痛性脳梗塞（ｍｉｇｒａｉｎｏｓｕｓ　ｉｎｆａｒｃｔｉｏｎ）、および／または片頭痛の前兆によって引き起こされる発作が含まれる。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、睡眠障害およびそれらの続発症（不眠、ナルコレプシーおよび特発性過眠症を含む）から選択される。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、ニューロンの過剰興奮性（ｈｙｐｅｒｅｘｃｉｔａｂｌｉｔｙ）を特徴とするＣＮＳ障害、例えば、てんかん、痙攣、発作、部分発作性障害、全般発作性障害、例えば、欠神発作、無緊張発作、ミオクローヌス発作、強直性発作、強直性間代性発作または「大」発作、てんかん重積状態、皮質伝播性うつ病（ｃｏｒｔｉｃａｌ　ｓｐｒｅａｄｉｎｇ　ｄｅｐｒｅｓｓｉｏｎ）、片頭痛、脳性麻痺、大田原症候群、脆弱Ｘ症候群、小児発作または遺伝的発作、例えば、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群およびアンジェルマン症候群（Ａｎｇｌｅｍａｎ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、結節性硬化症（ｔｕｂｅｒｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）、頭蓋内圧亢進、中枢神経系浮腫、神経毒性、例えば、アルコール曝露によって誘発される毒性、頭部外傷、脳卒中、虚血、低酸素症、および中枢神経系のイオン不均衡に起因するかもしくは中枢

神経系のイオン不均衡をもたらす他の症状の病態生理学的作用、またはニューロン集団の同期放電から選択される。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、発作の発生を特徴とする。発作は、脳の電気活動の制御されない放電の結果である。発作は、通常、突然の、不随意の、分裂的な、およびしばしば破壊的な、感覚性、運動性および認知性の現象として現れる。発作は、身体に対する身体的危害（例えば、咬舌、肢切断および熱傷）、完全な意識消失および失禁を伴うことが多い。例えば、典型的な発作は、腕または脚の自発性振戦として始まり、数秒間または数分間にわたる、全身の調律運動、意識消失ならびに排尿または排便に進行し得る。痙攣発作と非痙攣発作の両方が存在する。痙攣発作は、全身発作または部分発作であり得る。全身発作には６つの主要なタイプがある：強直性間代性発作、強直性発作、間代性発作、ミオクローヌス発作、欠神発作および無緊張発作。非痙攣発作、例えば、欠神発作は、意識レベルの低下として現れ、通常、約１０秒間続く。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、てんかんである。てんかんは、てんかん発作を発生する永続的な素因ならびにこの症状の神経生物学的、認知的、心理学的および社会的重大性を特徴とする脳の障害である（Ｒ．　Ｓ．　Ｆｉｓｈｅｒら、Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ，　２００５，　４６（４）：４７０－４７２）。てんかんは、少なくとも１つのてんかん発作の発生であり得る。てんかん発作は、脳の異常で過剰なまたは同期的なニューロン活動に起因する徴候および／または症候の一過性の発生である。てんかんは、すべての年齢の人に起きる；しかしながら、てんかんは、ほとんどの場合、小児期および高齢期に起きる（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　２０１２）。てんかんの正確な原因は、不明である。てんかんのいくつかの知られている原因としては、頭部外傷、脳卒中、腫瘍、感染または脳の異常が挙げられる。

【０１４１】

てんかんは、特発性（遺伝的原因）または症候性（不明な原因）としてカテゴリー化され、さらに、脳の両方の半球に影響する全般てんかんまたは脳の一方の半球に影響する部分てんかんに分類される。特発性全般てんかんの例としては、小児期欠神てんかん、若年性ミオクローヌスてんかんおよび大発作を伴うてんかんが挙げられる。特発性部分てんかんの例としては、小児期の良性焦点てんかんが挙げられる。症候性の全般てんかんとしては、ウエスト症候群、レノックス・ガストー症候群などが挙げられる。症候性の部分てんかんとしては、側頭葉てんかん、前頭葉てんかんなどが挙げられる。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、発作性障害は、小児発作性障害である。発作の発生が一般に早いので、小児ではより頻繁に発作性障害、例えば、てんかんの症例を具体的な症候群にカテゴリー化できる。それほど重篤でない例は、良性ローランドてんかん、小児期欠神てんかんおよび若年性ミオクローヌスてんかんである（Ａ．Ｎｅｌｉｇａｎら、Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ　２０１２，　１０７：１１３－３３）。小児発作の他の例としては、熱性痙攣、点頭痙攣および新生児期発作が挙げられる。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、発作性障害は、前頭葉てんかん、若年性ミオクローヌスてんかん、ミオクローヌスてんかん、欠神てんかん、レノックス・ガストー症候群、ランドー・クレフナー症候群、Ｄｒａｖｅｔ症候群、進行性ミオクローヌスてんかん、反射てんかん、ラスムッセン症候群、側頭葉てんかん、辺縁系てんかん、てんかん重積状態、腹部てんかん、広範囲の両側ミオクローヌス、月経周期性てんかん、ジャクソン発作性障害、ラフォラ病もしくは感光性てんかん、またはこれらの１つまたはそれを超えるものの組み合わせである。

【０１４４】

てんかんのほとんどの症例において、その疾患は、慢性であり、処置のために慢性的な

薬物療法を必要とする。抗てんかん薬（ＡＥＤ）は、通常、細胞膜のイオンチャネルの活性および活動電位の性質または発生される活動電位のバーストを変化させることをはじめとした種々の機序によって神経活動を抑制する。これらの所望の治療効果は、鎮静という望まれない副作用を伴うことが多い。他の薬物療法は、フェニトインを用いたときに生じるような、著しい非神経性の副作用、例えば、歯肉増殖症、美容上望ましくない歯肉の過成長、および／または頭蓋の肥厚を有する。ＡＥＤの慢性的な使用は、てんかんに罹患している患者の大部分に有効であると証明されたが、持続的な副作用は、患者の生活の質を著しく損ない得る。さらに、古いおよび新しいＡＥＤの現在利用可能な蓄積があるにもかかわらず、てんかん患者のほぼ３分の１が、すべての薬理学的レジメンに非反応性（例えば、不応性）である（Ｍ．Ｍ．Ｃａｓｔｅｌ－Ｂｒａｎｃｏら、Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｆｉｎｄ Ｅｘｐ Ｃｌｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ，２００９，３１（２）：１０１－１０６）。引き続き、より有効な新しいＡＥＤを開発する実質的な必要性がある。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、発作性障害は、処置に不応性である。てんかん性脳症とも称される広汎性脳機能不全を伴う重篤な症候群は、現行の処置に不応性である。てんかん性脳症は、てんかん性活動自体が、基礎病理のみから予想されるものを超える重篤な認知障害または認知低下に関与すると考えられる障害の一群を構成する。さらなる実施形態において、不応性発作性障害は、ニューロン移動に関連する障害、例えば、ヒト小脳回である（Ｓ．Ｂａｎｄｙｏｐａｄｈｙａｙら、Ｅｐｉｌｅｐｓｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００６，７２：１２７－１３９）。難治性発作を外科的に処置された患者のサブグループにおける別の重要な障害は、大脳皮質の限局性形成異常である。抗痙攣薬治療は、そのような皮質奇形を有する患者において有効でないことが多い。いくつかの実施形態において、発作性障害は、限局性皮質形成異常（奇形）における皮質の過剰興奮性を含む（Ｓ．Ｂａｎｄｙｏｐａｄｈｙａｙら、Ｅｐｉｌｅｐｓｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２００６，７２：１２７－１３９）。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、発作障害またはてんかん障害は、遺伝的異常が原因である。遺伝学は、いくつかの機序によるてんかんにおいて重要な役割を果たすと考えられている。単純な遺伝形式および複雑な遺伝形式が、それらのいくつかにおいて特定されている。最近のエキソーム研究およびゲノム配列決定研究は、ＣＨＤ２およびＳＹＮＧＡＰ１およびＤＭＮ１、ＧＡＢＢＲ２、ＦＡＳＮおよびＲＹＲ３を含む、いくつかのてんかん性脳症に関与するいくつかの新規遺伝子変異を明らかにするために始まった。てんかん性脳症（ｅｐｉｌｅｐｔｉｃ ｅｎｃｅｐｈａｌｏｐａｔｈｉｅ）であるウエスト症候群を有する患者は、通常、点頭痙攣（ＩＳ）のクラスターとして３～１２ヶ月間現れる異なる臨床上の電気生理学的特徴およびヒプスアリスミアと呼ばれる特徴的な脳波（ＥＥＧ）パターンを示す。ウエスト症候群は、ＡＲＸ、ＣＤＫＬ５、ＳＴＸＢＰ１およびＳＴ３ＧＡＬ３における変異ならびに様々なコピー数変異（ＣＮＶ）に関連した（Ｊ．Ｒ．Ｌｅｍｋｅら、Ａｎｎ Ｎｅｕｒｏｌ，２０１４，７５（１），１４７－１５４）。ＮＭＤＡレセプターのＮＲ２ＡおよびＮＲ２Ｂをコードする ＧＲＩＮ２Ａおよび ＧＲＩＮ２Ｂにおける変異は、いくつかの神経発達障害に関連する。ＧＲＩＮ２Ａにおける変異は、最近、ローランドスパイクを伴う特発性焦点てんかんおよび関連するてんかん性脳症、すなわち、ランドー・クレフナー症候群、遅延睡眠症候群（ｓｌｏｗ ｓｌｅｅｐ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）における連続的なスパイク波を伴うてんかん、および知的障害に関連する非症候性てんかんにおいて検出された。対照的に、ＧＲＩＮ２Ｂは、これまでてんかん遺伝子として報告されていないが、再三にわたり発作の推定候補遺伝子と考えられており、変異がＩＤおよび統合失調症を有する患者において検出された（Ｊ．Ｒ．Ｌｅｍｋｅら、Ａｎｎ Ｎｅｕｒｏｌ，２０１４，７５（１），１４７－１５４）。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、運動障害である。運動障害としては、パーキンソン病、ジスキネジア（正常な用量のＬ－Ｄｏｐａに伴う副作用を含む）

、遅発性ジスキネジア、薬物誘発性パーキンソニズム、脳炎後パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン－ＡＬＳ痴呆複合症候群、基底核石灰化、アキネジア、無動－硬直症候群、運動緩徐、ジストニア、薬物療法誘発性パーキンソン病、ジルドゥラトゥーレット症候群、ハンチントン病（Ｈｕｎｔｉｎｇｏｎ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）、振戦、舞踏病、ミオクローヌス、チック障害（ｔｉｃｋ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）およびジストニアが挙げられる。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、運動障害は、１つまたはそれを超える、アキネジアおよび無動－硬直症候群、ジスキネジアおよび薬物療法誘発性パーキンソニズム（例えば、神経遮断薬誘発性パーキンソニズム、神経遮断薬性悪性症候群、神経遮断薬誘発性急性ジストニア、神経遮断薬誘発性急性静座不能、神経遮断薬誘発性遅発性ジスキネジアおよび薬物療法誘発性姿勢振戦）である。「無動－硬直症候群」の例としては、パーキンソン病、薬物誘発性パーキンソニズム、脳炎後パーキンソニズム、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症、パーキンソニズム－ＡＬＳ痴呆複合症候群および基底核石灰化が挙げられる。ジスキネジアの例としては、振戦（静止時振戦、姿勢振戦および企図振戦を含む）、舞踏病（例えば、シデナム舞踏病、ハンチントン病、良性遺伝性舞踏病、神経有棘赤血球症、症候性舞踏病、薬物誘発性舞踏病および片側バリズム）、ミオクローヌス（全身性ミオクローヌスおよび限局性ミオクローヌスを含む）、チック（単純チック、複雑チックおよび症候性チックを含む）およびジストニア（全身性ジストニア、例えば、特発性（ｉｏｄｉｏｐａｔｈｉｃ）ジストニア、薬物誘発性ジストニア、症候性ジストニアおよび発作性（ｐａｒｏｘｙｍａｌ）ジストニアおよび限局性ジストニア、例えば、眼瞼痙攣、口下顎ジストニア、痙攣性発声障害、痙性斜頚、軸性ジストニア、ジストニア性書痙および片麻痺性ジストニアを含む）が挙げられる。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、パーキンソン病である。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、ハンチントン病である。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、上記疾患または障害は、統合失調症、アルツハイマー病、前頭側頭型痴呆、ピック病、レビー小体病および他の老年痴呆（例えば、血管性痴呆）を含む障害に関連する認知機能不全である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載される障害を処置する方法を提供し、その方法は、本発明の化学的実体を１つまたはそれを超える医薬品とともに投与する工程を含む。本発明の化学的実体と併用して使用され得る好適な医薬品としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（ＳＳＲＩ）、例えば、うつ病の処置におけるもの；ドーパミン補充療法レジメンおよびドーパミンアゴニスト、例えば、パーキンソン病の処置におけるもの；定型抗精神病薬；非定型抗精神病薬；抗痙攣薬；刺激薬；アルツハイマー病治療；抗片頭痛薬；および抗不安薬が挙げられる。

【０１５３】

好適なＳＳＲＩとしては、シタロプラム、ダポキセチン（ｄａｐｏｘｅｔｉｎｅ）、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、インダルピン（ｉｎｄａｌｐｉｎｅ）、パロキセチン、セルトラリン、ビラゾドンおよびジメリジン（ｚｉｍｅｌｉｄｉｎｅ）が挙げられる。

【０１５４】

好適なドーパミン補充療法レジメンとしては、ＤＯＰＡデカルボキシラーゼ阻害剤、例えば、カルビドパによるＬ－ＤＯＰＡの補充が挙げられる。

【０１５５】

好適なドーパミンレセプターアゴニストとしては、アプリンドル（ａｐｌｉｎｄｏｒｅ）、アポモルフィン、ブロモクリプチン、カベルゴリン、シラドーパ、ジヒドロエルゴク

リプチン、リスリド、パルドプルノキス（ｐａｒｄｏｐｒｕｎｏｘ）、ペルゴリド、ピリベジル、プラミペキソール、ロピニロールおよびロチゴチンが挙げられる。

【０１５６】

好適な定型抗精神病薬としては、クロルプロマジン、チオリダジン、メソリダジン、レボメプロマジン、ロキサピン、モリンドン、ペルフェナジン、チオチキセン、トリフロペラジン、ハロペリドール、フルフェナジン、ドロペリドール、ズクロペンチキソール、フルペンチキソールおよびプロクロルペラジンが挙げられる。

【０１５７】

好適な非定型抗精神病薬としては、アミスルプリド（ａｍｉｓｕｌｐｒｉｄｅ）、アリピプラゾール、アセナピン、ブロナンセリン、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン（ｉｌｏｐｅｒｉｄｏｎｅ）、ルラシドン（ｌｌｕｒａｓｉｄｏｎｅ）、モサプラミン、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、ジプラシドン、ゾテピン、ビフェプルノックス（ｂｉｆｅｐｒｕｎｏｘ）、ピマバンセリンおよびバビカセリン（ｖａｂｉｃａｓｅｒｉｎ）が挙げられる。

【０１５８】

好適な抗痙攣薬としては、フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツレート類、フェノバルビタール、フェノバルビタール、メフォバルビタール、トリメタジオン、メフェニトイン、パラメタジオン、フェンテニレート（ｐｈｅｎｔｈｅｎｙｌａｔｅ）、フェナセミド、メタルビタール、ベンズクロルプロパミド（ｂｅｎｚｃｈｌｏｒｐｒｏｐａｍｉｄｅ）、フェンスクシミド、プリライドン（ｐｒｉｒａｉｄｏｎｅ）、メトスクシミド、エトトイン、アミノグルテチミド（ａｍｉｎｏｇｌｕｔｅｔｈｉｎｉｄｅ）、ジアゼパム、クロナゼパム、クロラゼペート、ホスフェニトイン、エトスクシミド、バルプロエート、フェルバメート、ガバペンチン、ラモトリジン、トピラマート、ビガバトリン（ｖｉｇｒａｂａｔｒｉｎ）、チアギャビン、ジアミド（ｚｉａｍｉｄｅ）、クロバザム、チオペンタール、ミダゾラム、プロポフォール、レベチラセタム、オクスカルバゼピン（ｏｘｃａｒｂａｚｅｐｉｎｅ）、ＣＣＰｅｎｅおよびＧＹＫＩ５２４６６が挙げられる。

【０１５９】

好適な刺激薬としては、Ａｄｄｅｒａｌｌ（アンフェタミン、デキストロアンフェタミン混合塩）、メチルフェニデート、デキストロアンフェタミン、デキサメチルフェニデートおよびリスデキサンフェタミンが挙げられる。

【０１６０】

好適なアルツハイマー病治療としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、リバスチグミン、ドネペジル、ガランタミンおよびフペルジン（ｈｕｐｅｒａｚｉｎｅ）；アルファ－７ニコチンアゴニスト、例えば、エンセニクリン（ｅｎｃｅｎｉｃｌｉｎｅ）；ならびにＡβ４２を減少させる薬物、例えば、ＢＡＣＥ阻害剤、ガンマセクレターゼモジュレーターおよびベータアミロイドペプチド抗体が挙げられる。

【０１６１】

好適な抗片頭痛薬としては、麦角アルカロイド（例えば、エルゴタミンおよびメシル酸ジヒドロエルゴタミン）が挙げられる。他の好適な抗片頭痛薬としては、５－ＨＴ１Ｄアゴニストであるトリプタン、例えば、スマトリプタン（ｓｕｍｉｔｒｉｐｔａｎ）、アルモトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタンおよびゾルミトリプタンが挙げられる。

【０１６２】

頭痛または片頭痛の処置または予防において使用するための他の好適な作用物質としては、鎮痛剤（例えば、アスピリン、ナプロキセン、イブプロフェンおよびアセトアミノフェン）、悪心（ｎａｓｕｅａ）に対する薬剤、カフェイン、抗ヒスタミン剤、粘液酸イソメテプテン、ジバルプロエクスナトリウム／バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、メトプロロール、プロプラノロール、チモロール、リシノプリル、カンデサルタン（ｃａｎｄｅｓａｒｔａｎ）、アテノロール、ナドロール（ｎａｄｏｌｏｌ）、ジルチアゼム、ニモ

ジピン、ベラパミル、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン、ドキセピン、プロトリプチリン、パロキセチン、フルオキセチン、セルトラリン、トピラマート、ガバペンチンおよびジバルプロエクスナトリウムが挙げられる。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、１つまたはそれを超える他の好適な作用物質が、頭痛を予防および／または処置するために本発明の化学的実体と併用され得る。いくつかの実施形態において、１つまたはそれを超える他の好適な作用物質が、片頭痛を予防および／または処置するために本発明の化学的実体と併用され得る。いくつかの実施形態において、１つまたはそれを超える他の好適な作用物質が、前兆を伴う片頭痛を予防および／または処置するために本発明の化学的実体と併用され得る。

【０１６４】

いくつかの実施形態において、１つまたはそれを超える他の好適な作用物質が、群発性頭痛を予防および／または処置するために本発明の化学的実体と併用され得る。血圧を降下させる薬剤は、群発性頭痛を処置すると示されている。したがって、そのようないくつかの実施形態において、本発明の化学的実体は、例えば、ベラパミル、リチウム、ジバルプロエクスナトリウム、プレドニゾン、酒石酸エルゴタミン、メラトニン、トリプタン（例えば、スマトリプタン）、酸素、鼻腔内リドカイン、または群発性頭痛を予防および／もしくは処置する他の任意の好適な作用物質と併用され得る。

【０１６５】

好適な抗不安薬としては、ベンゾジアゼピンレセプターモジュレーター、例えば、ジアゼパム、アルプラゾラム、ロラゼパムおよびクロナゼパムが挙げられる。

【０１６６】

本発明の化学的実体とともに使用するための他の好適な作用物質としては、メマンチンおよびモダフィニルが挙げられる。

【０１６７】

必要とされる正確な量は、被験体の種、齢および全般的な症状、感染の重症度、特定の作用物質、投与様式などに応じて被験体ごとに異なる。本発明の化学的実体は、好ましくは、投与を容易にするためおよび投与量を均一にするために投薬単位形態（ｄｏｓａｇｅ　ｕｎｉｔ　ｆｏｒｍ）で製剤化される。「投薬単位形態」という表現は、本明細書中で使用されるとき、処置されるべき患者にとって適切な作用物質の物理的に分離した単位のことを指す。しかしながら、本発明の化学的実体および組成物の総１日投与量（ｔｏｔａｌ　ｄａｉｌｙ　ｕｓａｇｅ）は、適正な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるだろう。任意の特定の患者または生物に対する具体的な有効量レベルは、処置されている障害およびその障害の重症度；使用される具体的な化学的実体の活性；使用される具体的な組成物；患者の齢、体重、全般的な健康状態、性別および食餌；使用される具体的な化学的実体の投与時間、投与経路および排出速度；処置の期間；使用される具体的な化学的実体と併用してまたは同時に使用される薬物をはじめとした種々の因子ならびに医学の分野において周知の同様の因子に依存する。用語「患者」は、本明細書中で使用されるとき、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【０１６８】

いくつかの実施形態において、投与は、間欠投与（例えば、時間的な隔たりがある複数回（すなわち、少なくとも２回）の投与）および／または周期的投与（例えば、共通の時間だけ間を空けた個別の投与）を含み得る。いくつかの実施形態において、特定の活性な作用物質に対する投薬レジメンは、間欠投与または連続投与、例えば、治療を受けている被験体における目的の１つまたはそれを超える組織もしくは体液における特定の所望の薬物動態学的プロファイルまたは他の曝露パターンを達成するための間欠投与または連続投与を含み得る。いくつかの実施形態において、間欠投与は、１日１回、１日おきに１回、１週間に１回、２週間ごとに１回または１ヶ月に１回行われる投与を含み得る。

【０１６９】

いくつかの実施形態において、投与は、目標投与量に達するために徐々に漸増される投

与を含み得る。いくつかの実施形態において、投与量および／または投与スケジュールの増加は、被験体の臨床反応および耐容性に基づいて週単位の間隔で行われ得る。

【０１７０】

いくつかの実施形態において、例えば、所望の治療効果または治療反応を最適化するために、投薬レジメンの１つまたはそれを超える特徴を徐々に改変させてもよい（例えば、任意の個別の用量における活性物（ａｃｔｉｖｅ）の量の増加または減少、投与間の時間間隔の延長または短縮など）。

【０１７１】

いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、１週間に１回投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、１日１回投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、１日に２回投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、１日に３回投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、食物とともにまたは食物に関係なく投与され得る。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、急性症状を処置するために投与され得る。急性症状は、突然発症することがある。急性症状の症候は、急に現れるおよび変化するまたは悪化することがある。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、慢性症状を処置するために投与され得る。慢性症状は、長い間発症している症状であり得る。慢性症状は、長期間にわたって発症するおよび悪化することがある。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、発作の前に投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、発作の後に投与され得る。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、発作のリスクのある患者に投与され得る。

【０１７４】

本発明の薬学的に許容され得る組成物は、処置される感染の重症度に応じて、ヒトおよび他の動物に経口的に、直腸に、非経口的に、大槽内に、膣内に、腹腔内に、局所的に（粉末、軟膏または液滴によって）、頬側に（ｂｕｃａｌｌｙ）、経口スプレーまたは点鼻薬などとして、投与され得る。ある特定の実施形態において、本発明の化学的実体は、所望の治療効果を得るために、１日あたり約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇ被験体体重という投与量レベルで１日に１回またはそれを超える回数で経口的にまたは非経口的に投与され得る。

【０１７５】

経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。その液体剤形は、活性な化合物に加えて、当該分野において通常使用される不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。不活性な希釈剤の他に、経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味料および芳香剤も含み得る。

【０１７６】

注射可能な調製物、例えば、滅菌された注射可能な水性または油性の懸濁液が、公知の技術に従って好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて製剤化され得る。滅菌された注射可能な調製物は、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒における滅

菌された注射可能な溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば、１，３－ブタンジオールにおける溶液でもあり得る。使用され得る許容され得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液，Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張性塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、滅菌された固定油も、溶媒または懸濁媒として慣習的に使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油が使用され得る。さらに、脂肪酸、例えば、オレイン酸が、注射可能物の調製において使用される。

【０１７７】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌された注射可能な媒質に溶解または分散され得る滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【０１７８】

本発明の化学的実体の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの化学的実体の吸収を遅らせることが望ましいことが多い。これは、水溶性に乏しい結晶性または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。また、化学的実体の吸収速度は、その溶解速度に依存し、さらにその溶解速度は、結晶サイズおよび結晶型に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化学的実体の形態の吸収の遅延は、化学的実体を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射可能なデポー型は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド－ポリグリコリドにおいて化学的実体のマイクロカプセル（ｍｉｃｒｏｅｎｃａｐｓｕｌｅ）マトリックスを形成することによって作製される。化学的実体とポリマーとの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化学的実体の放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、体組織と適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンの中に化学的実体を捕捉することによっても調製される。

【０１７９】

直腸または経膣投与用の組成物は、好ましくは、外界温度では固体であるが体温では液体であるがゆえに直腸もしくは膣腔で融解して活性な化学的実体を放出する好適な非刺激性の賦形剤またはキャリア、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと本発明の化学的実体を混合することによって調製され得る坐剤である。

【０１８０】

経口投与用の固形剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。そのような固形剤形では、活性な化学的実体は、少なくとも１つの不活性な薬学的に許容され得るキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および／またはａ）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、ｂ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア、ｃ）保湿剤、例えば、グリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、ｈ）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびにｉ）潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その剤形は、緩衝剤も含み得る。

【０１８１】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を用いて、軟および硬ゼラチンカプセルにおいて充填剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤といった固形剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび薬学的製剤分野において周知の他のコーティングを伴って調製され得る。それらは、必要に応じて不透明化剤を含ん

でもよく、ある特定の腸管部分において、必要に応じて遅延様式で活性成分だけを放出するかまたは活性成分を優先的に放出する組成でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびろうが挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール（ｐｏｌｅｔｈｙｌｅｎｅ　ｇｌｙｃｏｌｓ）などのような賦形剤を用いて、軟および硬ゼラチンカプセルにおいて充填剤としても使用され得る。

【０１８２】

活性な化学的実体は、上で述べたような１つまたはそれを超える賦形剤とともにマイクロカプセル化された形態でも存在し得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤といった固形剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび薬学的製剤分野において周知の他のコーティングを伴って調製され得る。そのような固形剤形において、活性な化学的実体は、少なくとも１つの不活性な希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合され得る。そのような剤形は、通常の慣行であるように、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば、打錠潤滑剤および他の打錠助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースも含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、それらの剤形は、緩衝剤も含み得る。それらは、必要に応じて不透明化剤を含んでもよく、ある特定の腸管部分において、必要に応じて遅延様式で活性成分だけを放出するかまたは活性成分を優先的に放出する組成でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質およびろうが挙げられる。

【０１８３】

本発明の化学的実体を局所的または経皮的投与するための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが挙げられる。活性な化学的実体は、薬学的に許容され得るキャリアおよび必要とされ得る任意の必要な保存剤または緩衝剤と滅菌条件下で混合される。本発明の範囲内であるとき、眼科用製剤、点耳剤および点眼剤も企図される。さらに、本発明は、身体への化学的実体の制御された送達を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、化学的実体を適切な媒質に溶解または分散することによって作製され得る。皮膚を横断する化学的実体の流動を高めるために、吸収促進剤も使用され得る。その速度は、律速膜を提供することまたは化学的実体をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって制御され得る。

【０１８４】

本明細書中で使用されるとき、用語「併用」、「併用される」および関連する用語は、本発明に従った治療薬の同時投与または連続投与のことを指す。例えば、本発明の化学的実体は、別の治療薬と、同時にまたは連続的に、別個の単位剤形でまたは単一の単位剤形で共に投与され得る。したがって、本発明は、式（Ｉ）の化学的実体、さらなる治療薬および薬学的に許容され得るキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、併用して投与される異なる作用物質は、異なる送達経路を介しておよび／または異なるスケジュールに従って投与され得る。あるいはまたはさらに、いくつかの実施形態において、１つまたはそれを超える用量の第１の活性な作用物質が、１つまたはそれを超える他の活性な作用物質と、実質的に同時に、ならびにいくつかの実施形態では、共通の経路を介しておよび／または単一の組成物の一部として、投与される。

【０１８６】

単回投与形態をもたらすキャリア材料と併用され得る、提供される化学的実体とさらなる治療薬（上に記載されたようなさらなる治療薬を含む組成物における）の両方の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変動する。好ましくは、本発明の組成物は、０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日という投与量の提供される化学的実体が投与され得るように製剤化されるべきである。

【０１８７】
さらなる治療薬を含む組成物では、そのさらなる治療薬および本発明の化学的実体は、相乗的に作用し得る。ゆえに、そのような組成物におけるさらなる治療薬の量は、その治療薬だけを利用する単独療法において必要とされる量よりも少ない。そのような組成物では、０．０１～１００μｇ／ｋｇ体重／日という投与量のさらなる治療薬が投与され得る。

【０１８８】
本発明の組成物中に存在するさらなる治療薬の量は、その治療薬を唯一の活性な作用物質として含む組成物として通常投与される量よりも多くない。好ましくは、本開示の組成物におけるさらなる治療薬の量は、その作用物質を唯一の治療的に活性な作用物質として含む組成物中に通常存在する量の約５０％～１００％の範囲である。

【０１８９】
いくつかの実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の少なくとも１つの化学的実体および薬学的に許容され得るキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む薬を提供する。

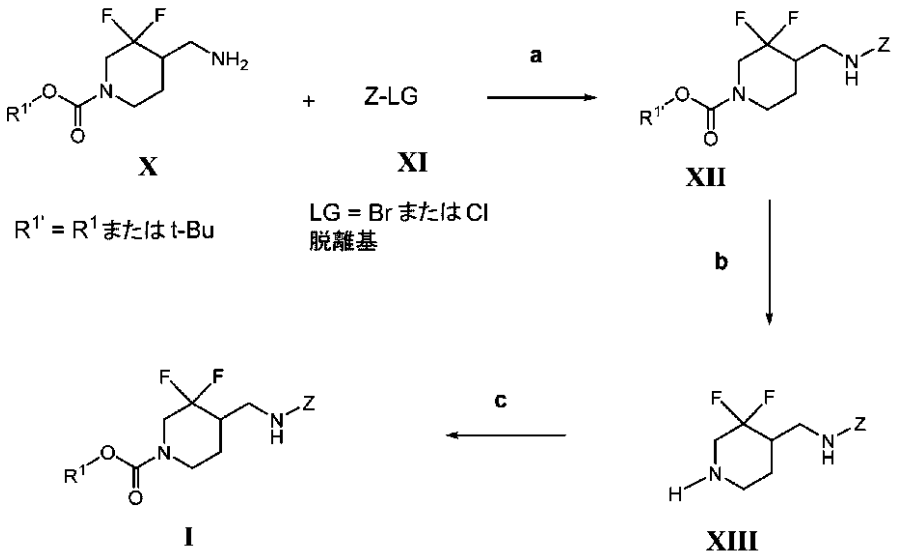
【０１９０】
いくつかの実施形態において、本発明は、ＣＮＳ疾患または障害を処置するための薬の製造における式（Ｉ）の化学的実体の使用を提供する。

一般的な合成法

【０１９１】
式（Ｉ）の化学的実体は、スキーム１に従っておよび／または当該分野で公知の方法を用いて合成され得る。

スキーム１

【化１２】




ａ．塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）、有機溶媒（例えば、ｎ－ブタノール）、加熱またはＢｕｃｈｗａｌｄカップリング条件（例えば、Ｐｄ触媒、塩基、有機溶媒、加熱）　ｂ．脱保護条件（例えば、Ｒ$^{1}$’＝ｔ－ブチルであるとき、$CF_3CO_2H$またはＨＣｌ、室温）　ｃ．カルバメート形成条件（例えば、カルボニルジイミダゾール、Ｒ$^{1}$－ＯＨ、ＤＭＳＯ、室温）。

【０１９２】
スキーム１に描かれた方法では、第１の工程において、式Ｘの中間体（式中、Ｒ$^{1}$’＝Ｒ$^{1}$または保護基である（例えば、Ｒ$^{1}$’がｔ－ブチルである場合、部分Ｒ$^{1}$’－ＯＣ（Ｏ）－はＢｏｃ基である））を式ＸＩの中間体Ｚ－ＬＧとカップリングすることによって、式ＸＩＩの化合物が調製され得る。式ＸＩの化合物について、Ｚは、上で定義されたよ

うな複素環式基であり、ＬＧは、カップリング反応にとって好適な基、例えば、塩素または臭素である。ある特定の場合において、このカップリング反応は、塩基によって媒介される求核性の芳香族置換反応として行われ得る。ある特定の場合において、このカップリング反応は、パラジウム触媒によって媒介されるＢｕｃｈｗａｌｄ反応として行われ得る。芳香族置換カップリング反応は、好適な塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下において、式Ｚ－Ｃｌの中間体を用いて、外界温度～１６０℃、例えば、５０℃～１２０℃の温度において、好適なプロトン性溶媒（例えば、イソプロパノール、ｎ－ブタノール）または非プロトン性溶媒（例えば、$CH_2Cl_2$、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、$CH_3CN$）中で行われ得る。Ｂｕｃｈｗａｌｄカップリング反応（Ｂｕｃｈｗａｌｄ，Ｓ．；Ｍｕｃｉ，Ａ．Ｔｏｐ．Ｃｕｒｒ．Ｃｈｅｍ．２００２；２１９，１３３－２０９）は、好適なパラジウム触媒およびホスフィン配位子系（例えば、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ／Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓプレ触媒、ＢＩＮＡＰ／$Pd_2$（ｄｂａ）$_3$）の存在下、不活性な（例えば、窒素）雰囲気下の好適な塩基（例えば、$Cs_2CO_3$）の存在下、７０℃～１５０℃、例えば、８０℃～１３０℃の温度において、好適な有機溶媒（例えば、ｔ－ブタノール、トルエン、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、$CH_3CN$）中で式Ｚ－Ｂｒの中間体と行われ得る。$R^1$’＝$R^1$である場合、式ＸＩＩの化合物は、式Ｉの化合物と等価である。$R^1$’が保護基である場合、式ＸＩＩの中間体化合物は、当該分野で公知の脱保護条件を用いて式ＸＩＩＩの中間体化合物に変換され得る。例えば、$R^1$’がｔ－ブチル基であるとき（すなわち、$R^1$’－ＯＣ（Ｏ）－部分がＢｏｃ基である場合）、式ＸＩＩの中間体化合物は、いくつかの公知の方法を用いて式ＸＩＩＩの中間体化合物に変換され得る。通常、Ｂｏｃ脱保護は、０℃～５０℃の温度でＨＣｌ（例えば、好適な有機溶媒、例えば、ジクロロメタン、メタノールまたはＴＨＦ中のエーテルまたはジオキサン中の１～４Ｎ　ＨＣｌ）を用いるか、または０℃～室温の温度の非プロトン性溶媒（例えば、ジクロロメタン）中でトリフルオロ酢酸を用いて、酸性条件下において行われる。後者は、塩化物によって媒介される副反応に感受性の化合物にとって特に有用である。式ＸＩＩＩの中間体化合物は、式$R^1$ＯＣ（Ｏ）Ｘ（式中、Ｘは好適な脱離基（例えば、Ｃｌ、イミダゾリル、ヒドロキシスクシニル）である）のカルバモイル化試薬を用いたカルバモイル化反応によって式Ｉの化合物に変換され得る。式$R^1$ＯＣ（Ｏ）Ｘの試薬は、単離された形態で与えられてもよいし、インサイチュで生成されてもよい。例えば、式$R^1$ＯＨのアルコールを、０℃～室温の非プロトン性有機溶媒中においてカルボニルジイミダゾールで処理して、まず、$R^1$ＯＣ（Ｏ）イミダゾリルカルバモイル化試薬を形成し得る。非プロトン性溶媒（例えば、ＤＭＳＯ）中での$R^1$ＯＣ（Ｏ）イミダゾリルカルバモイル化試薬と式ＸＩＩＩの中間体化合物（遊離塩基または酸付加塩の形態、０℃～７０℃の温度）とのインサイチュ反応によって、式Ｉの化合物が得られる。

【０１９３】

塩化または臭化ヘテロアリールカップリング試薬Ｚ－ＬＧは、商業的に入手可能であるか、まさにその化合物に対する公知の文献手順に従って調製され得るか、または塩化および臭化ヘテロアリールを合成するための当該分野で公知の方法を用いて調製され得る。例えば、ヘテロアリール化合物Ｚ－Ｈを、当該分野で公知の方法を用いて（例えば、臭素もしくはＮ－ブロモスクシンイミドもしくは別の臭化試薬による処理、または塩素化試薬、例えば、塩化スルフリルによる処理によって）、臭化または塩素化し得、次いで、所望のＺ－ＢｒまたはＺ－Ｃｌヘテロアリールカップリング試薬を、適切な手順によって（例えば、位置異性体を分離するために必要とされるようなクロマトグラフィーによって）単離し得る。ヘテロアリールカップリング試薬Ｚ－Ｃｌ（ここで、クロロ基はイミノ塩化物の下部構造の一部である）は、対応するアミド互変異性下部構造を有する対応するＺ－ＯＨ出発物質から標準的な条件下で（例えば、高温のオキシ塩化リンを溶媒自体として用いて、または好適な非プロトン性有機溶媒中で）調製され得る。他のヘテロアリールカップリング試薬は、当該分野において十分に確立されたＳａｎｄｍｅｙｅｒ反応型条件（すなわち、ジアゾ化反応に続く、ＣｕＣｌまたはＣｕＢｒによる塩素化または臭素化）下において、対応するＺ－$NH_2$出発物質から調製され得る。いくつかの場合、必要とされるＺ－

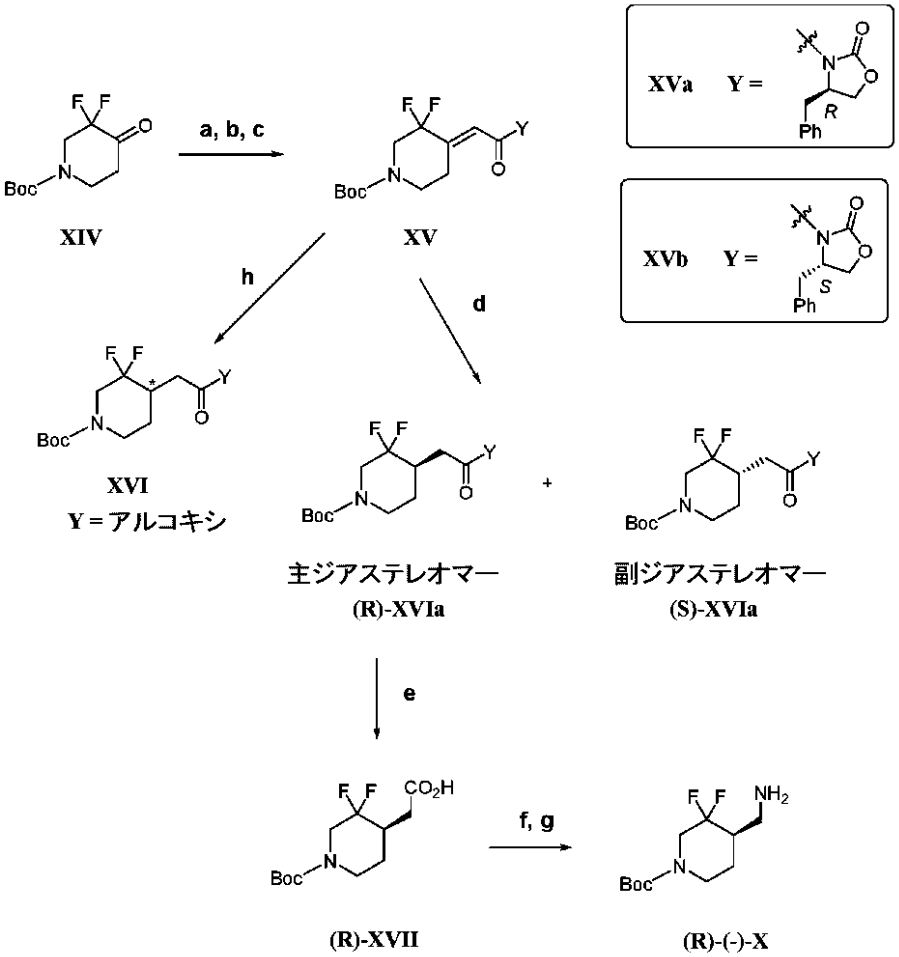
Ｈ、Ｚ－ＯＨまたは$Z-NH_2$出発物質は、ヘテロアリール化合物を合成するための当該分野で公知の方法を用いて調製され得る。

【０１９４】

式（Ｉ）の化学的実体は、当該分野で公知の方法、例えば、ジアステレオ異性の酸付加塩のキラルクロマトグラフィーまたは再結晶を用いて、ラセミ混合物から個別の鏡像体として得ることができる。あるいは、式（Ｉ）の化学的実体は、不斉合成によって、または対応する個別の鏡像体中間体から、個別の鏡像体として得ることができる。例えば、式（Ｉ）の化学的実体の個別の鏡像体は、ピペリジン環系のＣ－４において対応する絶対立体配置を有する式Ｘの中間体の鏡像体から調製され得る。また、式Ｘの中間体は、スキーム２に描かれているような不斉合成プロセスによって調製され得る。このプロセスでは、公知の出発物質ＸＩＶ（Ｍａｄａｉａｈ　Ｍ．ら　Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．２０１３，　５４，　１４２４－２７）が、光学的に純粋なＲ＝（ＸＶａ）またはＳ＝（ＸＶｂ）オキサゾリジノンキラル補助基系（chiral　auxiliary　system）で置換されたα，β－不飽和アシル中間体ＸＶに３工程で変換される。ＸＶａの場合、Ｒ－絶対立体化学キラル補助基により、酢酸エチル中の１０％Ｐｄ－Ｃを使用する標準的な接触水素化によって、ジアステレオ異性の（ｄｉａｓｔｅｒｏｍｅｒｉｃ）生成物（Ｒ）－ＸＶＩａ（主）と（Ｓ）－ＸＶＩａ（副）との約５：１混合物が得られる。この混合物は、シリカゲルの標準的なクロマトグラフィーによって分離されて、（Ｒ）－ＸＶＩａを純粋な形態でもたらすことができる。スキーム２に描かれているように、純粋な中間体（Ｒ）－ＸＶＩａのキラル補助基の加水分解によって、純粋な鏡像体酸中間体（Ｒ）－ＸＶＩＩが得られる。（Ｒ）－ＸＶＩＩから、２工程のクルチウス反応プロセスによって、（－）－（Ｒ）－Ｘ鏡像体が得られる。（＋）－（Ｓ）－Ｘ鏡像体は、中間体ＸＶｂから開始する類似の様式で調製され得る。式Ｘの純粋な鏡像体も、当該分野において標準的なキラル酸付加塩の形成および再結晶（例えば、キラル的に純粋な酒石酸を用いる）の方法によって、鏡像異性的に濃縮された混合物またはラセミ混合物から調製され得る。

スキーム２

【化１３】




ａ．メチル（トリフェニルホスホラニリデン）アセテート、トルエン、ｒｔ　ｂ．ＮａＯＨ、ＴＨＦ、水　５０℃　ｃ．トリエチルアミン、塩化ピバロイル、ＴＨＦ　－７８℃、Ｒ－４－ベンジル－３－リチオ－２－オキサゾリジノン　ｄ．１０％Ｐｄ／Ｃ、$Ｈ_2$、酢酸エチル　ｒｔ、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによる生成物ジアステレオマーの分離　ｅ．ＬｉＯＨ、３０％$Ｈ_2ＳＯ_2$、ＴＨＦ、５０℃　ｆ．ジフェニルホスホリルアジド、$ＰｈＣＨ_2ＯＨ$、トリメチルアミン、トルエン、還流　ｇ．１０％Ｐｄ／Ｃ、$Ｈ_2$、酢酸エチル　ｒｔ　ｈ．不斉水素化

【０１９５】

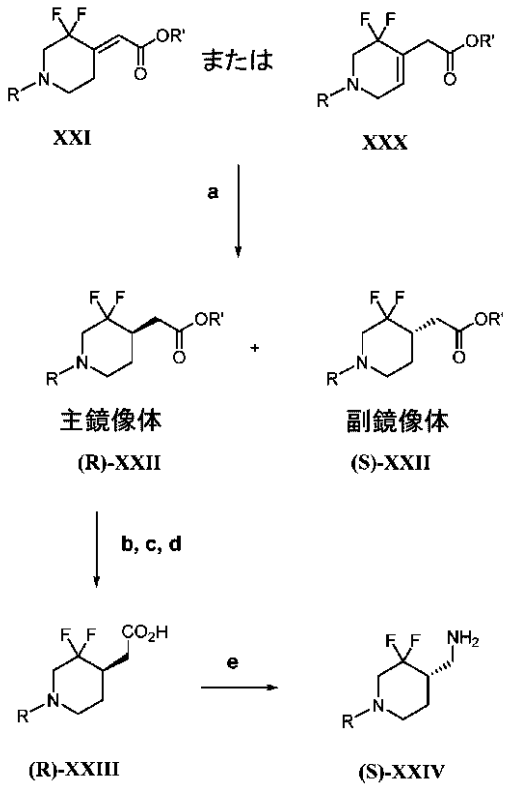
式ＸＶＩの鏡像体中間体も、式ＸＶの中間体の触媒的不斉水素化によって調製され得、ここで、Ｙは、単純なアキラルエステル基を形成する（例えば、Ｙ＝ＯＭｅ、ＯＥｔ）。この目的のために、キラルホスフィン配位子（例えば、Ｗａｌｄｐｈｏｓ配位子）を含むキラル触媒および遷移金属（例えば、Ｉｒ、ＲｈまたはＲｕ）を、高温および高圧における不斉接触水素化条件において使用して、高い鏡像異性純度の単純なエステル中間体ＸＶＩを得ることができる。後者は、当該分野における標準的な方法、例えば、上に記載された方法を用いて、Ｘの純粋な鏡像体に変換され得る。α，β－不飽和の酸およびエステル系の水素化が、Ｔａｎｇらによって概説されており（Ｔａｎｇ　Ｗ．ら、Ｃｈｅｍ　Ｒｅｖ．２００３，１０３，３０２９）、さらなる有用な触媒的不斉水素化方法が、Ｋｒｓｋａら（Ｋｒｓｋａ　Ｓ．Ｗ．ら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２００９，６５，８９８７－８９９４）およびＴｕｄｇｅら（Ｔｕｄｇｅ　Ｍ．ら、Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　２０１０，１４，７８７－７９８）によって報告されている。

【０１９６】

式Ｉの化合物の鏡像体を合成するための純粋な鏡像体中間体は、スキーム３に例証されるような代替の保護基または二重結合異性体を有する中間体を使用する上記方法の変法によっても調製され得る。

スキーム３

【化１４】




ａ．Ｒ＝ＣＨ$_2$Ｐｈ、Ｒ’＝水素またはアルキル、（例えば、ＭｅまたはＥｔ）、不斉接触水素化　ｂ．ベンジル保護基を除去するためのＨ$_2$　１０％Ｐｄ／Ｃにより、Ｒ＝Ｈが得られる　ｃ．カルバモイル化、例えば、カルボニルジイミダゾール、Ｒ$^1$－ＯＨ、ＤＭＳＯによって、Ｒ＝Ｒ$^1$－ＯＣ（Ｏ）－が得られる　ｄ．エステル鹸化、例えば、ＮａＯＨ、ＴＨＦ　ｅ．Ｈｏｆｍａｎｎ分解またはクルチウス転位プロトコル

【０１９７】

例えば、式ＸＸＩの中間体（式中、Ｒ＝ベンジルである）を、上に記載された還元プロセス（例えば、触媒的不斉水素化）に供することにより、Ｃ－４ピペリジン立体中心においてキラル的に純粋な式（Ｒ）－ＸＸＩＩの中間体が生成され得る。その後の工程において、ベンジル基が除去され、別の保護基（例えば、Ｂｏｃ）または式Ｉの化合物に存在するＣＯ$_2$Ｒ$^1$基に交換され得る。あるいは、二重結合異性体出発物質ＸＸＸの不斉水素化を介して同じ反応スキームが行われ得る。

【実施例】

【０１９８】

実施例１．化学的実体

下記の実施例に描かれるように、ある特定の例示的な実施形態において、以下の手順に従って化学的実体が調製される。一般的な方法によって、本発明のある特定の化学的実体の合成が示されるが、以下の方法および当業者に公知の他の方法が、本明細書中に記載されるようなすべての化学的実体ならびにこれらの各化学的実体のサブクラスおよび種に適用され得ることが認識される。

【０１９９】

温度は、摂氏度として与えられる。別段述べられない場合、すべての蒸発は、減圧下で

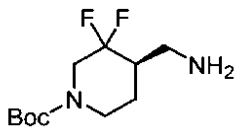
、好ましくは、１５ｍｍＨｇ～１００ｍｍＨｇで行われる。中間体および最終生成物の構造は、標準的な分析方法、例えば、質量分析およびＮＭＲ分光法によって確認される。旋光度は、ナトリウムＤ線で計測され、度を単位として与えられる。鏡像体過剰率は、キラルＨＰＬＣ法によって（例えば、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ４．６＊１５０ｍｍ，５μｍカラムならびに好適な移動相の選択、例えば、ヘキサン／イソプロパノール（８０：２０）および流速、例えば、１．５ｍＬ／分を用いて）測定され得る。

省略形：

| | |
|---|---|
| ａｑ | 水溶液 |
| ＢＩＮＡＰ | ２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフタレン |
| Ｂｏｃ | ｔ－ブトキシカルボニル |
| Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ | ２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル |
| Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓプレ触媒 | クロロ［２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル］［２－（２－アミノエチル）フェニル］－パラジウム（ＩＩ） |
| ｎＢｕＯＨ | ｎ－ブタノール |
| Ｃｂｚ | ベンジルオキシカルボニル |
| ＣＤＩ | カルボニルジイミダゾール |
| ＤＡＳＴ | ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド |
| ｄｂａ | ジベンジリデンアセトン（dibenylideneacetone） |
| ＤＣＭ | ジクロロメタン |
| ＤＣＥ | １，２－ジクロロエタン |
| ＤＩＰＥＡ | Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン |
| ＤＭＦ | Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド |
| ＤＭＳＯ | ジメチルスルホキシド |
| Ｅｔ | エチル |
| $Et_2O$ | ジエチルエーテル（「エーテル」） |
| ＥｔＯＡｃ | 酢酸エチル |
| ＥｔＯＨ | エタノール |
| ｅｑ | 当量 |
| ｈ | 時間 |
| ＨＰＬＣ | 高速液体クロマトグラフィー |
| ＬＣ | 液体クロマトグラフィー |
| Ｍｅ | メチル |
| Ｍｓ | メタンスルホニル |
| ＭｓＣｌ | 塩化メタンスルホニル |
| ＭＳ | 質量分析 |
| ＭＳ（ＥＳＩ） | 質量分析エレクトロスプレーイオン化 |
| ＮＭＰ | Ｎ－メチル－２－ピロリドン |
| ＮＭＲ | 核磁気共鳴 |
| Ｐｄ／Ｃ | 炭素上に担持されたパラジウム |
| ｒｔ | 室温 |
| ＴＥＡ | トリエチルアミン |
| ＴＦＡ | トリフルオロ酢酸 |
| ＴＨＦ | テトラヒドロフラン |
| ＴＬＣ | 薄層クロマトグラフィー |
| Ｔｓ | ｐ－トルエンスルホニル |

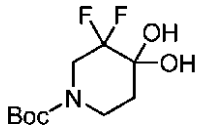
実施例１．Ａ．（－）－Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化１５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４，４－ジヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート

【化１６】

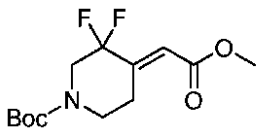


【０２００】

１－ベンジル－３，３－ジフルオロピペリジン－４，４－ジオール（１００．０ｇ、４１２ｍｍｏｌ）を含むエタノール（１８５０ｍＬ）の溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１０．０ｇ）およびＨＣｌ（６．０Ｍ、６９ｍＬ、４１４ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物に$H_2$を３回パージし、大気圧下、室温で水素化した。出発物質が消費された後、混合物をセライトで濾過し、フィルターパッドをＥｔＯＨで抽出した。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、粗３，３－ジフルオロピペリジン－４，４－ジオール塩酸塩生成物を精製せずに次の工程で直接使用した。その粗生成物３，３－ジフルオロピペリジン－４，４－ジオール塩酸塩（７８ｇ）を含む水（１０００ｍＬ）およびアセトン（５００ｍＬ）の撹拌溶液を$Na_2CO_3$によってｐＨ９に塩基性化した。次いで、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（９８．９ｇ、４５３ｍｍｏｌ）を加え、混合物をｒｔで４時間撹拌した。その混合物を減圧下で濃縮して、アセトン共溶媒を除去した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を茶色油状物として得た。その油状物をヘキサンで処理し、沈殿した固体材料をトリチュレートし（ｔｒｉｔｕｒａｔｅｄ）、濾過して、表題化合物を白色粉末として得た（９４．３ｇ、全体として９０％）。$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 3.72 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－２－オキソエチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化１７】



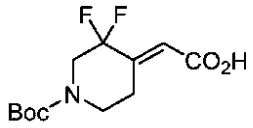
【０２０１】

ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４，４－ジヒドロキシピペリジン－１－カルボ

キシレート（８０．０ｇ、３１４ｍｍｏｌ）を含むトルエン（１０００ｍＬ）の撹拌溶液に、メチル（トリフェニルホスホラニリデン）アセテート（１２６ｇ、３７７ｍｍｏｌ）を加え、その反応混合物を室温で４時間撹拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝１／５）によって精製することにより、表題化合物を無色油状物として得た（７９．６ｇ、８７％）。$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.23 (s, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

工程３：２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イリデン）酢酸

【化１８】

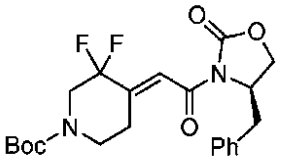



【０２０２】

ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－２－オキソエチリデン）ピペリジン－１－カルボキシレート（５９０ｇ、２．０３ｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１．５Ｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（４０．１ｇ、１．０ｍｏｌ）を含む水（１．５Ｌ）の溶液を室温において加えた。得られた混合物を５０℃に加熱し、１時間撹拌した。出発物質が消費された後、ＴＨＦを減圧下で濃縮した。水性濃縮物を酢酸エチルで抽出し、氷水浴による冷却下において４．０Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ５に酸性化した。水相を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサンでトリチュレートし、その懸濁液を濾過して、表題生成物をオフホワイト色粉末として得た（４９２ｇ、８７％）。$^{1}$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.81 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.50-3.42 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（２－（４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－オキソエチリデン）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化１９】



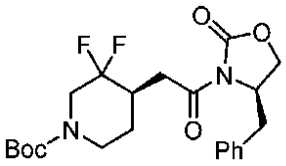

【０２０３】

２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イリデン）酢酸（２３．５ｇ、８４．８ｍｍｏｌ）を含む乾燥ＴＨＦ（２５０ｍＬ）の撹拌溶液に、$Et_3N$（１１．７ｍＬ、８５．７ｍｍｏｌ）を０℃において加えた。塩化ピバロイル（１０．５ｍＬ、８９．０ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を０℃で２時間撹拌した。－７８℃の混合物に、１当量の（Ｒ）－４－ベンジル－３－リチオ－２－オキサゾリジノン（（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノンのＴＨＦ溶液（１５．０ｇ、８４．７ｍｍｏｌ）およびｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍのヘキサン溶液、３４ｍＬ、８５ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（１５０ｍＬ）から－７８℃において調製される）を加えた。得られた混合物を０℃に加温し、０℃で３０分間撹拌し、飽和$NH_4Cl$でクエンチした。その混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥

させ、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル／ヘキサン（６０ｍＬ／４００ｍＬ）から再結晶させることにより、表題化合物を白色粉末として得た（２４．５ｇ、６６％）。$C_{22}H_{26}F_2N_2O_5$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４３６．２；実測値［４５９．３］［Ｍ＋Ｎａ］；$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.32 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.63-3.52 (m, 2H), 3.35 (dd, J= 3.2 and 13.2 Hz, 1H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.80 (dd, J=10.0 and 13.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

工程５：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化２０】

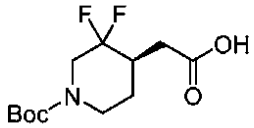



【０２０４】

（（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－オキソエチリデン）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１０．０ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（１５０ｍＬ）の懸濁液に、１０％炭素担持パラジウム（１．０ｇ）を加えた。その混合物を大気圧において室温で１３時間水素化した。その混合物をセライトで濾過し、フィルターパッドを酢酸エチルで抽出した。合わせた濾液を真空中で濃縮することにより、Ｒ表題化合物と対応するマイナーなＳジアステレオ異性体との１２．０ｇの約５：１混合物混合物を得た。それらのジアステレオマーをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／３）によって分離した。主要なジアステレオ異性体が、最初に溶出し、白色粉末として得られた（５．２０ｇ、５２％、＞９９％ｄｅ）（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫＡＤ－Ｈ　４．６＊１５０ｍｍ，５ｕｍ；移動相：Ａ：ヘキサン、Ｂ：エタノール＝７０：３０；ｔ＝９．０７）。$C_{22}H_{28}F_2N_2O_5$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４３８．２；実測値：４６１．２［Ｍ＋Ｎａ］$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.48-4.00 (m, 4H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.11-2.72 (m, 4H), 2.66-2.53 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

工程６：Ｒ－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）酢酸

【化２１】



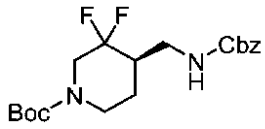

【０２０５】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（Ｒ）－４－ベンジル－２－オキソオキサゾリジン－３－イル）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（５．２０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ／$H_2O$（４５ｍＬ／４５ｍＬ）の撹拌混合物に、３０％$H_2O_2$水溶液（４．９ｍＬ、４８ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（８００ｍｇ、１９．０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。０℃で９０分間撹拌した

後、その反応混合物を１Ｍ　$Na_2SO_3$溶液（４０ｍＬ）で処理し、次いで、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出して、キラル補助基を除去した。水相を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ＝２～３に酸性化し、次いで、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた酢酸エチル相を$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル／ヘキサン（５ｍＬ／５０ｍＬ）から再結晶させることにより、表題化合物を白色粉末として得た（３．７０ｇ、７９％）。$C_{12}H_{19}F_2NO_4$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：２７９．１；実測値２２４［Ｍ＋Ｈ－５６（ｔ－ブチル基）］；$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.51-4.01 (m, 2H), 3.10-2.70 (m, 3H), 2.45-2.28 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

工程７：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（ベンジルオキシカルボニルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化２２】

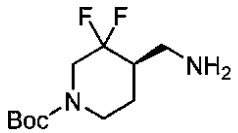



【０２０６】

Ｒ－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）酢酸（６．０５ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）を含む乾燥トルエン（５０ｍＬ）の撹拌溶液に、窒素下でトリエチルアミン（４．６ｍＬ、３４ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホリルアジド（５．２ｍＬ、２４ｍｍｏｌ）を加えた。８０℃で２０分間撹拌した後、ベンジルアルコール（１．４ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１００℃で一晩撹拌した。その混合物（ｒｍｉｘｔｕｒｅ）を室温に冷却し、濃縮し、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈した。有機相を０．５Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２×５０ｍＬ）、水（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をエタノール／$H_2O$（３０ｍＬ／９０ｍＬ）から再結晶させることにより、表題化合物を白色粉末として得た（６．９１ｇ、８４％）。$C_{19}H_{26}F_2N_2O_4$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３８４．２；実測値：４０７．２［Ｍ＋Ｎａ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.30 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 5.02 (brs, 1H), 4.51-3.99 (m, 2H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 3.04-2.65 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

工程８：（－）－Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化２３】



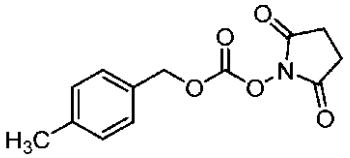

【０２０７】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（ベンジルオキシカルボニルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（７．０１ｇ、２４．７ｍｍｏｌ）を含む酢酸エチル（４５ｍＬ）の懸濁液に、１０％炭素担持パラジウム（７００ｍｇ）を加えた。その混合物を大気圧の水素下、室温で１３時間水素化した。その混合物をセライトで濾過し、フィルターパッドを酢酸エチルで抽出した。合わせた濾液を真空中で濃縮することにより、表題化合物を茶色油状物として得た（４．６０ｇ、９３％）。$[\alpha]_D$＝－１８．３°（ｃ＝１０ｍｇ／ｍＬ、メタノール、２０℃）、$C_{11}H_{20}F_2N_2O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：２５０．２；実測値：１９５．２［Ｍ＋Ｈ－５６（ｔ－ブチル基）］；$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.45-4.01 (m, 2H), 3.15 (dd, J= 5.2 ,

12.8 Hz, 1H), 3.05-2.75 (m, 2H), 2.68 (dd, J = 6.4, 12.8 Hz, 1H) 1.96-1.74 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (brs, 2H).

実施例１．Ｂ．２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－メチルベンジルカーボネート

【化２４】

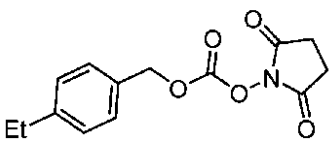


【０２０８】

アセトニトリル（３０ｍＬ）および$CH_2Cl_2$（３０ｍＬ）を含む混合溶媒中のｐ－トリルメタノール（２．４０ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）およびビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（５．０３ｇ、１９．６ｍｍｏｌ）の混合物を４－ジメチルアミノピリジン（１．２０ｇ、９．８ｍｍｏｌ）で処理した。その反応混合物を室温で２時間撹拌した。アルコールが消費された後、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ込み、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。そのようにして得られた固体をエーテルでトリチュレートし、乾燥させることにより、表題化合物を白色固体として得た（３．４０ｇ、６６％）。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.36 (s, 3H).

実施例１．Ｃ．２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－エチルベンジルカーボネート

【化２５】



【０２０９】

アセトニトリル（１５．０ｍＬ）および$CH_2Cl_2$（１５．０ｍＬ）の溶媒混合物中の４－エチルベンジルアルコール（１．０ｇ、７．３ｍｍｏｌ）およびビス（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（１．８８ｇ、７．３ｍｍｏｌ）の混合物を４－ジメチルアミノピリジン（４４６ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ）で処理した。その反応混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得て（２．０ｇ、９９％）、それをさらに精製せずに使用した。

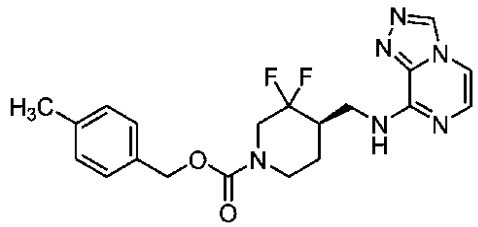
実施例１．Ｄ．（＋）－Ｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【０２１０】

表題化合物は、実施例１．Ａに記載されたような（－）－Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートと類似の様式であるが、（Ｓ）－４－ベンジル－３－リチオ－２－オキサゾリジノン（（Ｓ）－４－ベンジル－２－オキサゾリジノンおよびｎ－ＢｕＬｉから調製される）を、（Ｒ）配置を有する対応する試薬の代わりに使用する様式で、調製され得る。

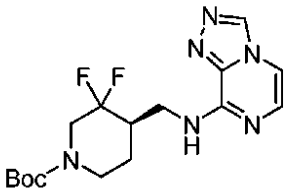
実施例１．１．（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－１．２）

【化２６】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化２７】

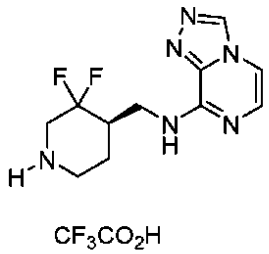


【０２１１】

（－）－Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、８－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（１２７ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３０ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を含むｎ－ＢｕＯＨ（５ｍＬ）の撹拌混合物を窒素下で１３時間、９５℃に加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）によって精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た（２１０ｍｇ、６２％）。$C_{16}H_{22}F_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３６８．２；実測値：３６９．１［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.50-6.45 (m, 1H), 4.47-4.09 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.09-2.69 (m, 2H), 2.45-2.29 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

工程２：Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－アミントリフルオロ酢酸塩

【化２８】



$CF_3CO_2H$

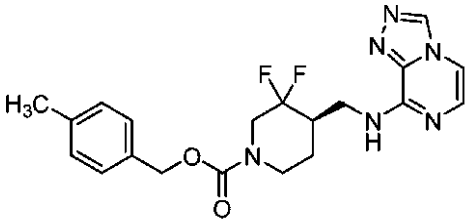
【０２１２】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）－メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１．０１ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）を含むジクロロメタン（１５ｍＬ）の撹拌懸濁液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を加えた。次いで、その溶液を外界温度で３０分間撹拌した。得られた反応混合物を減圧下で濃縮することにより、表題化合物を黄色残渣として得て、それをさらに

精製せずに次の工程で使用した。$C_{11}H_{14}F_2N_6$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：２６８．１；実測値：２６９．１［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.26 (s, 1H), 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H).

工程３：（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化２９】

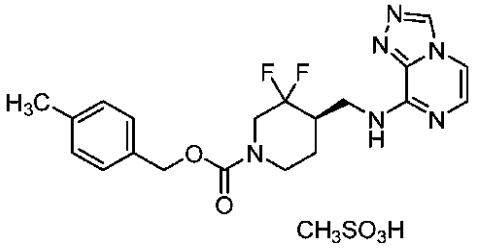


【０２１３】

前の工程からのＲ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－アミントリフルオロ酢酸塩（約２．７２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．１ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を含むアセトニトリル（２０ｍＬ）の撹拌溶液に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－メチルベンジルカーボネート（７５０ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３５／１）によって精製することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得た（８４０ｍｇ、７５％）。［α］$_D$＝＋１３．５°（ｃ＝１０ｍｇ／ｍＬ、ＭｅＯＨ、２０℃）．ＨＰＬＣキラル純度＞９９％ｅｅ（ＣＨＩＲＡＬＰＡＫＡＤ－Ｈ　４．６＊１５０ｍｍ，５ｕｍ；移動相：ヘキサン：イソプロパノール＝８０：２０；ｒｔ＝６．８８分）。$C_{20}H_{22}F_2N_6O_6$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.11 (s, 1H), 7.71 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 8.8, 13.6 Hz, 1H), 3.29-3.11 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H).

実施例１．１ａ．Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－１．２ａ）

【化３０】

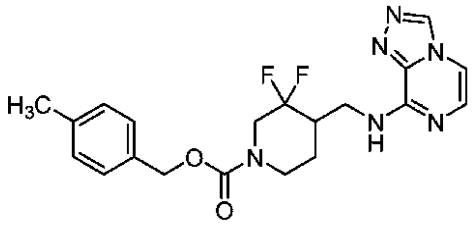


【０２１４】

（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）－メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、４．３２ｍｍｏｌ）を含む３０ｍＬのＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１／１）の撹拌溶液に、メタンスルホン酸（４２０ｍｇ、４．３２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、そのようにして得られた固体をエーテル（２５ｍＬ）でトリチュレートすることにより、表題化合物を白色固体として得た（１．９０ｇ、８６％）。$C_{20}H_{22}F_2N_6O_6$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.33 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.47-4.33 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.30-3.14 (m, 1H), 3.08-2.92 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H).

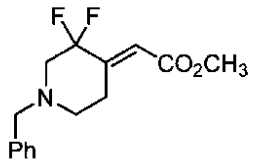
実施例１．２．（±）－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｃ－１．２）

【化３１】



工程１：メチル２－（１－ベンジル－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イリデン）アセテート

【化３２】

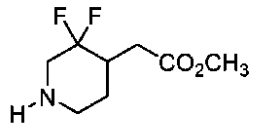


【０２１５】

１－ベンジル－３，３－ジフルオロピペリジン－４，４－ジオール（１０．９ｇ、４４．８ｍｍｏｌ）を含むトルエン（３５０ｍＬ）の撹拌溶液に、メチル（トリフェニルホスホラニリデン）アセテート（１８．０ｇ、５２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。その反応混合物を室温で２時間撹拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝１／６）によって精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た（１０．９ｇ、８６％）。$C_{15}H_{17}F_2NO_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：２８１．１；実測値：２８２．３［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.27 (m, 5H), 6.19 (br s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 2.79 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

工程２：メチル２－（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）アセテート

【化３３】

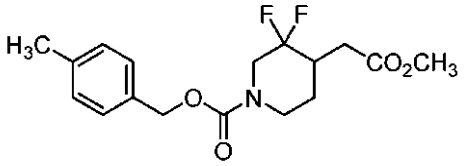


【０２１６】

メチル２－（１－ベンジル－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イリデン）アセテート（１０．９ｇ、３９ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（２００ｍＬ）の撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１．０ｇ、１０％）を加えた。その反応混合物に$H_2$を３回パージし、大気圧下、室温で水素化した。出発物質が消費された後、混合物をセライトで濾過し、フィルターパッドをＭｅＯＨで抽出した。合わせた濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝１／６）によって精製することにより、表題化合物を透明の油状物として得た（５．３０ｇ、７０％）。$C_8H_{13}F_2NO_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：１９３．１；実測値：１９４．４［Ｍ＋Ｈ］．1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.46-2.29 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.64 (br s, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H).

工程３：４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化３４】

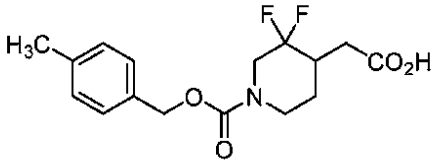


【０２１７】

ｐ－トリルメタノール（１．５ｇ、１２ｍｍｏｌ）を含むＤＭＳＯ（２０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＣＤＩ（１．９ｇ、１１ｍｍｏｌ）を$N_2$雰囲気下、室温で加えた。その混合物を１時間撹拌し、メチル２－（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）アセテート（２．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）を含むＤＭＳＯ（１０ｍＬ）を室温で加えた。その混合物を一晩５０℃で加熱し、室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝１／６）によって精製することにより、表題化合物を透明の油状物として得た（１．５ｇ、４３％）。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (br s, 2H), 4.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.54-4.06 (m, 2H), 3.69 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.12-2.73 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.29-2.22 (m, 1H), 1.92-1.65 (m, 1H), 1.59 (s, 3H).

工程４：２－（３，３－ジフルオロ－１－（（４－メチルベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸

【化３５】

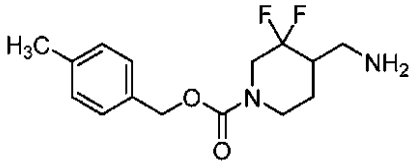


【０２１８】

４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１Ｍ、２０ｍＬ）を加えた。その反応混合物を室温で５時間撹拌し、氷水浴による冷却下、１Ｎ　ＨＣｌでクエンチした。その混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濃縮することにより、表題化合物を白色固体として得た（６５０ｍｇ、４６％）。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.16 (br s, 2H), 2.91-2.71 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31-2.26 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 2H).

工程５：４－メチルベンジル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化３６】

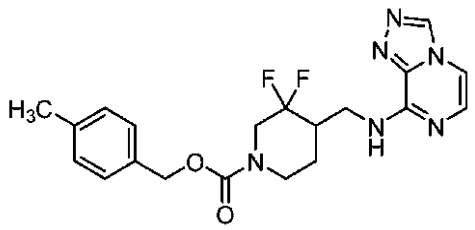


【０２１９】

２－（３，３－ジフルオロ－１－（（４－メチルベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸（６５０ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を含むトルエン（３ｍＬ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（９３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびＤＰＰＡ（１８７ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を７０℃で１時間撹拌した。ジオキサン（３ｍＬ）と１Ｍ　ＮａＯＨ水溶液（３ｍＬ）との混合物を加え、その反応混合物を室温に冷却した。その混合物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶かし、濾過した。濾液を濃縮することにより、粗生成物を黄色油状物として得た（６００ｍｇ）。$C_{15}H_{20}F_2N_2O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：２９８．２；実測値：２９９．２［Ｍ＋Ｈ］．

工程６：（±）－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化３７】



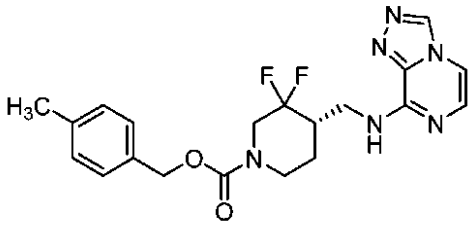
【０２２０】

粗４－メチルベンジル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、８－クロロ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（３６０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．７６ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を含むブチルアルコール（１０ｍＬ）の混合物を１３０℃で一晩加熱した。その混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（１００％酢酸エチル）によって精製することにより、表題化合物を薄灰色粉末として得た（１５０ｍｇ、１８％）。$C_{20}H_{22}F_2N_6O_2$のＭＳ（

ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．３［Ｍ＋Ｈ］．$^{1}$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.16 (s, 1H), 7.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.25-2.90 (m, 2H), 2.67-2.51 (m,1H), 2.33 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H).

実施例１．３．（－）－Ｓ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ２－１．２）

【化３８】



【０２２１】

（±）－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートをキラルＨＰＬＣ［ＣＨＩＲＡＬＰＡＫＡＤ－Ｈ４．６＊１５０ｍｍ、５ｕｍ．移動相：Ａ：ヘキサン　Ｂ：（エタノール／メタノール＝２：１）＝７０：３０］によって分離することにより、（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートが最初に溶出し（ｒｔ＝７．０６５分）、それに続いて（－）－Ｓ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（ｒｔ＝９．１６０分）が溶出し、それぞれ純粋な鏡像体を得た。

【０２２２】

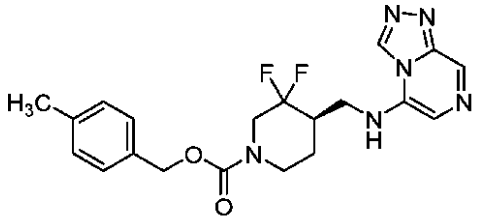
（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート．ＣＨＩＲＡＬＰＡＫＡＤ　ｒｔ＝７．０６５分、$\alpha^{20}D$＝＋１３．５°（ｃ＝１０ｍｇ／ｍＬ、ＭｅＯＨ）．

【０２２３】

（－）－Ｓ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート．ＣＨＩＲＡＬＰＡＫＡＤ　ｒｔ＝９．１６０分、$\alpha^{20}D$＝－１２．０°（ｃ＝１０ｍｇ／ｍＬ、ＭｅＯＨ）．

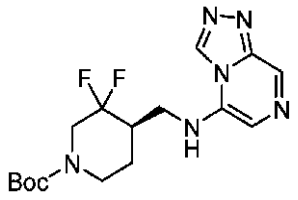
実施例１．４．４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－５－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－２．２）

【化３９】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－５－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化４０】

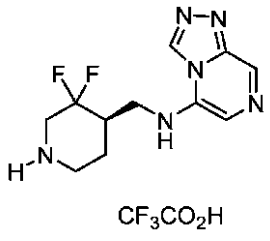


【０２２４】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン（３５６ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．４２ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）を含むＮＭＰ（９ｍＬ）の混合物を、一晩撹拌しながら１３０℃に加熱した。橙色溶液をｒｔに冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／３）によって精製することにより、表題化合物を黄色粉末として得た（２１０ｍｇ、４８％）。$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.17-6.01 (m, 1H), 4.51-4.17 (m, 2H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.11-2.71 (m, 2H), 2.52-2.37 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

工程２：Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－５－アミントリフルオロ酢酸塩

【化４１】



$CF_3CO_2H$

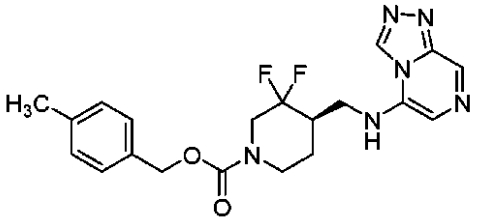
【０２２５】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－５－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２５６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を含むジクロロメタン（５ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を室温で加えた。３０分間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物を黄色油状物として得て、それを次の工程で粗塩として直接使用した。$^1H$ NMR (400 MHz,

$CD_3OD$) δ 9.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H).

工程３：Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－５－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化４２】

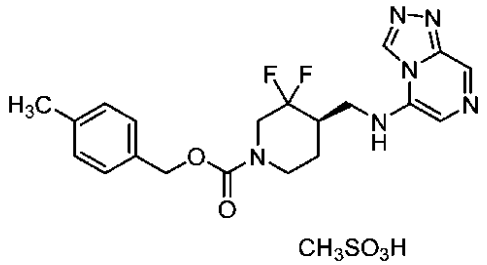


【０２２６】

２，５－ジオキソシクロペンチル４－メチルベンジルカーボネート（２０１ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を含むＭｅＣＮ（５ｍＬ）の溶液に、Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－５－アミントリフルオロ酢酸塩（４７０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．３２ｍＬ、２．３０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１時間撹拌した後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）によって精製することにより、表題化合物を黄色粉末として得た（１２６ｍｇ、２工程収率４３．６％）。$C_{20}H_{22}F_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 4.8 and 14.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 4.8 and 14.4 Hz, 1H), 3.30-2.15 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.61-2.47 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H).

実施例１．４ａ．Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－５－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－２．２ａ）

【化４３】



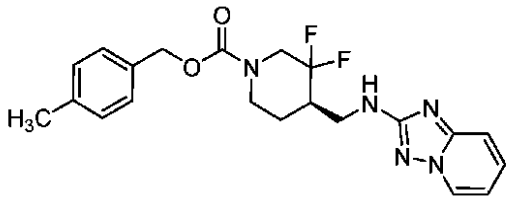
【０２２７】

Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－５－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１２７ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（３ｍＬ）の溶液に、メタンスルホン酸（２９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加えた。ｒｔで１時間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物を白色粉末として得た（１３１ｍｇ、８４％）。$C_{20}H_{22}F_2$

$N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.58 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H),7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 5.2 and 14.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 8.0 and 14.0 Hz, 1H), 3.26-2.90 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 1H).

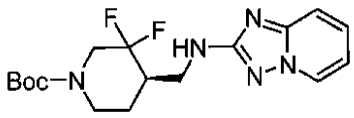
実施例１．５．（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－９．２）

【化４４】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化４５】

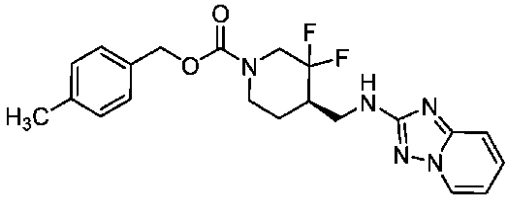


【０２２８】

２－ブロモ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（５００ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ）を含むｔ－ブチルアルコール（１５ｍＬ）の撹拌懸濁液に、（－）－Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（７５８ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓプレ触媒（７５ｍｇ）、Ｂｒｅｔｔｐｈｏｓ（７５ｍｇ）および$Cs_2CO_3$（２．２５ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）を窒素下、室温で加えた。その反応混合物を１００℃に一晩加熱した。その混合物を室温に冷却し、ＤＣＭで希釈し、セライトで濾過した。濾液を水で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（５０％ヘキサンのＥｔＯＡｃ溶液）によって精製することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得た（２９８ｍｇ、３２％）。$C_{17}H_{23}F_2N_5O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３６７．２；実測値：３６８．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.28-4.14 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.77 (dd, J= 14, 4.8Hz, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H ), 1.47 (s, 9H).

工程２：（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化４６】

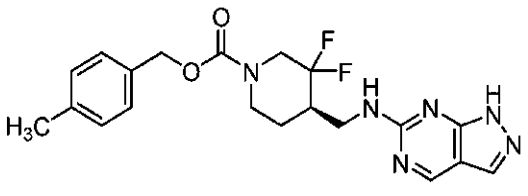


【０２２９】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（６ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。その反応溶液を室温で３０分間撹拌した。溶媒を蒸発させることにより、中間体Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］－トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミントリフルオロ酢酸塩を黄色油状物として得て（２６０ｍｇ）、それをさらに精製せずに次の工程で使用した。Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］－トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－アミントリフルオロ酢酸塩（２６０ｍｇ）を含むアセトニトリル（５ｍＬ）の撹拌溶液（ｓｔｉｒｒｅｄ　ｓｏｕｌｔｉｏｎ）に、トリエチルアミン（０．２６ｍＬ）および２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－メチルベンジルカーボネート（１８１ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１時間撹拌した後、その反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃに溶かした。その溶液を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（５０％ヘキサンのＥｔＯＡｃ溶液）によって精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た（２３４ｍｇ、９０％）。［α］$_D$＝＋２６．２°（ｃ＝７．５ｍｇ／ｍＬ、ＭｅＯＨ、２８℃）．$C_{21}H_{23}F_2N_5O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１５．２；実測値：４１６．６［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 14, 4.8 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H).

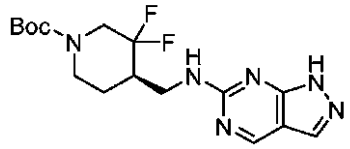
実施例１．６．（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル－４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－８．２）

【化４７】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化４８】

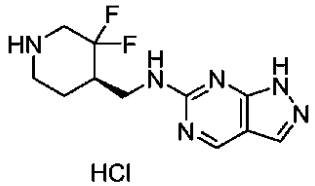


【０２３０】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（４４０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、６－クロロ－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（２７２ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．８４ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ）を含むｉ－ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）の混合物を８５℃で一晩加熱した。その混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／３）によって精製することにより、表題化合物を黄色粉末として得た（５１０ｍｇ、８６％）。$C_{16}H_{22}F_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３６８．２；実測値：３６９．４［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.88 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.50-4.00 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.07-2.68 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

工程２：Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン塩酸塩

【化４９】



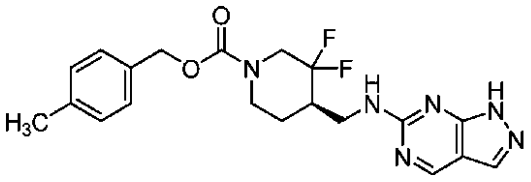
HCl

【０２３１】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（５１０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（４ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液（１０ｍＬ、２．０Ｍ）を室温で加えた。一晩撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物を淡黄色粉末として得て（５０４ｍｇ、１００％）、それをさらに精製せずに次の工程で使用した。$C_{11}H_{14}F_2N_6$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：２６８．１；実測値：２６９．２［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.04 (dd, J = 5.2, 14.0 Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.63-3.46 (m, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 1H).

工程３：（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル－４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化５０】

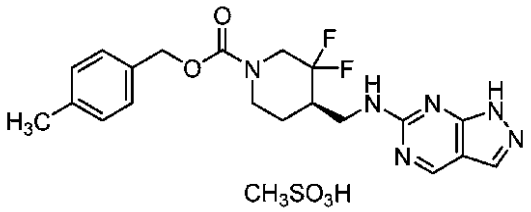


【０２３２】

ｐ－トリルメタノール（２６３ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を含むＤＭＳＯ（４ｍＬ）の溶液に、ＣＤＩ（３４９ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１時間撹拌した後、Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）－メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミン塩酸塩（５０４ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を$N_2$雰囲気下で８０℃に加熱した。一晩撹拌した後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機相を水およびブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）によって精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た（３０６ｍｇ、４９％）。［α］$_D$＝＋２２°（ｃ＝８．５ｍｇ／ｍＬ、５０％ＤＣＭのＭｅＯＨ溶液、２６℃）．$C_{20}H_{22}F_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．４［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.87 (dd, J = 5.2 and 14.0 Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.54-2.40 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H).

実施例１．６ａ．（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－８．２ａ）

【化５１】



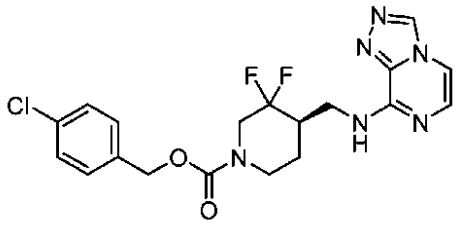
【０２３３】

Ｒ－４－メチルベンジル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１８４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１２ｍＬ／４ｍＬ）の溶液に、メタンスルホン酸（４３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加えた。ｒｔで１時間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物を白色粉末として得た（１９１ｍｇ、８４％）。［α］$_D$＝＋１１．２°（ｃ＝１０ｍｇ／ｍＬ、５０％ＤＣＭのＭｅＯＨ溶液、２６℃）．$C_{20}H_{22}F_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.03 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 5.2 and 14.0 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H).

実施例１．７．Ｒ－４－クロロベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－

ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－１．３）

【化５２】

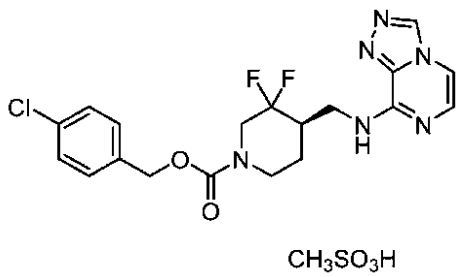


【０２３４】

４－クロロベンジルアルコール（１１５ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）およびビス－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（２０７ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を含むアセトニトリル（３．０ｍＬ）および$CH_2Cl_2$（３．０ｍＬ）の撹拌溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（４９ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－アミントリフルオロ酢酸塩（２８０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を含むＭｅＣＮ（２ｍＬ）およびＴＥＡ（０．３ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、その混合物を酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈し、有機相を水、ブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）によって精製することにより、表題化合物を淡黄色粉末として得た（１９０ｍｇ、５９％）。$C_{19}H_{19}ClF_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４３６．１、４３８．１；実測値：４３７．４、４３９．４［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.08 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 4H), 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.16-5.09 (m, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.27-3.07 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 1H), 2.65-2.47 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 1H).

実施例１．７ａ．Ｒ－４－クロロベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－１．３ａ）

【化５３】



$CH_3SO_3H$

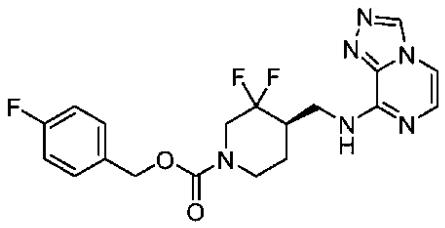
【０２３５】

Ｒ－４－クロロベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（９９ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）の撹拌溶液に、$CH_3SO_3H$（２２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をｒｔで加えた。３０分間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得た（１１６ｍｇ、９６％）。$C_{19}H_{19}ClF_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４３６．１、４３８．４；実測

値：４３７．４、４３９．４［Ｍ＋Ｈ］．$^{1}$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 4H), 7.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.19-5.09 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 3.11-2.91 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H).

実施例１．８．Ｒ－４－フルオロベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－１．４）

【化５４】

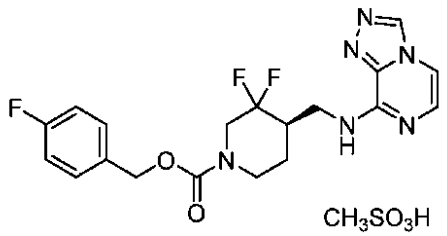


【０２３６】

４－フルオロベンジルアルコール（３００ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ－ＭｅＣＮ（１：１ｖ／ｖ、１０ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンイミジルカーボネート（６１０ｍｇ、２．３８ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１４５ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を外界温度で加えた。透明の溶液が徐々に得られ、その混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、トリエチルアミン（１．０ｍＬ、７．１ｍｍｏｌ）を加えた後、Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－アミンＴＦＡ塩（７８０ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ）を含むアセトニトリル（３ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）によって精製することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得た（４４６ｍｇ、５０％）。$C_{19}H_{19}F_3N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４２０．２；実測値：４２１．５［Ｍ＋Ｈ］．$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.04 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.51-6.51 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.54-4.10 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.14-2.96 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 1H), 2.49-2.33 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H).

実施例１．８ａ．Ｒ－４－フルオロベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－１．４ａ）

【化５５】



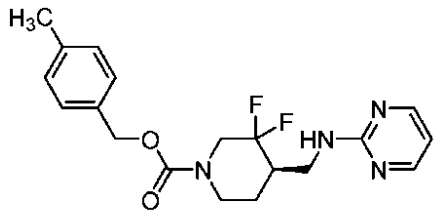
【０２３７】

Ｒ－４－フルオロベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン

－８－イルアミノ）－メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（４４６ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ／ＭｅＯＨ（６ｍＬ、１：１）の撹拌溶液に、メチルスルホン酸（１０２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。３０分間撹拌した後、混合物を濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄することにより、表題化合物を薄茶色固体として得た（５１０ｍｇ、９３％）。$C_{19}H_{19}F_3N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４２０．２；実測値：４２１．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.8Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.32-3.10 (m, 1H), 3.09-2.92 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H).

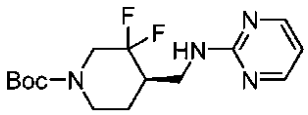
実施例１．９．（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（ピリミジン－２－イルアミノ）メチル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－２２．２）

【化５６】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（ピリミジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化５７】

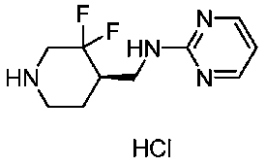


【０２３８】

２－クロロピリミジン（２０６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．６３ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を含むｎ－ＢｕＯＨ（５ｍＬ）の溶液を、密封管において一晩、撹拌しながら９５℃に加熱した。その混合物をｒｔに冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機相を水およびブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その濃縮物をヘキサンおよび酢酸エチル（１．５ｍＬ＋５ｍＬ）で処理した。得られた懸濁液を濾過することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得た（４２０ｍｇ、７１％）。$C_{15}H_{22}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３２８．２；実測値：３２９．３［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.55 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 4.45-4.03 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.06-2.67 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

工程２：Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）ピリミジン－２－アミン塩酸塩

【化５８】



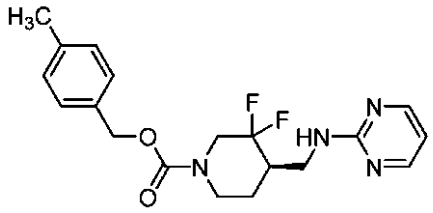
HCl

【０２３９】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（ピリミジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４１０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を含むジクロロメタン（２ｍＬ）の溶液に、２ＮのＨＣｌのメタノール溶液（７ｍＬ）を室温で加えた。外界温度で一晩撹拌した後、混合物を真空中で濃縮することにより、表題化合物を得て（２８５ｍｇ、７６％）、それを次の工程で直接使用した。$C_{10}H_{14}F_2N_4$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：２２８．１；実測値：２２９．３［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.95-8.43 (m, 2H), 7.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 14.0, 5.6 Hz, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.82-2.67 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H).

工程３：（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（ピリミジン－２－イルアミノ）メチル）－ピペリジン－１－カルボキシレート

【化５９】

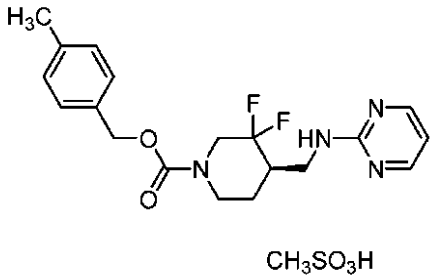


【０２４０】

４－メチルベンジルアルコール（１９９ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を含むＤＭＳＯ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、ＣＤＩ（２６３ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を加えた。ｒｔで１時間撹拌した後、（３，３－ジフルオロ－ピペリジン－４－イルメチル）－ピリミジン－２－イル－アミン二塩酸塩（２８５ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を加え、その反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝１：１）によって精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た（１３５ｍｇ、３８％）。％）。$[\alpha]_D$＝＋１０．５°（ｃ＝３．７ｍｇ／ｍＬ、ＭｅＯＨ、２６℃）．$C_{19}H_{22}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３７６．２；実測値：３７７．４［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.55 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.37-5.26 (m, 1H), 5.16-5.05 (m, 2H), 4.57-4.10 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.12-2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.17 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H).

実施例１．９ａ．Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（ピリミジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－２２．２ａ）

【化６０】



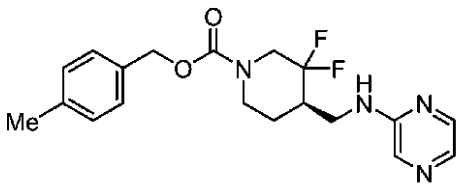
$CH_3SO_3H$

【０２４１】

（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（ピリミジン－２－イルアミノ）メチル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（１２３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）の撹拌溶液に、$CH_3SO_3H$（３２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）をｒｔで加えた。３０分間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得た（１５０ｍｇ、９７％）。$C_{19}H_{22}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３７６．２；実測値：３７７．４［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.90-8.40 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.39-4.25 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.91 (dd, J=5.6 and 14.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=7.6 and 14.0 Hz, 1H), 3.27-3.08 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 1H).

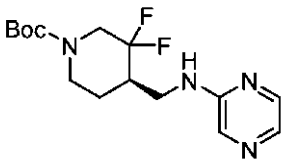
実施例１．１０．Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（ピラジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－２１．２）

【化６１】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（ピラジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化６２】



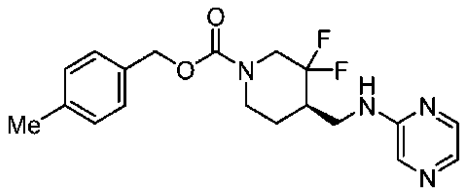
【０２４２】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、２－ブロモピラジン（１４０ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．４２ｍＬ、２．４０ｍｍｏｌ）を含むＮＭＰ（６ｍＬ）の混合物を撹拌しながら一晩、１３０℃で加熱した。その混合物をｒｔに冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機相を水およびブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝１／１）によって精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得

た（１９６ｍｇ、５０％）。$C_{15}H_{22}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３２８．２；実測値：３２９．２［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (dd, J = 2.8 and 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.45-4.10 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.04-2.70 (m, 2H), 2.31-2.16 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

工程２：Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（ピラジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化６３】

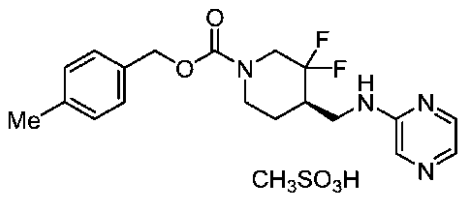


【０２４３】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（ピラジン－２－イルアミノ）メチル）－ピペリジン－１－カルボキシレート（１９６ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を室温で加えた。３０分間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、粗生成物Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）ピラジン－２－アミントリフルオロアセテートを黄色油状物として得て、それをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。粗Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）ピラジン－２－アミントリフルオロアセテートを含むＭｅＣＮ（６ｍＬ）の溶液に、トリエチルアミン（０．８ｍＬ、５．８ｍｍｏｌ）および２，５－ジオキソシクロペンチル４－メチルベンジルカーボネート（３８６ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１時間撹拌した後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製することにより、表題化合物を黄色油状物として得た（１６７ｍｇ、５２％）。$C_{19}H_{22}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３７６．２；実測値：３７７．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7.97 (dd, J = 2.8 and 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 14.0 and 5.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 14.0 and 5.2 Hz, 1H), 3.27-2.85 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H).

実施例１．１０ａ．Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（ピラジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－２１．２ａ）

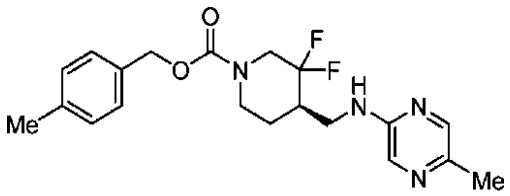
【化６４】



【０２４４】
Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（ピラジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ（２ｍＬ）の溶液に、メタンスルホン酸（２７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。ｒｔで１時間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物を黄色粉末として得た（１２７ｍｇ、８７％）。$C_{19}H_{22}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３７６．２；実測値：３７７．４［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.6 (dd, J = 2.8 and 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.85(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 1H), 3.85 (dd, J = 14.0 and 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 14.0 and 5.2 Hz, 1H), 3.30-2.90 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.55-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 1H).

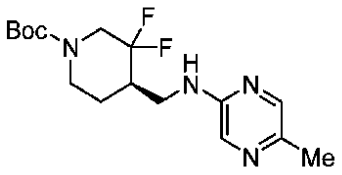
実施例１．１１．Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（５－メチルピラジン－２－イルアミノ）－メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－２１．２６）

【化６５】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（５－メチルピラジン－２－イルアミノ）メチル）－ピペリジン－１－カルボキシレート

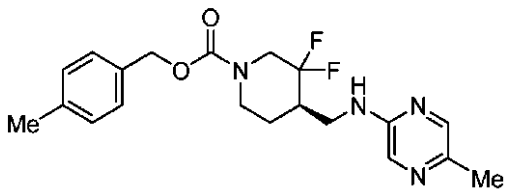
【化６６】



【０２４５】
Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１８８ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（３ｍＬ）の溶液に、２－クロロ－５－メチルピラジン（１００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3CHCl_3$（２１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、キサントホス（２３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および$Cs_2CO_3$（３２９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を$N_2$下で９０℃に加熱した。一晩撹拌した後、その反応溶液を酢酸エチルで処理した。有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）によって精製することにより、表題化合物を淡黄色粉末として得た（１１５ｍｇ、４５％）。$C_{16}H_{24}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３４２．２；実測値：３４３．４［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.48-4.04 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

工程２：Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（５－メチルピラジン－２－イルアミノ）－メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化６７】

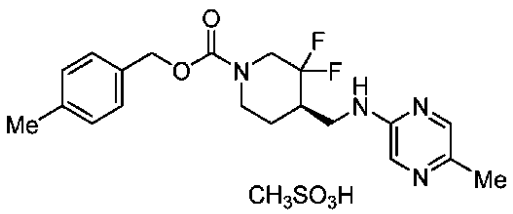


【０２４６】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（５－メチルピラジン－２－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を室温で加えた。３０分間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－５－メチルピラジン－２－アミントリフルオロアセテートを黄色油状物として得て、それをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。粗Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－５－メチルピラジン－２－アミントリフルオロアセテートを含むＭｅＣＮ（４ｍＬ）の溶液に、トリエチルアミン（１ｍＬ）および２，５－ジオキソシクロペンチル４－メチルベンジルカーボネート（９８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。１時間撹拌した後、混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝２／１）によって精製することにより、表題化合物を淡黄色粉末として得た（６１ｍｇ、４６％）。$C_{20}H_{24}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３９０．２；実測値：３９１．２［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.49-4.16 (m, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H).

実施例１．１１ａ．Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（５－メチルピラジン－２－イルアミノ）メチル）－ピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－２１．２６ａ）

【化６８】



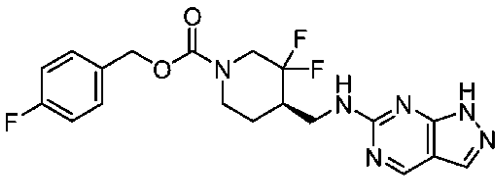
【０２４７】

Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（５－メチルピラジン－２－イルアミノ）－メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５４ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、メチルスルホン酸を含むＭｅＯＨ（０．１４ｍＬ、１．０Ｍ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。ｒｔで１５分間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物を淡黄色粉末として得た（１２７ｍｇ、８７％）。$C_{20}H_{24}F_2N_4O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：３９０．２；実測値：３９１．２［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.37-4.26 (

m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 14.0 and 5.6 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 14.0 and 5.6 Hz, 1H), 3.30-3.12 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H).

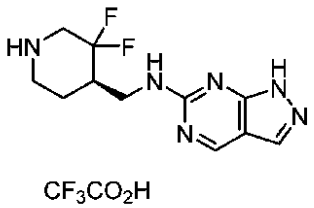
実施例１．１２．Ｒ－４－フルオロベンジル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－８．４）

【化６９】



工程１：Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミントリフルオロ酢酸塩

【化７０】

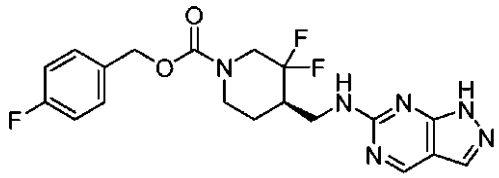


【０２４８】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（３４０ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を室温で加えた。３０分間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、表題化合物を淡黄色油状物として得て、それをさらに精製せずに次の工程で使用した。

工程２：Ｒ－４－フルオロベンジル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化７１】



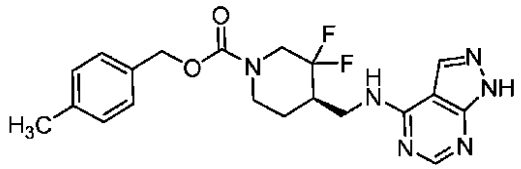
【０２４９】

前の工程からのＲ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－６－アミントリフルオロ酢酸塩（約０．９２ｍｍｏｌ）を含むＭｅＣＮ（５ｍＬ）の溶液に、トリエチルアミン（０．６ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を加えた後、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－フルオロベンジルカーボネート（２９６ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）によって精製することにより、表題化合物をオフホワイト色

粉末として得た（２工程で１６０ｍｇ、４１％）。$C_{19}H_{19}F_3N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４２０．２；実測値：４２１．４［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.33-4.21(m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 13.6 and 4.4 Hz, 1H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.25-2.85 (m, 2H), 2.54-2.40 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H).

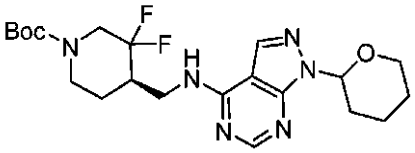
実施例１．１３．Ｒ－４－メチルベンジル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－６．２）

【化７２】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化７３】

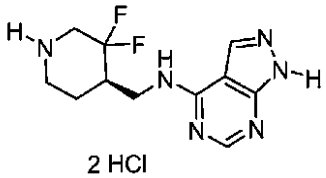


【０２５０】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を含むｎ－ＢｕＯＨ（５ｍＬ）の撹拌溶液に、４－クロロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン（５７１ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．８４ｍＬ、４．８ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を窒素下で１３時間、１００℃に加熱した。その反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。その濃縮物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）によって精製することにより、表題化合物を黄色粉末として得た（８００ｍｇ、８０％）。$C_{21}H_{30}F_2N_6O_3$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４５２．２；実測値：４５３．６［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.98-5.95 (m, 1H), 5.81-5.60 (brs, 1H), 4.49-4.09 (m, 3H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.06-2.67 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 1H), 1.93-1.54 (m, 6H), 1.47 (s, 9H).

工程２：Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン二塩酸塩

【化７４】

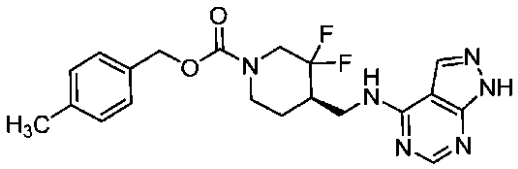



【０２５１】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］－ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．８０ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）をＨＣｌのメタノール溶液（２Ｎ、１５ｍＬ）に室温で溶解した。一晩撹拌した後、得られた反応混合物を減圧下で濃縮することにより、表題化合物を黄色固体として得て（６００ｍｇ、９９％）、それをさらに精製せずに次の工程で使用した。$C_{11}H_{14}F_2N_6$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：２６８．１；実測値：２６９．２［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.19 (dd, J = 14.0 and 5.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 14.0 and 5.6 Hz, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H).

工程３：Ｒ－４－メチルベンジル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化７５】

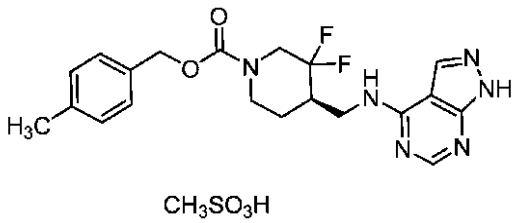



【０２５２】

ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）およびＤＭＦ（４ｍＬ）の溶媒混合物中のＲ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン二塩酸塩（４００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．３７ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－メチルベンジルカーボネート（３０７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈した。有機相を水、ブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３５／１）によって精製することにより、表題化合物を黄色粉末として得た（２５０ｍｇ、５１％）。$C_{20}H_{22}F_2N_6O_6$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.38-4.26 (brs, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.28-3.10 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.60-2.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 1H).

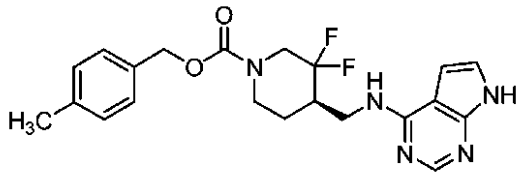
実施例１．１３ａ．（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カ

ルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－６．２ａ）
【化７６】



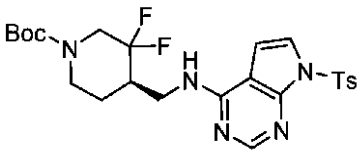
$CH_3SO_3H$

【０２５３】
Ｒ－４－メチルベンジル４－（（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の撹拌溶液に、メタンスルホン酸（５３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を含むメタノール（３ｍＬ）の溶液を加えた。その混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を蒸発させ、そのようにして得られた固体をエーテル（１０ｍＬ）でトリチュレートし、濾過することにより、表題化合物を黄色粉末として得た（２７０ｍｇ、９５％）。［α］$_D$＝＋１３．５（ｃ＝１０ｍｇ／ｍＬ、ＭｅＯＨ、２０℃）。$C_{20}H_{22}F_2N_6O_6$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１６．２；実測値：４１７．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8.55 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H).
実施例１．１４．（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－７．２）
【化７７】



工程１：Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化７８】

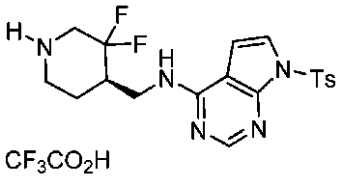


【０２５４】

４－クロロ－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（６１５ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）、Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．６６ｍＬ、３．９９ｍｍｏｌ）を含むｎ－ＢｕＯＨ（８ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下で一晩、１３０℃に加熱した。その混合物をｒｔに冷却し、真空下で濃縮した。その濃縮物を酢酸エチルおよび水に分割した。有機層を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝３／２）によって精製することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得た（８５０ｍｇ、８２％）。$C_{24}H_{29}F_2N_5O_4S$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：５２１．２；実測値：５２２．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.02-2.67 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

工程２：Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミントリフルオロ酢酸塩

【化７９】

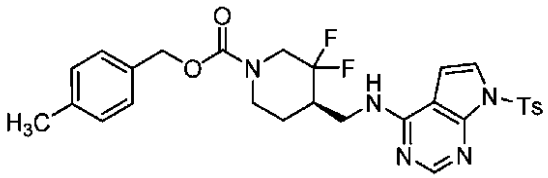


【０２５５】

Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８５０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（８ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌し、次いで、真空下で濃縮することにより、表題化合物を得て（２．１９ｇ）、それをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。$C_{19}H_{21}F_2N_5O_2S$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４２１．１；実測値：４２２．７［Ｍ＋Ｈ］．

工程３：Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【化８０】

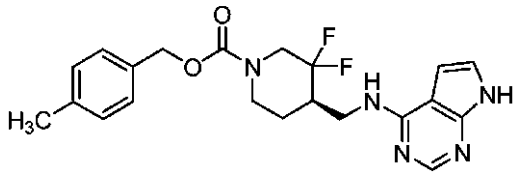


【０２５６】

粗Ｒ－Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミントリフルオロ酢酸塩（２．１９ｇ、約１．６ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（９ｍＬ）に溶解した後、トリエチルアミン（１．２ｍＬ、８．１６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、２，５－ジオキソシクロペンチル４－メチルベンジルカーボネート（５１５ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物を濃縮し、その濃縮物を酢酸エチルに溶解した。有機相を水、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ＝３／２）によって精製することにより、表題化合物を白色粉末として得た（８４７ｍｇ、８０％）。$C_{28}H_{29}F_2N_5O_4S$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：５６９．２；実測値：５７０．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.23-5.15 (m, 1H), 5.13-5.05 (m, 2H), 4.55-4.10 (m, 2H), 3.87-3.71 (m, 1H), 3.07-2.90 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H).

工程４：（＋）－Ｒ－４－メチルベンジル４－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート

【化８１】



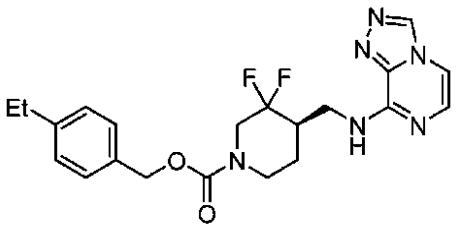
【０２５７】

Ｒ－４－メチルベンジル３，３－ジフルオロ－４－（（７－トシル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７７７ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（８ｍＬ）の溶液に、５０％ＮａＯＨ水溶液（２ｍＬ）を加えた。得られた混合物を外界温度で一晩撹拌し、真空下で濃縮することにより、ＴＨＦ溶媒を除去した。残留溶液を、氷水浴による冷却下においてＨＣｌ（６Ｎ）でｐＨ＝９に調整した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／アセトン＝１／１）によって精製することにより、表題化合物を薄茶色粉末として得た（３９０ｍｇ、７０％）。$[\alpha]_D$＝＋２２．５°（ｃ＝１０ｍｇ／ｍＬ、ＭｅＯＨ、２６℃）．$C_{21}H_{23}F_2N_5O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４１

５．２；実測値：４１６．５［Ｍ＋Ｈ］．$^{1}$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.08-9.98 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J=2.7 Hz, 1H), 5.31-5.25 (m, 1H), 5.14-5.07 (s, 2H), 4.56-4.10 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.12-2.93 (m, 1H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.45-2.28 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H).

実施例１．１５．Ｒ－４－エチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（Ｅ１－１．５）

【化８２】

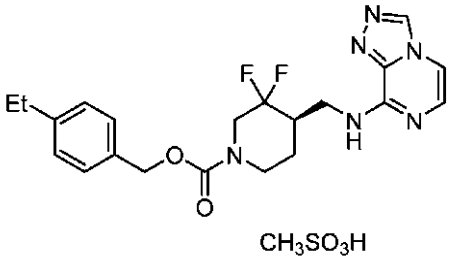



【０２５８】

先に記載された粗Ｎ－（（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）－［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－アミントリフルオロ酢酸塩（３７３ｍｇ、約１．０ｍｍｏｌ）を含むＭｅＣＮ（５ｍＬ）の溶液に、ＴＥＡ（０．７ｍＬ、５．０５ｍｍｏｌ）を加えた後、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル４－エチルベンジルカーボネート（３３５．８ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を水、ブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／１）によって精製することにより、表題化合物をオフホワイト色粉末として得た（３０２ｍｇ）。$C_{21}H_{24}F_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４３０．２；実測値：４３１．４［Ｍ＋Ｈ］．$^{1}$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 9.08 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 14.0 and 5.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 14.0 and 8.4 Hz, 1H), 3.27-3.07 (m, 1H), 3.07-2.88 (m, 1H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59-2.48 (m, 1H), 1.98-1.93(m, 1H) , 1.61-1.51 (m, 1H), 1.22(t, J = 7.6 Hz, 3H).

実施例１．１５ａ．（＋）－Ｒ－４－エチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレートメタンスルホン酸塩（Ｅ１－１．５ａ）

【化８３】




【０２５９】
Ｒ－４－エチルベンジル４－（（［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ａ］ピラジン－８－イルアミノ）－メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（３０２ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を含むＭｅＯＨ／ＤＣＭ（４．０ｍＬ、ｖ／ｖ＝１：１）の撹拌溶液に、$CH_3SO_3H$（６８ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）を含むメタノール（１ｍＬ）の溶液をｒｔで加えた。３０分間撹拌した後、混合物を濃縮することにより、生成物をオフホワイト色粉末として得た（３３５ｍｇ、９０．６％）。$[\alpha]_D$＝＋２．４°（ｃ＝１０ｍｇ／ｍＬ、ＭｅＯＨ、２３℃）．$C_{21}H_{24}F_2N_6O_2$のＭＳ（ＥＳＩ）計算値：４３０．２；実測値：４３１．５［Ｍ＋Ｈ］．$^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$)
δ 9.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.25-2.93 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
実施例１．１６（Ｒ）－ＸＶＩａの単結晶Ｘ線回折（ＳＣＸＲＤ）
【０２６０】
Ｏｘｆｏｒｄ ＣｒｙｏｓｙｓｔｅｍｓのＣｏｂｒａ冷却デバイスが備え付けられたＯｘｆｏｒｄ Ｄｉｆｆｒａｃｔｉｏｎ Ｓｕｐｅｒｎｏｖａ Ｄｕａｌ Ｓｏｕｒｃｅ，Ｃｕ ａｔ Ｚｅｒｏ，Ａｔｌａｓ ＣＣＤ回折計において、データを収集した。そのデータは、ＣｕＫα線を用いて収集した。通常、ＳＨＥＬＸＳまたはＳＨＥＬＸＤプログラムを用いて構造を解析し、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＸＳ ＳＨＥＬＸＴＬ一式（Ｖ６．１０）の一部としてのＳＨＥＬＸＬプログラムを用いて精密化した。別段述べられない限り、炭素に結合する水素原子は、幾何学的に配置し、ライディング等方性変位パラメータ（ｒｉｄｉｎｇ ｉｓｏｔｒｏｐｉｃ ｄｉｓｐｌａｃｅｍｅｎｔ ｐａｒａｍｅｔｅｒ）で精密化させた。ヘテロ原子に結合する水素原子は、差フーリエ合成において位置決定し、等方性変位パラメータで自由に精密化させた。
【０２６１】
（Ｒ）－ＸＶＩａのサンプルを、室温での低速蒸発によって２－メチル－１－プロパノール（４００μＬ、４０ｖｏｌ．）から再結晶させた（約１０ｍｇ）。０．２０×０．１５×０．１０ｍｍというおおよその寸法を有する、単結晶Ｘ線回折による解析にとって十分なサイズおよび品質の結晶が単離された。
【０２６２】
構造を、最終的なＲ１［Ｉ＞σ２（Ｉ）］＝４．５２％で、斜方晶系、空間群$P2_12_12_1$における１００Ｋで決定した。すべての構造データの要約は、表Ａ～Ｄに見られる。この化合物を（Ｒ）－ＸＶＩａの非溶媒和型として特定した。
表Ａ．（Ｒ）－ＸＶＩａについてのサンプルおよび結晶データ

【表Ａ】

| | | |
|---|---|---|
| 結晶化溶媒 | ２－メチル－１－プロパノール | |
| 結晶化方法 | ゆっくりと蒸発 | |
| 実験式 | $C_{22}H_{28}F_2N_2O_5$ | |
| 式量 | 438.46 | |
| 温度 | 100（2）K | |
| 波長 | 1.54178Å | |
| 結晶サイズ | 0.200×0.150×0.100 mm | |
| 晶癖 | 無色プリズム | |
| 結晶系 | 斜方晶系 | |
| 空間群 | $P2_12_12_1$ | |
| 単位格子の寸法 | a＝5.47256(9) Å | $\alpha$＝90° |
| | b＝11.73866(17) Å | $\beta$＝90° |
| | c＝34.1360(5) Å | $\gamma$＝90° |
| 体積 | 2192.91(6) $Å^3$ | |
| Z | 4 | |
| 密度（計算値） | 1.328 $Mg/m^3$ | |
| 吸収係数 | 0.886 $mm^{-1}$ | |
| F（000） | 928 | |

表Ｂ．（Ｒ）－ＸＶＩａについてのデータの収集および構造の精密化

【表Ｂ】

| | |
|---|---|
| 回折計 | SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas |
| 放射線源 | SuperNova (Cu) X-ray Source, CuK$\alpha$ |
| データ収集方法 | オメガ走査 |
| データ収集のシータ範囲 | 8.941～74.419° |
| インデックス範囲 | $-6 \leqq h \leqq 6$、$-14 \leqq k \leqq 14$、$-42 \leqq l \leqq 42$ |
| 収集した反射数 | 43577 |
| 独立の反射数 | 4457 [R (int) ＝0.0698] |
| 非独立の反射数のカバレッジ | 99. 4% |
| チェック反射数のばらつき | n／a |
| 吸収補正 | 等価物から半経験的 |
| 最大透過および最小透過 | 1.00000および0.56116 |
| 構造解析の手法 | 直接法 |
| 構造解析プログラム | SHELXTL (Sheldrick, 2013) |
| 精密化の手法 | $F^2$に基づくフルマトリックス最小二乗法 |
| 精密化プログラム | SHELXTL (Sheldrick, 2013) |
| 最小化関数 | $\Sigma w(F_o^2-Fc^2)^2$ |
| データ／拘束／パラメータ | 4457／0／283 |
| $F^2$に基づく適合度 | 1.082 |
| $\Delta/\sigma_{max}$ | 0.001 |
| 最終Rインデックス | |
| 4253データ；I＞2$\sigma$（I） | R1＝0.0452、wR2＝0.1191 |
| 全データ | R1＝0.0469、wR2＝0.1207 |
| 重みづけスキーム | $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0637P)^2+0.8591P]$ |
| | 式中、$P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ |
| 絶対構造パラメータ | −0.04（6） |
| 消衰係数 | n／a |
| 最大回折ピークおよびホール | 0.259および−0.189e$Å^{-3}$ |

表Ｃ．（Ｒ）－ＸＶＩａに対する原子座標および等価な等方性原子変位パラメータ（$Å^2$）．

Ｕ（ｅｑ）は、直交化$U_{ij}$テンソルのトレースの３分の１と定義される。

【表Ｃ】

| | x/a | y/b | z/c | U(eq) |
|---|---|---|---|---|
| F1 | 0.7976(4) | 0.47723(15) | 0.84220(6) | 0.0440(4) |
| F2 | 1.1649(4) | 0.49906(16) | 0.86598(5) | 0.0464(5) |
| O1 | 0.7099(5) | 0.31705(19) | 0.73129(6) | 0.0410(5) |
| O2 | 0.8636(4) | 0.49684(18) | 0.73493(6) | 0.0395(5) |
| O3 | 1.0565(4) | 0.12527(18) | 0.91034(6) | 0.0345(5) |
| O4 | 0.4735(4) | 0.32754(17) | 0.95057(7) | 0.0388(5) |
| O5 | 0.4084(4) | 0.17168(17) | 0.98667(6) | 0.0344(4) |
| N1 | 0.9942(6) | 0.3583(2) | 0.77608(7) | 0.0429(7) |
| N2 | 0.7173(4) | 0.16508(18) | 0.94441(6) | 0.0262(4) |
| C1 | 0.5884(6) | 0.3317(3) | 0.69316(8) | 0.0376(7) |
| C2 | 0.4246(6) | 0.4362(3) | 0.69245(12) | 0.0496(8) |
| C3 | 0.7802(6) | 0.3375(5) | 0.66140(10) | 0.0594(11) |
| C4 | 0.4369(8) | 0.2240(3) | 0.68976(11) | 0.0523(9) |
| C5 | 0.8538(6) | 0.3995(2) | 0.74621(8) | 0.0339(6) |
| C6 | 1.1272(7) | 0.4357(3) | 0.80100(9) | 0.0390(7) |
| C7 | 1.0279(6) | 0.4298(2) | 0.84224(8) | 0.0341(6) |
| C8 | 1.0144(5) | 0.3107(2) | 0.85927(8) | 0.0299(5) |
| C9 | 0.8847(7) | 0.2319(2) | 0.83005(9) | 0.0381(7) |
| C10 | 0.9968(8) | 0.2401(3) | 0.78948(9) | 0.0468(9) |
| C11 | 0.8919(6) | 0.3113(2) | 0.89942(8) | 0.0346(6) |
| C12 | 0.9000(5) | 0.1951(2) | 0.91797(7) | 0.0287(5) |
| C13 | 0.5282(5) | 0.2322(2) | 0.95928(8) | 0.0299(6) |
| C14 | 0.5338(5) | 0.0654(2) | 0.99436(8) | 0.0311(6) |
| C15 | 0.6961(5) | 0.0475(2) | 0.95830(7) | 0.0258(5) |
| C16 | 0.5776(5) | -0.0257(2) | 0.92593(7) | 0.0278(5) |
| C17 | 0.5697(5) | -0.1508(2) | 0.93511(7) | 0.0251(5) |
| C18 | 0.7557(5) | -0.2228(2) | 0.92237(7) | 0.0289(5) |
| C19 | 0.7448(5) | -0.3390(2) | 0.92911(9) | 0.0350(6) |
| C20 | 0.5484(6) | -0.3857(2) | 0.94909(9) | 0.0366(7) |
| C21 | 0.3642(5) | -0.3151(3) | 0.96252(9) | 0.0351(6) |
| C22 | 0.3740(5) | -0.1989(2) | 0.95534(8) | 0.0299(5) |

表Ｄ．（Ｒ）－ＸＶＩａに対する異方性原子変位パラメータ（Å$^2$）
この異方性原子変位因子の指数部は、以下の形をとる：
$-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+\ldots+2hka^*b^*U_{12}]$

【表Ｄ】

| | $U_{11}$ | $U_{22}$ | $U_{33}$ | $U_{23}$ | $U_{13}$ | $U_{12}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| F1 | 0.0490(11) | 0.0289(9) | 0.0540(10) | 0.0059(7) | 0.0020(9) | 0.0083(8) |
| F2 | 0.0640(13) | 0.0364(9) | 0.0388(9) | -0.0027(7) | -0.0061(9) | -0.0202(9) |
| O1 | 0.0562(13) | 0.0333(11) | 0.0336(10) | 0.0030(8) | -0.0078(10) | -0.0040(10) |
| O2 | 0.0410(12) | 0.0331(11) | 0.0443(11) | 0.0104(9) | -0.0017(9) | 0.0000(9) |
| O3 | 0.0300(10) | 0.0330(10) | 0.0404(10) | 0.0050(8) | 0.0049(8) | 0.0074(8) |
| O4 | 0.0386(11) | 0.0234(9) | 0.0545(12) | -0.0019(9) | 0.0059(10) | 0.0071(9) |
| O5 | 0.0357(10) | 0.0268(10) | 0.0407(10) | -0.0032(8) | 0.0088(8) | 0.0023(9) |
| N1 | 0.069(2) | 0.0284(12) | 0.0314(12) | 0.0003(9) | -0.0113(12) | -0.0010(13) |
| N2 | 0.0277(10) | 0.0208(10) | 0.0302(10) | -0.0009(8) | 0.0004(8) | 0.0033(9) |
| C1 | 0.0307(14) | 0.0498(18) | 0.0324(13) | 0.0041(12) | -0.0014(11) | 0.0035(14) |
| C2 | 0.0293(16) | 0.054(2) | 0.066(2) | 0.0023(17) | -0.0032(15) | 0.0043(15) |
| C3 | 0.0282(15) | 0.115(4) | 0.0351(16) | -0.0011(19) | -0.0024(12) | 0.008(2) |
| C4 | 0.058(2) | 0.049(2) | 0.0497(18) | -0.0038(15) | -0.0136(17) | -0.0017(18) |
| C5 | 0.0416(16) | 0.0313(14) | 0.0289(13) | 0.0023(10) | 0.0036(11) | 0.0043(12) |
| C6 | 0.0492(18) | 0.0319(15) | 0.0357(14) | 0.0021(11) | -0.0038(13) | -0.0055(14) |
| C7 | 0.0411(16) | 0.0257(13) | 0.0356(14) | -0.0023(11) | -0.0062(12) | -0.0054(12) |
| C8 | 0.0338(13) | 0.0253(12) | 0.0306(12) | 0.0002(10) | -0.0041(10) | 0.0006(11) |
| C9 | 0.0512(18) | 0.0211(13) | 0.0421(15) | 0.0027(11) | -0.0147(13) | -0.0042(13) |
| C10 | 0.078(2) | 0.0274(14) | 0.0349(14) | -0.0014(11) | -0.0172(16) | 0.0040(16) |
| C11 | 0.0420(15) | 0.0245(13) | 0.0371(14) | 0.0017(10) | 0.0039(12) | 0.0027(12) |
| C12 | 0.0282(12) | 0.0276(13) | 0.0303(12) | -0.0008(10) | -0.0018(10) | 0.0021(11) |
| C13 | 0.0298(13) | 0.0234(13) | 0.0366(13) | -0.0062(10) | 0.0025(10) | -0.0001(11) |
| C14 | 0.0363(14) | 0.0260(12) | 0.0311(12) | -0.0032(10) | 0.0016(11) | -0.0003(11) |
| C15 | 0.0285(12) | 0.0214(12) | 0.0277(11) | -0.0018(9) | -0.0026(10) | 0.0031(10) |
| C16 | 0.0313(13) | 0.0246(12) | 0.0277(11) | -0.0017(10) | -0.0038(10) | 0.0026(11) |
| C17 | 0.0260(12) | 0.0251(12) | 0.0242(11) | -0.0035(9) | -0.0039(9) | 0.0006(10) |
| C18 | 0.0263(13) | 0.0302(13) | 0.0303(12) | -0.0040(10) | 0.0006(10) | 0.0001(11) |
| C19 | 0.0334(15) | 0.0282(14) | 0.0433(15) | -0.0058(12) | -0.0059(12) | 0.0078(11) |
| C20 | 0.0428(16) | 0.0230(13) | 0.0441(16) | 0.0014(11) | -0.0124(13) | -0.0023(12) |
| C21 | 0.0308(13) | 0.0342(14) | 0.0404(14) | 0.0004(11) | -0.0018(11) | -0.0086(12) |
| C22 | 0.0238(12) | 0.0316(14) | 0.0342(13) | -0.0045(10) | -0.0010(10) | -0.0006(11) |

【０２６３】

非対称単位は、（Ｒ）－ＸＶＩａの単一の完全に規則正しい分子を含む。非水素原子に対する異方性原子変位楕円体は、５０％の確率水準で示される。水素原子は、適宜小さい半径で表される（図１１）。Ｒ配置のＣ８およびＣ１５を用いて提示されるような構造の場合、Ｆｌａｃｋパラメータ＝－０．０４（６）である（Ｐａｒｓｏｎｓ ａｎｄ Ｆｌａｃｋ，Ａｃｔａ Ｃｒｙｓｔ．２００４，Ａ６０，ｓ６１）。Ｓ配置のＣ８およびＣ１５を有する反転した構造の場合、Ｆｌａｃｋパラメータ＝１．０４（６）である。Ｂｉｊｖｏｅｔ差に基づくベイズ統計学を用いた絶対構造の決定（Ｈｏｏｆｔら、Ｊ．Ａｐｐｌ．Ｃｒｙｓｔ．，２００８，４１，９６－１０３）によって正しいと提示される絶対構造の確率が１．０００であるのに対して、ラセミ双晶であるかまたは誤りである絶対構造の確率は、両方とも０．０００であることが明らかにされている。Ｆｌａｃｋ等価物およびその不確かさは、このプログラムを通じて－０．０１（５）であると計算される。この計算は、１００％のカバレッジを用いる１８５３個のＢｉｊｖｏｅｔ対に基づいた。Ｆｌａｃｋパラメータ、ベイズ統計学解析、およびＣ１５におけるキラリティがＲ絶対立体化学であるという経験的知識に基づく。

実施例２．アッセイ

実施例２．１．ＮＲ２Ｂアンタゴニスト活性

【０２６４】

クローニングされたヒトＮＲ１／ＮＲ２ＢおよびＮＲ１／ＮＲ２Ａをそれぞれ安定に発現しているＨＥＫ２９３細胞株を、以前に報告された標準的な方法（Ｈａｎｓｅｎら、Ｃｏｍｂ．　Ｃｈｅｍ　Ｈｉｇｈ　Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ　Ｓｃｒｅｅｎ．　１１：３０４，２００８）に従って確立した。これらの細胞におけるアゴニストとしてのグルタメートおよびグリシンコアゴニストによるＮＲ２ＡまたはＮＲ２ＢサブタイプのＮＭＤＡレセプターの活性化は、カルシウムの流入をもたらし、この流入は、蛍光指示薬Ｆｌｕｏ－４を用いてモニターできる。蛍光の変化を計測することによってＮＲ２ＡおよびＮＲ２Ｂレセプターに対する化合物の作用を評価するために、細胞ベースのアッセイが行われてきた（Ｈａｎｓｅｎら、Ｃｏｍｂ．　Ｃｈｅｍ　Ｈｉｇｈ　Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ　Ｓｃｒｅｅｎ．　１１：３０４，２００８）。

【０２６５】

ＮＲ２ＡまたはＮＲ２Ｂレセプターを安定に発現しているＨＥＫ２９３細胞を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（Ｈｙｃｌｏｎｅ）、１０μＭ　ＭＫ８０１（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）および５０μＭ　ＡＰ－５（Ｔｏｃｒｉｓ）が補充されたＤＭＥＭ中において、３７℃の加湿$CO_2$恒温器内で培養した。実験に向けて、細胞を、ポリ－Ｄ－リジンでコーティングされた、底が透明の９６ウェル黒色プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ）に約５０，０００細胞／ウェルの密度で播種した。一晩培養した後、成長培地をウェルから除去し、細胞を、４μＭ　ｆｌｕｏ－４－ＡＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）および０．１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）を含むＨａｎｋｓ緩衝液中において３７℃で６０分間インキュベートした。色素負荷の後、細胞をＨａｎｋｓ緩衝液で３回洗浄し、０．１％ＢＳＡを含むＨａｎｋｓ緩衝液中に調製された様々な濃度の試験化合物とともに室温で１０分間インキュベートした。細胞プレートをＦＤＳＳ　μＣｅｌｌ蛍光リーダー（Ｈａｍａｍａｔｓｕ）に入れた。バックグラウンド蛍光を２０秒間読み取った後、最終１００μＭのアゴニストであるグルタメートおよび最終５０μＭのコアゴニストであるグリシンを細胞に加えることにより、レセプターを活性化し、得られた蛍光の変化を記録し、定量した。蛍光強度の変化に基づいて、試験化合物の薬理学的作用を解析し、Ｐｒｉｓｍ（Ｇｒａｐｈｐａｄ，　Ｉｎｃ）を使用して、標準的なロジスティック方程式に対する濃度依存的応答の非線形最小二乗法フィッティングから$IC_{50}$値を導いた：

振幅＝最大振幅／（１＋（$IC_{50}$／［アンタゴニスト］）$^n$）．

結果を表２．１に示す。

【表２－１】

表 2.1

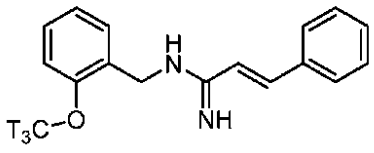
| 化合物番号 | NR2B $IC_{50}$ (nM) | NR2A $IC_{50}$ |
|---|---|---|
| E1-1.2 | 21.0 | >10 μM |
| E2-1.2 | 156 | >10 μM |
| E1-2.2 | 10.4 | >10 μM |
| E1-9.2 | 48.2 | >10 μM |
| E1-8.2 | 17 | >10 μM |
| E1-1.3 | 14.8 | >10 μM |
| E1-1.4 | 20.5 | >10 μM |
| E1-22.2 | 42.4 | >10 μM |
| E1-21.2 | 14.4 | >10 μM |
| E1-21.26 | 38.7 | >10 μM |

実施例２．１．１．　放射性リガンド結合アッセイ

【０２６６】

この実施例では、２つの異なる放射性リガンド、［$^3$Ｈ］ＭＫ－８０１および［$^3$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジン（ｃｉｎｎａｍｉｄｉｎｅ）（下記を参照のこと）を用いるＮＭＤＡレセプター結合アッセイが説明される。非選択的ＮＭＤＡレセプターリガンド［$^3$Ｈ］ＭＫ－８０１を用いる確立された結合アッセイは、天然のラット脳レセプターにおけるすべてのＮＭＤレセプターサブタイプにわたる総ＮＭＤＡレセプター結合活性の尺度として働く。ＮＲ２Ｂ選択的レセプターリガンド［$^3$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンを用いる結合アッセイ法は、以前に報告されたクローニングされたヒト細胞ＮＲ２Ｂレセプターアッセイ（Ｋｉｓｓら、Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ．　４６，ｐ　４５３－４６４，２００５）からラット脳組織まで適応された。このアッセイは、天然のラット脳レセプターにおけるＮＲ２Ｂレセプター結合活性の選択的尺度として働く。簡潔には、雄Ｗｉｓｔａｒラットの脳をホモジナイズした（Ｐｏｌｙｔｒｏｎ）後、４℃、４０，０００×ｇで１５分間遠心分離した。２回洗浄した後、最終的なペレットをホモジナイズし、－８０℃で保管した。Ｂｒａｄｆｏｒｄアッセイによってタンパク質濃度を測定した。

【化８４】



［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジン

【０２６７】

［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１を、１つの濃度、２ｎＭにおいて、４００μｇの膜タンパク質とともに使用した。非特異的結合（ＮＳ）を、過剰な（１０μＭ）非標識ＭＫ－８０１の存在下において評価した。５．７５ｎＭの$K_i$値を有する単一の結合部位が観察された。

【０２６８】

［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンを２つの異なる濃度、０．５および３０ｎＭにおいて、３０μｇの膜タンパク質とともに使用した。過剰な（１０μＭ）（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの存在下において、非特異的結合（ＮＳ）を評価した。高親和性部位が特定され、それは、（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンに対して０．１８ｎＭの$K_i$値が測定された。したがって、ＮＲ２Ｂレセプターの放射性リガンドとして［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンを使用したとき（Ｋｉｓｓら、Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ．４６，ｐ４５３－４６４，２００５）、クローニングされたＮＲ２Ｂレセプターにおいて１．０ｎＭの$K_i$値が測定された（Ｃｌａｉｒｂｏｒｎｅ，Ｃ．Ｆ．Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，１３，６９７－７００，２００３）一方で、ＮＲ２Ｂレセプターの放射性リガンドとして［$^{3}$Ｈ］－イフェンプロジルを使用したとき、クローニングされたＮＲ２Ｂレセプターにおいて０．７ｎＭの$K_i$値が測定された（Ｃｕｒｔｉｓ Ｎ．Ｒ．ら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ，１３，６９３－６９６，２００３）。

【０２６９】

試験化合物をＤＭＳＯ中に１０ｍＭで可溶化した。次いで、アッセイにおいて一定の溶媒濃度（１％ＤＭＳＯ）で希釈を行った。

【０２７０】

室温での４．５時間のインキュベーションの後、アッセイを、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１に対してはＢｒａｎｄｅｌシステムおよび［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンに対してはＰａｃｋａｒｄシステムを用いて、０．３％（ｖ／ｖ）ＰＥＩで前処理されたＧＦ／Ｂフィルターで濾過した。この実験を２連で（ｎ＝２）行った。

【０２７１】

化合物Ｅ１－１．２は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（４０％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ１－１．２は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９６％；Ｋｉ＝５．２３ｎＭ）。

【０２７２】

化合物Ｅ２－１．２は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（３６％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ２－

１．２は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９８％；Ｋｉ＝７４．３ｎＭ）。

【０２７３】

化合物Ｅ１－１．３は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（４１％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ１－１．３は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９７％；Ｋｉ＝２．３４ｎＭ）。

【０２７４】

化合物Ｅ１－１．４は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（３２％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ１－１．４は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９８％；Ｋｉ＝１８．２ｎＭ）。

【０２７５】

化合物Ｅ１－１．５は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（４８％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ１－１．５は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９７％；Ｋｉ＝０．８５４ｎＭ）。

【０２７６】

化合物Ｅ１－８．２は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（３３％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ１－８．２は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９５％；Ｋｉ＝１．７１ｎＭ）。

【０２７７】

化合物Ｅ１－９．２は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（３４％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ１－９．２は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９７％；Ｋｉ＝１１．３ｎＭ）。

【０２７８】

化合物Ｅ１－２１．２は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（４９％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ１－２１．２は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９８％；Ｋｉ＝０．７１６ｎＭ）。

【０２７９】

化合物Ｅ１－２１．２６は、［$^{3}$Ｈ］ＭＫ－８０１結合に対して部分的な効果しか示さず（４１％）、ＮＲ２Ｂレセプターサブタイプに対する選択的結合と一致した。化合物Ｅ１－２１．２６は、ＮＲ２Ｂレセプターの高親和性部位において［$^{3}$Ｈ］（Ｅ）－Ｎ１－（２－メトキシベンジル）－シンアミジンの完全な置換を示した（９９％；Ｋｉ＝１．０２ｎＭ）。

実施例２．２．ｈＥＲＧチャネル阻害

【０２８０】

このアッセイは、ＨＥＫ２９３細胞において安定に発現されるｈＥＲＧチャネルに対して行われた。これらの細胞を、ＤＭＥＭ、１０％ウシ胎児血清および抗生物質からなる成長培地中において３７℃の加湿$ＣＯ_{2}$恒温器内で培養した。アッセイの前に、細胞を、Ｐ

ＤＬでコーティングされた１２mmのカバーガラス上に播種し、３５mmペトリ皿において培養した。１６～４０時間培養した後、そのカバーガラスを、細胞外液（１４０mM ＮａＣｌ、４mM ＫＣｌ、１mM $MgCl_2$、２mM $CaCl_2$、１０mM ＨＥＰＥＳ、１０mM Ｄ－グルコース，ｐＨ７．３５、２９０容量オスモル濃度）の一定の流れにおけるＯｃｔａＦｌｏｗ灌流システム（ＡＬＡ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）のチャンバーに移した。細胞内液（１２０mM ＫＣｌ、１．７５mM $MgCl_2$、５．４mM $CaCl_2$、１０mM ＨＥＰＥＳ、１０mM ＥＧＴＡおよび４mM ＡＴＰ－$K_2$，ＰＨ７．２、３１０容量オスモル濃度）で満たされたガラスマイクロピペットを用いて、ホールセルパッチクランプ法を行った。この試験中、ギガシールを維持した。電圧の管理および電流の計測を、Ａｘｏｎ増幅器７００Ｂ，Ｄｉｇｉｄａｔａ １４４０AおよびＣＬＡＭＰＥＸ１０ソフトウェア（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）を用いて行った。Ｐｅｔｒｏｓｋｉプロトコルに従ってホールセルｈＥＲＧ電流を記録した：細胞を－８０mVで保持し、電圧ステップを－８０から３０mVに急上昇させ、－４０mVにおける２０ｍｓのプレパルスで２秒間保った。脱分極の後、電圧を－４０mVに下げ、２秒間保ち、－８０mVに戻した。試験化合物を、石英毛細管の先端（内径２００μm）によって適用し、ＯｃｔａＦｌｏｗ灌流システムを用いて流速を２～３ｍｌ／分で制御した。種々の濃度の化合物を細胞に５分間適用し、化合物処理の前、その間およびその後に、ｈＥＲＧ電流を３回計測した。Ｃｌａｍｐｆｉｔ １０ソフトウェア（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ）を用いてデータを解析して、$IC_{50}$値を得た。結果を表２．２に示す。

【表２－２】

表 2.2

| 化合物番号 | NR2B $IC_{50}$ (nM) | hERG $IC_{50}$ (μM) | hERG @ 10 μM (%) |
|---|---|---|---|
| LX-1 | 24 | 4.5 | 61 |
| E1-1.2 | 21.0 | 40 | 17 |
| E2-1.2 | 156 | | 22 |
| E1-2.2 | 10.4 | | 32 |
| E1-9.2 | 48.2 | | 38 |
| E1-8.2 | 17 | 6.8 | 57 |
| E1-1.3 | 14.8 | | 19 |
| E1-1.4 | 20.5 | | 11 |
| E1-22.2 | 42.4 | >10 | |
| E1-21.2 | 14.4 | | 27 |
| E1-21.26 | 38.7 | | 39 |

実施例２．３．ＣＹＰ Ｐ４５０酵素阻害

【０２８１】

ＣＹＰ　Ｐ４５０の５つの主要なアイソフォームに対する試験化合物の阻害活性を、プールされたヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ、ＢＤ　Ｇｅｎｔｅｓｔから購入）およびそれらのアイソフォームに対する選択的基質を用いることによって評価した。ＣＹＰアイソフォームおよびそれらの対応するプローブ基質は、以下のとおりである：ＣＹＰ１Ａ２（フェナセチン、３０μＭ）、ＣＹＰ２Ｃ９（トルブタミド（ｔｏｌｕｔａｍｉｄｅ）、１００μＭ）、ＣＹＰ２Ｃ１９（Ｓ－メフェニトイン、４０μＭ）、ＣＹＰ２Ｄ６（デキストロメトルファン、５μＭ）およびＣＹＰ３Ａ４（ミダゾラム、１μＭ）。すべてのプローブ基質を、それらの$K_m$に近い濃度またはそれらの$K_m$より低い濃度で使用した。実験に向けて、２００μＬという最終体積におけるリン酸緩衝液，ｐＨ７．４中の、１０μＭまたは段階希釈の試験化合物、上に記載されたＣＹＰプローブ基質および０．２ｍｇ／ｍＬのプールされたＨＬＭの反応混合物を、３７℃において１０分間、３連でプレインキュベートした。１ｍＭという最終濃度のＮＡＤＰＨを加えることによって、反応を開始した。１０分後（ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｄ６およびＣＹＰ３Ａ４）または３０分後（ＣＹＰ２Ｃ９およびＣＹＰ２Ｃ１９）に、内標準（ＩＳ）を含む１００μＬの氷冷アセトニトリルを加えることによって反応を終了させた。次いで、サンプルを１３，０００ｒｐｍで遠心分離し、上清をＬＣ－ＭＳ／ＭＳ（Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）に注入して、個々のＣＹＰ４５０アイソフォームによって形成されるプローブ基質の特異的な代謝産物の濃度を定量した。阻害率を、

$$（M_t－M_0）／M_{water}×１００％$$

として算出し、ここで、$M_t$および$M_0$は、試験化合物の存在下での反応の始めおよび終わりにおける特異的なプローブ基質の代謝産物（個々のＣＹＰ４５０アイソフォームによって形成された）の濃度を表し；$M_{water}$は、試験化合物の非存在下での反応の終わりにおける特異的な代謝産物の濃度を表す。試験化合物の濃度依存的応答のデータ実験を３連で行った。ＣＹＰ２Ｄ６の平均$IC_{50}$値を、標準的なロジスティック方程式（Ｐｒｉｓｍ，　ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，　Ｉｎｃ）に対する用量依存的応答データの非線形最小二乗法フィッティングから導くことにより、表２．３に示されるＣＹＰ２Ｄ６の$IC_{50}$の結果を得た。

【表２－３】

表 2.3

| 化合物番号 | NR2B $IC_{50}$ (nM) | CYP2D6 $IC_{50}$ (μM) | CYP2D6 @ 10 μM (%) |
|---|---|---|---|
| LX-1 | 24 | 1.0 | 93 |
| E1-1.2 | 21.0 | | 14 |
| E2-1.2 | 156 | | |
| E1-2.2 | 10.4 | | 18 |
| E1-9.2 | 48.2 | | 14 |
| E1-8.2 | 17 | 5.9 | 83 |
| E1-1.3 | 14.8 | | 37 |
| E1-1.4 | 20.5 | | 19 |
| E1-22.2 | 42.4 | | |
| E1-21.2 | 14.4 | | 97 |
| E1-21.26 | 38.7 | | 32 |

実施例２．４．強制水泳試験（ＦＳＴ）

【０２８２】

行動絶望試験においても知られる強制水泳試験（ＦＳＴ）を用いて、抗うつ作用を評価した（Ｐｏｒｓｏｌｔら、１９７７ Ａｒｃｈ．Ｉｎｔ．Ｐｈａｒｍａｃｏｄｙｎ．２２９：３２７－３３６，Ｐｏｒｓｏｌｔら、１９７７，Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４７：３７９－３９１）。逃げられない状況で泳がざるを得ないマウスまたはラットは、急激に動かなくなる。抗うつ作用を有する薬物、例えば、イミプラミンは、この不動状態で過ごす時間の長さを短くする。ゆえに、薬物投与後に行われる試験中の不動期間の長さは、抗うつ作用の有用な指標になる（Ｌｕｃｋｉら、２００１ Ｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １５５：３１５－３２２；Ｐｏｒｓｏｌｔら、１９７７，Ｎａｔｕｒｅ ２６６：７３０－７３２）。

【０２８３】

試験化合物Ｅ１－１．２およびＥ１－２１．２６をメシル酸塩（遊離塩基の分子量に基づくｍｐｋ）として投与した。試験化合物Ｅ１－８．２を遊離塩基として投与した。

【０２８４】

抗うつ作用についての試験を下記の一般的な手順に従ってラットまたはマウスにおいて行った。

【０２８５】

６分間という単一の水泳試験セッションにおいてマウスを評価した。通常２２±２℃から外界温度で制御される水を１０ｃｍ入れた高さ２４ｃｍ、直径１３ｃｍの透明なプラスチックのシリンダーにマウスを置いた。マウスをその水の中に６分間入れ、最後の４分間の間の不動期間を計測した。

【０２８６】

体重が１９７～２５１ｇの雄Ｗｉｓｔａｒラットをこのラット試験に使用した。実験の初日における１５分間の水泳セッション（セッション１）の２４時間後に、５分間の水泳試験（セッション２）を行うという２セッションの手順に従ってラットを評価した。２５℃で維持された水を１５ｃｍ入れた４０ｃｍ×１８ｃｍの透明なプレキシガラスの垂直シリンダーの中でラットを個別に泳がせた（セッション１）。水に入れた１５分後、ラットを取り出し、加熱した密閉箱（３２℃）の中で１５分間乾燥させた後、ケージに戻した。２４時間後にラットを５分間、水に入れ（セッション２）、不動期間を計測した。

【０２８７】

盲検の観察者が動物を観察した。動物がすべての活動（もがき反応、水泳、跳躍など）を止め、水面上で浮いたままになったとき、その観察者は、その動物が不動であると判断した。各動物が不動状態で過ごした時間の長さ（および第１の不動期間までの潜時）を記録し、化合物の効果の統計解析に使用した。スチューデントのｔ検定（参照物質）または１元配置分散分析に続くダネットの事後検定（試験物質）によって、群の差を評価した。

【０２８８】

所与の実験（マウスとラットの両方の実験）では、試験化合物、ビヒクルコントロール溶液、およびポジティブコントロールの参照化合物であるイミプラミンを投与した。試験化合物を、ビヒクルとしての０．５％ジメチルスルホキシド、４％ヒドロキシプロピル－ｂ－シクロデキストリン水に溶解した後に、経口胃管栄養法（ｐ．ｏ．）または腹腔内注射（ｉ．ｐ．）の投与経路によって、１つまたはそれを超える用量で投与した。試験化合物の用量は、１キログラムあたり１～３０ミリグラム（添付の図ではｍｐｋまたはｍｇ／ｋｇとして表現されている）に及んだ。

【０２８９】

イミプラミンコントロール化合物を生理食塩水に溶解した。イミプラミンは、特定の実施例に示されるように投与した。

【０２９０】

経口実験と腹腔内実験の両方において、動物をシリンダーの水に入れる２０分前に、試験化合物の投与溶液およびビヒクルコントロール溶液を投与した。イミプラミンは、下記の特定の実施例に示されるように投与した。

【０２９１】

２５～３５ｇの体重の雄マウス（ＮＬＭＮ系統）を試験に使用した。すべての動物を、温度（２２～２４℃）および湿度（５０～６０％）が制御された１２時間の明暗サイクルの環境に収容し、自由に食物および水を摂取させた。試験化合物を０．５％ジメチルスルホキシド、４％ヒドロキシプロピル－ｂ－シクロデキストリン水に溶解して、適切な投与溶液を作製した。１０ｍＬ／ｋｇの投与体積での腹腔内注射によって薬物を投与した。投与の２０～６０分後に試験を開始した。抗うつ作用についての試験を、Ｄａｒｃｉらが報告したように（Ｄａｒｃｉら、２００４，　Ｅｕｒ．　Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．　４９９：１３５－１４６）行った。２５±２℃の水を１０ｃｍ入れた高さ２０ｃｍ、直径２１ｃｍの白色のプラスチックシリンダーにマウスを置いた。マウスを６分間録画し、映像の最後の４分間を、盲検の観察者がオフラインで解析した。動物がすべての活動（もがき反応、水泳、跳躍など）を止め、水面上で浮いたままになったとき、その観察者は、その動物が不動状態であると判断した。各動物が不動状態で過ごした時間の長さを記録し、化合物の効果の統計解析に使用した。スチューデントのｔ検定または１元配置分散分析に続くダネットの事後検定によって、群の差を評価した。

実施例２．４．１．マウスにおける化合物Ｅ１－１．２

【０２９２】

結果を図１Ａに示す。バーは、各投与群に対する不動期間の平均値±ＳＥＭを表している（ｎ＝１０、＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。用量は、１キログラムあたりのミリグラム（ｍｐｋ）として与えられる。イミプラミンの用量は、３２ｍｐｋであった。

実施例２．４．２．腹腔内注射によってマウスに投与した化合物Ｅ１－８．２

【０２９３】
結果を図１Ｂに示す。バーは、各投与群に対する不動期間の平均値±ＳＥＭを表している（＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。本実施例では、試験の３０分前に１回投与したポジティブコントロール化合物のイミプラミン（３２ｍｐｋ　ｉ．ｐ．）が、予想される抗うつ作用を示した。
実施例２．４．３．腹腔内注射によってマウスに投与した化合物Ｅ１－２１．２６
【０２９４】
結果を図１Ｃに示す。バーは、各投与群に対する不動期間の平均値±ＳＥＭを表している（＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。本実施例では、試験の３０分前に１回投与したポジティブコントロール化合物のイミプラミン（３２ｍｐｋ　ｉ．ｐ．）が、予想される抗うつ作用を示した。
実施例２．４．４．経口的にマウスに投与した化合物Ｅ１－１．２
【０２９５】
結果を図１Ｄに示す。バーは、各投与群に対する不動期間の平均値±ＳＥＭを表している（＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。本実施例では、試験の６０分前に１回投与したポジティブコントロール化合物のイミプラミン（６４ｍｐｋ　ｐ．ｏ．）が、予想される抗うつ作用を示した。
実施例２．４．５．腹腔内注射によってラットに投与した化合物Ｅ１－１．２
【０２９６】
結果を図１Ｅに示す。バーは、各投与群に対する不動期間の平均値±ＳＥＭを表している（＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定））。本実施例では、３回：試験（セッション２）の２４時間前、４時間前および３０分前に投与したポジティブコントロール化合物のイミプラミン（３２ｍｐｋ　ｉ．ｐ．）が、予想される抗うつ作用を示した。
実施例２．４．６．経口的にラットに投与した化合物Ｅ１－２１．２６
【０２９７】
結果を図１Ｆに示す。バーは、各投与群に対する不動期間の平均値±ＳＥＭを表している（＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。本実施例では、３回：試験（セッション２）の２４時間前、４時間前および６０分前に投与したポジティブコントロール化合物のイミプラミン（６４ｍｐｋ　ｐ．ｏ．）が、予想される抗うつ作用を示した。
実施例２．４．７．強制水泳試験におけるマウスへの慢性投与
【０２９８】
マウスが逃げられない１０ｃｍの水（２２℃）を入れたシリンダー（高さ＝２４ｃｍ；直径＝１３ｃｍ）の中にマウスを個別に置いた。マウスをその水の中に６分間入れ、最後の４分間の間の不動期間を計測した。第１の不動期間までの潜時も、試験の開始から記録した。
【０２９９】
化合物を、２つの用量（３および１０ｍｇ／ｋｇ）で評価し、７日目における試験の２０分前にｐ．ｏ．で急性投与するか、または７日間毎日投与し、最後に７日目における試験の２０分前に投与し、ビヒクルコントロール群と比較した。薬物を投与しない場合、ビヒクルを毎日投与した。７日目における試験の６０分前に１回投与したイミプラミン（１２８ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．）を参照物質として使用した。
【０３００】
結果を図１Ｇに示す。バーは、各投与群に対する不動期間の平均値±ＳＥＭを表している（＊＊／＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．０１／ｐ＜０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。本実施例では、７日目における試験の６０分前に１回投与したポジティブコントロール化合物のイミプラミン（１２８ｍｐｋ　ｐ．ｏ．）が、予想される抗うつ作用を示した。
【０３０１】

これらの結果から、提供された化合物が、ヒトのうつ病に対する標準的なモデルにおいて試験されたとき、抗うつ作用を示すことが示唆される。これらのデータは、試験化合物が、慢性投与されたとき、抗うつ作用を示すことを実証している。さらに、これらの結果から、提供された化合物が、急性および慢性投与されたとき、抗うつ作用を示すことが示唆される。

実施例２．５．電気痙攣閾値試験（ＥＣＴ）

【０３０２】

痙攣促進（ｐｒｏｃｏｎｖｕｌｓａｎｔ）活性または抗痙攣活性を検出する電気痙攣閾値試験を、通常、Ｓｗｉｎｙａｒｄらが報告したように（Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．　Ｔｈｅｒ．，　１０６，　３１９－３３０，　１９５２）行った。試験化合物Ｅ１－１．２およびＥ１－２１．２６をメシル酸塩（遊離塩基の分子量に基づくｍｐｋ）として投与した。試験化合物Ｅ１－８．２を遊離塩基として投与した。

【０３０３】

ラットに、定電流ショック発生装置（Ｕｇｏ　Ｂａｓｉｌｅ：タイプ７８０１）に接続されたイヤークリップ電極を介して、ＥＣＳ（矩形電流：０．６ｍｓパルス幅、１．５秒の持続時間、２００Ｈｚ）を与えた。試験化合物を、５ｍＬ／ｋｇの用量体積で試験の１時間前に経口胃管栄養法（ｐ．ｏ．）によって投与した。

【０３０４】

２０匹のラットの処置群を、以下のとおりのＥＣＳに曝露した：第１の動物を３０ｍＡのＥＣＳに曝露した。この動物が、最長５秒以内に痙攣（強直性痙攣）しなかった場合、動物ｎ°２を、最初の強直性痙攣が観察されるまで、３５ｍＡなどに（５ｍＡずつ増加）曝露する。最初の強直性痙攣が観察されたら、ＥＣＳの強度を、次の動物では２ｍＡ低下させ、次いで、前の動物が痙攣したか否かに応じて、動物ごとに２ｍＡ低下または上昇させた。第１の動物が、５秒以内に痙攣（強直性痙攣）した場合、動物ｎ°２を、強直性痙攣が観察されなくなるまで、２５ｍＡなど（５ｍＡずつ低下）に曝露する。この時点において、ＥＣＳの強度を、次の動物では２ｍＡ上昇させ、次いで、前の動物が痙攣したか否かに応じて、動物ごとに２ｍＡ低下または上昇させた。印加された電流強度の最小値は５ｍＡであり、最大値は９５ｍＡである。最初の５匹の動物は、閾値電流を近似する働きをするものであって、解析に含めなかった。結果は、１つの群の最終的な１５匹の動物に与えられた平均電流強度として提示される。本試験は、盲検で行われた。正のパーセント変化は、抗痙攣作用を示唆する。負のパーセント変化は、痙攣促進作用を示唆する。代表的には０．５％ジメチルスルホキシド、４％ヒドロキシプロピル－ｂ－シクロデキストリン水をビヒクルとして使用して、ＥＣＳの６０分前にｐ．ｏ．投与した４つの用量の試験物質を評価し、ビヒクルコントロール群と比較した。同じ実験条件下で投与したジアゼパム（１６ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．）を参照物質として使用した。本実験には、６つの群が含められた。試験物質を用いたときのデータを、１元配置分散分析に続いてダネットのｔ検定を用いてビヒクルコントロールと処置群を比較することによって、解析した。

【０３０５】

実施例２．５．１では、抗痙攣のポジティブコントロール化合物であるジアゼパム（１６ｍｐｋ　ｐ．ｏ．）が、予想される抗痙攣活性を示した。痙攣促進のポジティブコントロール化合物であるテオフィリン（１２８ｍｐｋ　ｐ．ｏ．）は、予想される痙攣促進活性を示した。実施例２．５．２では、抗痙攣のポジティブコントロールだけを研究に含めた。

実施例２．５．１．化合物Ｅ１－１．２

【０３０６】

結果を図２に示す。バーは、各投与群に対する電気痙攣閾値の平均値±ＳＥＭを表している（ｎ＝１５、＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。用量は、１キログラムあたりのミリグラム（ｍｐｋ）として与えられる。ジアゼパムの用量は、１６ｍｐｋであった。テオフィリンの用量は、１２８ｍｐｋであった。

【０３０７】
化合物Ｅ１－１．２は、試験された用量、３、１０および３０ｍｐｋにおいて、確固とした抗痙攣活性を示した。
実施例２．５．２．化合物Ｅ１－８．２
【０３０８】
結果を図３に示す。バーは、各投与群に対する電気痙攣閾値の平均値±ＳＥＭを表している（ｎ＝１５、＊＊＊／＊：ビヒクル群と差がある、それぞれｐ＜０．００１／０．０５、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。用量は、１キログラムあたりのミリグラム（ｍｐｋ）として与えられる。ジアゼパムの用量は、１６ｍｐｋであった。
【０３０９】
化合物Ｅ１－８．２は、０．５および２ｍｐｋの投与後に中程度の痙攣促進活性を示し、１０および２０ｍｐｋの用量では抗痙攣活性を示した。
実施例２．５．３．化合物Ｅ１－２１．２６
【０３１０】
結果を図４に示す。バーは、各投与群に対する電気痙攣閾値の平均値±ＳＥＭを表している（ｎ＝１５、＊＊＊／＊：ビヒクル群と差がある、それぞれｐ＜０．００１／０．０５、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。
【０３１１】
化合物Ｅ１－２１．２６は、３および１０ｍｐｋの用量において抗痙攣活性を示した。
実施例２．６．ペンチレンテトラゾール（ＰＴＺ）発作試験
【０３１２】
Ｋｒａｌｌが報告したＧＡＢＡ作動性機構に関連する痙攣促進または抗痙攣活性を検出する方法（Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ，１９，４０９－４２８，１９７８）は、以下である。個別のマクロロン（ｍａｃｒｏｌｏｎ）ケージ（２５×１９×１３ｃｍ）内に入れられたラットにペンチレンテトラゾール（ＰＴＺ）（１００ｍｇ／ｋｇ　ｓ．ｃ．）を注射した。間代性痙攣および強直性痙攣ならびに死亡の発生および潜時に３０分間にわたって注目した。１群あたり１５匹のラットを調べた。本試験は、盲検で行われた。
【０３１３】
試験化合物Ｅ１－１．２およびＥ１－２１．２６をメシル酸塩（遊離塩基の分子量に基づくｍｐｋ）として投与した。試験化合物Ｅ１－８．２を遊離塩基として投与した。
【０３１４】
化合物を、代表的には０．５％ジメチルスルホキシド、４％ヒドロキシプロピル－ｂ－シクロデキストリン水をビヒクルとして使用して、１つまたはそれを超える用量（例えば、１、３および１０ｍｇ／ｋｇ）でＰＴＺの３０分前にｐ．ｏ．投与して評価し、ビヒクルコントロール群と比較した。ＰＴＺの６０分前に投与したジアゼパム（１６ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．）を参照物質として使用した。本実験は、１群あたりおよびサブ実験１つあたりＮ＝７～８匹の動物を用いる２つの別個のサブ実験で行われた。試験物質を用いたときの定量的データ（潜時）は、クラスカル・ワリス検定に続いてマン・ホイットニーＵ検定を用いて、ビヒクルコントロールと処置群を比較することによって解析した。参照物質を用いたときの定量的データは、マン・ホイットニーＵ検定を用いて解析した。計数的データ（頻度）は、フィッシャーの正確確率検定を用いて、ビヒクルコントロールと処置群を比較することによって解析した（＊＝ｐ＜０．０５；＊＊＝ｐ＜０．０１；＊＊＊＝ｐ＜０．００１）。
実施例２．６．１．化合物Ｅ１－１．２
【０３１５】
結果を図５Ａ、図５Ｂ、図５Ｃ、図５Ｄ、図５Ｅおよび図５Ｆに示す。
【０３１６】
１０ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．用量での化合物Ｅ１－１．２は、ビヒクルコントロールと比べて、強直性痙攣を示すラットの数（－８２％、ｐ＜０．０１）および死亡数（－９１％、ｐ＜０．００１）を減少させた。化合物Ｅ１－１．２はまた、間代性痙攣および強直性

痙攣を誘導するまでの潜時ならびに死亡までの潜時を延長した（それぞれ＋７２％、ｐ＜０．０５；＋３９％、ｐ＜０．０１および＋３５％、ｐ＜０．００１）。これらの結果から、ラットのペンチレンテトラゾール発作試験における１０ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．での化合物Ｅ１－１．２に対する抗痙攣活性が確かめられる。

実施例２．６．２．化合物Ｅ１－２１．２６

【０３１７】

結果を図６Ａ、図６Ｂ、図６Ｃ、図６Ｄ、図６Ｅおよび図６Ｆに示す。

【０３１８】

１０ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．用量での化合物Ｅ１－２１．２６は、ビヒクルコントロールと比べて、強直性痙攣を示すラットの数（－８２％、ｐ＜０．０１）および死亡数（－８２％、ｐ＜０．０１）を減少させた。化合物Ｅ１－２１．２６はまた、間代性痙攣および強直性痙攣を誘導するまでの潜時ならびに死亡までの潜時を延長した（それぞれ＋４５％、ｐ＜０．０５；＋４０％、ｐ＜０．０１および＋３１％、ｐ＜０．０１）。これらの結果から、ラットのペンチレンテトラゾール発作試験における１０ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．での化合物Ｅ１－２１．２６に対する抗痙攣活性が確かめられる。

実施例２．７．６Ｈｚ発作試験

【０３１９】

試験化合物の抗痙攣活性を検出する６Ｈｚ発作試験を、Ｂｒｏｗｎら（Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．　Ｅｘｐ．　Ｔｈｅｒ．　１０７，　２７３－２８３，　１９５３）およびＢａｒｔｏｎら（Ｅｐｉｌｅｐｓｙ　Ｒｅｓ．　４７，　２１７－２２７，　２００１）が報告した方法に従って行った。マウスに、定電流ショック発生装置（Ｕｇｏ　Ｂａｓｉｌｅ：タイプ７８０１）に接続された角膜電極を介して、矩形電流（４４ｍＡ、矩形パルス：０．２ｍｓパルス幅、３秒の持続時間、６Ｈｚ）を与えた。前肢クローヌスによって反映される発作の数についての結果を、電流を与えた後の最初の１分間において記録した。前肢クローヌスを、無し（０）、軽度（１）および重度（２）としてスコア付けた。１群あたり１５匹のマウスを調べた。本試験は、部分的に盲検で行われた（試験物質　対　ビヒクル）。試験物質を、代表的には０．５％ジメチルスルホキシド、４％ヒドロキシプロピル－ｂ－シクロデキストリン水をビヒクルとして使用して、試験の３０分前にｐ．ｏ．投与し、ビヒクルコントロール群と比較した。試験化合物Ｅ１－１．２およびＥ１－２１．２６をメシル酸塩（遊離塩基の分子量に基づくｍｐｋ）として投与した。試験化合物Ｅ１－８．２を遊離塩基として投与した。

【０３２０】

試験の６０分前に投与したジアゼパムを、ポジティブコントロール参照物質として使用した。試験物質を用いたときの定量的データ（スコア）を、Ｋｒｕｓｋａｌｌ－Ｗａｌｌｉｓ検定に続いてマン・ホイットニーＵ検定を用いてビヒクルコントロールと処置群を比較することによって、解析した。

実施例２．７．１．化合物Ｅ１－１．２

【０３２１】

結果を図７Ａに示す。バーは、各投与群に対する前肢クローヌススコア（任意の単位）の平均値±ＳＥＭを表している（＊／＊＊／＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．０５／０．０１／０．００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。用量は、１キログラムあたりのミリグラム（ｍｐｋ）として与えられる。ジアゼパムの用量は、８ｍｐｋ（ｐ．ｏ．）であった。化合物Ｅ１－１．２は、試験の３０分前にｐ．ｏ．投与したとき、ビヒクルコントロールと比べて前肢クローヌスの用量反応低下（１０および３０ｍｇ／ｋｇ）を示し、前肢発作スコアを有意かつ用量依存的に低下させた（それぞれ－５０％、ｐ＜０．０５および－７０％、ｐ＜０．０１）。化合物Ｅ１－１．２はまた、挙尾を示したマウスの数を用量依存的に減少させ、３０ｍｇ／ｋｇにおいて有意な効果が観察された（１０ｍｇ／ｋｇ：－１３％、ＮＳおよび３０ｍｇ／ｋｇ：－４０％、ｐ＜０．０５）（図７Ｂ）。

実施例２．８．ハロペリドール誘発性カタレプシー（ＨＩＣ）モデル

【０３２２】
ハロペリドール誘発性カタレプシー（ＨＩＣ）モデルは、抗精神病活性およびＮＲ２Ｂ選択的アンタゴニストの作用を検出し（Ｓｔｅｅｃｅ－Ｃｏｌｌｉｅｒら、Ｅｘｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．１６３：２３９，２０００）、ＣｈｅｒｍａｔおよびＳｉｍｏｎが報告した方法（Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，６，４９３－４９６，１９７５）に基づいた。カタレプシーを誘発する能力は、試験物質が錐体外路の副作用、特にパーキンソニズムを誘発する傾向の指標として役立つ。ゆえに、抗精神病薬によって誘発されるカタレプシーの拮抗作用は、抗パーキンソン病の可能性の検出に役立ち得る。
【０３２３】
ラットにハロペリドール（１ｍｇ／ｋｇ　ｉ．ｐ．）を注射し、３６０分後まで３０分間隔でカタレプシーについて調べた。カタレプシーが存在すること（＋）または存在しないこと（－）を、３つの手順：１）同側の前肢および後肢を交差させること；２）動物をブッダポジション（Ｂｕｄｄｈａ　ｐｏｓｉｔｉｏｎ）にすること；３）ラットを置いた５秒後に、ラットが前足でワイヤグリッドにしがみついている間に、そのラットを水平位から垂直位におよび後ろ向きに置き換える自動デバイスであるシーソーによって評価した。ボードの操作の前（アキネジア）またはその間（カタレプシー）に動物が動くか否かに応じて、アキネジアおよびカタレプシーを評価した。
【０３２４】
４つのスコアを経時的に累積して、動物１匹あたりの全体的なカタレプシースコアを得た。１群あたり６匹のラットを調べた。本試験は、盲検で行われた（試験物質　対　ビヒクル）。１つまたはそれを超える用量の試験物質を、ハロペリドールの１５分前（すなわち、最初の計測の４５分前）に、代表的には０．５％ジメチルスルホキシド、４％ヒドロキシプロピル－ｂ－シクロデキストリン水をビヒクルとして使用してｐ．ｏ．投与して評価し、ビヒクルコントロール群と比較した。試験化合物Ｅ１－１．２およびＥ１－２１．２６をメシル酸塩（遊離塩基の分子量に基づくｍｐｋ）として投与した。
【０３２５】
試験の６０分前（すなわち、最初の計測の９０分前）に投与したアンフェタミン（８ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．）を参照物質として使用した。試験物質を用いたときのデータは、累積スコアについて、各時点においてクラスカル・ワリス検定に続いてマン・ホイットニーＵ検定を用いてビヒクルコントロールと処置群を比較することによって、解析した。参照物質を用いたときのデータは、マン・ホイットニーＵ検定を用いて解析した。
実施例２．８．１．化合物Ｅ１－１．２
【０３２６】
結果を図８Ａに示す。用量は、１キログラムあたりのミリグラム（ｍｐｋ）として与えられた。アンフェタミンの用量は、８ｍｐｋであった（図８Ｂ）。
【０３２７】
ポジティブコントロール化合物であるアンフェタミン（８ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．）は、予想される確固とした抗カタレプシー活性を示した（図８Ｂ）。化合物Ｅ１－１．２は、ビヒクルコントロールと比べて、３６０分間にわたるカタレプシーの累積スコアを有意に減少させた（２．０、ｐ＜０．０１）。１および３ｍｇ／ｋｇにおいて、化合物Ｅ１－１．２は、３６０分間にわたるカタレプシーの累積スコアを減少させる傾向があり（それぞれ、１７．０、ｐ＝０．０８９８および１５．８、ｐ＝０．０５２６）、１ｍｇ／ｋｇでの２．５時間後（ｐ＜０．０５）ならびに３ｍｇ／ｋｇでの２．５および３．５時間後には有意な効果があった（それぞれｐ＜０．０５およびｐ＜０．０１）。１０ｍｇ／ｋｇでは、４～６時間後にカタレプシーが観察された。これらの結果は、ラットのハロペリドール誘発性カタレプシー試験において、化合物Ｅ１－１．２に有意な抗カタレプシー活性が存在することを示唆する。
実施例２．８．２．化合物Ｅ１－２１．２６
【０３２８】
結果を図８Ｃに示す。用量は、１キログラムあたりのミリグラム（ｍｐｋ）として与え

られた。ポジティブコントロール化合物であるアンフェタミン（８ｍｇ／ｋｇ　ｐ．ｏ．）は、予想される確固とした抗カタレプシー活性を示した（図８Ｂ）。３ｍｇ／ｋｇおよび１０ｍｇ／ｋｇにおける化合物Ｅ１－２１．２６は、ビヒクルコントロールと比べて、３６０分間にわたるカタレプシーの累積スコアを有意かつ用量依存的に減少させた（それぞれ１１．７および１．０、ｐ＜０．０１）。３ｍｇ／ｋｇでは、１．５～６時間後にカタレプシーが観察された。１０ｍｇ／ｋｇでは、５～６時間後にカタレプシーが観察された。これらの結果は、ラットのハロペリドール誘発性カタレプシー試験において、化合物Ｅ１－２１．２６に有意な抗カタレプシー活性が存在することを示唆する。

実施例２．９．ラットホルマリンモデル

【０３２９】

ラットホルマリンモデルは、ホルマリンによって誘発される自発的な侵害受容行動に起因する持続性疼痛の強直性モデルである。ホルマリンの足内（Ｉｎｔｒａ－ｐａｗ）注射が、げっ歯類において自発的な侵害受容行動を計測するために通常使用されるモデルである（Ｄｕｂｕｉｓｓｏｎ，　Ｄ．　ａｎｄ　Ｄｅｎｎｉｓ，　Ｓ．Ｇ．　Ｐａｉｎ　４：１６１，　１９７７）。げっ歯類において、ホルマリンの皮下足底注射は、二相性の侵害防御行動応答を引き起こす。初期（第Ｉ相）は、約５～１０分間続き、それに続いて、いかなる識別可能な侵害受容性反応もない間期があり、その後、後期（第ＩＩ相）の侵害受容性反応が、ホルマリン注射後、約２０～６０分間続く。ホルマリンモデルは、強直性の持続痛のモデルであり、新規の鎮痛性化合物を迅速にスクリーニングするために広く使用されている。このモデルは、侵害受容の炎症性、神経因性および中枢の機序を包含しており、後期は特に、中枢性感作の薬力学的代替とみなされている。本実施例では、試験アイテムの効果を、ホルマリン誘発性侵害受容行動の初期（第Ｉ相）から０～５分間および後期（第ＩＩ相）から２０～３５分間、評価した。ホルマリン注射の２０分前に、代表的には０．５％ジメチルスルホキシド、４％ヒドロキシプロピル－ｂ－シクロデキストリン水をビヒクルとして使用し、ポジティブコントロールであるデュロキセチン（３０ｍｐｋ）を使用して、動物にビヒクル、試験化合物（１０、３０、６０ｍｐｋ　ｉ．ｐ．）を投与した。

【０３３０】

すべての群に対して、動物を、ホルマリン注射の直前の１５分間、観察チャンバーに順応させた。すべての動物の左後足に、５０μＬの５％ホルマリンの足底内皮下注射を行い、次いで、直ちに観察チャンバーに入れ、ホルマリンによって惹起されるラットの自発的な侵害受容行動を、市販のカムコーダーを用いて０～６０分間、連続的に記録した。

【０３３１】

げっ歯類のそのような侵害受容行動のスコア付けを認められた観察者が、ＰＣを用いて、記録された動画ファイルからスコア付けをオフラインで行った。以下の侵害受容行動：たじろぐ、身体を揺らす、かみつく、および注射された足を舐めるについて、５分間のビンにおいて費やされた総時間を、ストップウォッチを用いて記録した。

【０３３２】

試験化合物Ｅ１－１．２をメシル酸塩（遊離塩基の分子量に基づくｍｐｋ）として投与した。

【０３３３】

試験化合物の効果を、以下のビン：初期（第Ｉ相）からの０～５分間および後期（第ＩＩ相）からの２０～３５分間において、評価した。

【０３３４】

結果を図９Ａおよび９Ｂに示す。バーは、各投与群に対する平均値±ＳＥＭを表している（ｎ＝８、＊＊＊＊：ビヒクル群と差がある、ｐ＜０．０００１、１元配置分散分析、ダネットの事後検定）。用量は、１キログラムあたりのミリグラム（ｍｐｋ）として与えられる。

【０３３５】

各用量（１０、３０および６０ｍｐｋ　ｉ．ｐ．）において、化合物Ｅ１－１．２は、

第Ｉ相（０～５分間）（図９Ａ）および第ＩＩ相（２０～３５分間）において侵害受容行動に費やした累積時間を減少させた（図９Ｂ）。

実施例２．１０．片頭痛モデルの前兆段階である皮質拡延性抑制（ＣＳＤ）

【０３３６】

皮質拡延性抑制モデルを利用して、本発明の化合物による処置が片頭痛のラットモデルにおいて電気生理学的事象および血行力学的事象に影響するかを調査した。

【０３３７】

ラットを５％イソフルラン（７０％$N_2O$および３０％$O_2$；流速３００ｍｌ／分）で麻酔し、定位的フレームに入れた。手術およびＣＳＤの間、麻酔薬の濃度を１～１．５％に低下させた。恒温性ブランケットシステムを用いて、直腸温度を３７．０±１．０℃で維持した。皮膚を正中切開術によって切開し、外側へ開創した（ｒｅｔｒａｃｔｅｄ ｌａｔｅｒａｌｌｙ）。食塩水で冷却しながら、右半球にわたって以下の座標で（ブレグマからのｍｍ）３つの穿頭孔を開けた：（１）後方４．５、側方２．０（後頭皮質）：ＫＣｌ適用部位；（２）後方０．５、側方２．０（頭頂皮質）：ＬＤＦ記録部位；（３）前方２、側方２（前頭皮質）：ＤＣ電位記録部位。ＣＢＦをモニターするためのレーザードップラーフロープローブ（Ｏｘｙｆｌｏｗ，　Ｏｘｆｏｒｄ　Ｏｐｔｒｏｎｉｃｓ，　ＵＫ）および直流（ＤＣ）電位シフトを計測するための侵襲性のＡｇ／ＡｇＣｌ電極を、それぞれインタクトな硬膜および皮質における頭頂皮質および前頭皮質の穿頭孔に配置した。シグナルに対する大血管の寄与を最小にするために、レーザードップラーフロープローブを、大きな軟膜血管および硬膜血管が無い領域に位置させた。ＤＣ電位の計測のために、基準電極を首に固定した。後頭皮質を覆っている硬膜を丁寧に取り除き、出血しないように気を付けた。外科的準備の後、食塩水灌注の下、１５分間、皮質を回復させた。１ＭＫＣｌに浸した脱脂綿（直径２ｍｍ）を軟膜表面に置き、１５分ごとに５μｌのＫＣｌ溶液をかけることによって、湿った状態を維持した。試験化合物またはビヒクルを、ＣＳＤ開始の１０（１０）分前に投与した。ポジティブコントロールであるＭＫ－８０１を、ＣＳＤ開始の３０分前に投与した。ＫＣｌによって誘発されるＣＳＤの数を２時間にわたって数えた。ＣＢＦおよびＤＣ電位を、ＫＣｌ曝露の５分前から開始して連続的にモニターした。

【０３３８】

試験化合物Ｅ１－１．２をメシル酸塩（メシル酸塩の分子量に基づくｍｐｋ）として投与した。

【０３３９】

２０ｋＨｚにおけるデータをＷｉｎｄａｑ取得ソフトウェア（Ｄａｔａｑ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，　ＵＳＡ）において収集した。生データをＣｌａｍｐｆｉｔプログラム（Ａｘｏｎ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，　ＵＳＡ）において解析した。ＤＣおよびＣＢＦとしてＣＳＤエピソードが確認され得るようにシグナルを低域濾波した（カットオフ範囲５～１００００Ｈｚ）。以下のパラメータを解析した：ｉ）ＤＣ電位の数、持続時間および振幅、ならびにｉｉ）ＣＢＦ事象の数および大きさ。

【０３４０】

ＤＣ電位の数についての結果を図１０に示す。用量は、１キログラムあたりのミリグラム（ｍｐｋ）として与えられた。ポジティブコントロールであるＭＫ－８０１の用量は、１．２５ｍｇ／ｋｇであった。バーは、平均値±平均値の標準誤差（ＳＥＭ）を表しており、Ｐ＜０．０５レベルでの差異を統計学的に有意であると見なした（ｎ＝８、＊ビヒクル群と差がある）。ＳｔａｔｓＤｉｒｅｃｔ統計ソフトウェアを用いて、統計解析を行った。１元配置分散分析およびダネットの事後検定を用いることによって、群間の差異を解析した。

【０３４１】

様々な用量における化合物Ｅ１－１．２およびＭＫ－８０１に対するＤＣ電位の振幅は、ビヒクルと比べて統計的に差が無かった（図示せず）。様々な用量における化合物Ｅ１－１．２に対するＤＣ電位の持続時間は、ビヒクルと比べて統計的に差が無かった（図示

せず）。ＭＫ－８０１に対するＤＣ電位の持続時間は、ビヒクルと比べて長くなった（ｐ＜０．０５、図示せず）。

【０３４２】

化合物Ｅ１－１．２の場合のＣＢＦの大きさは、ビヒクルと比べて変化が無かった。１０ｍｇ／ｋｇにおける化合物Ｅ１－１．２および１．２５ｍｇ／ｋｇにおけるＭＫ－８０１の場合のＣＢＦ事象の数は減少し、ビヒクルと統計学的に有意に差があった（＊ビヒクル群に対してｐ＜０．０５）（図示せず）。

【０３４３】

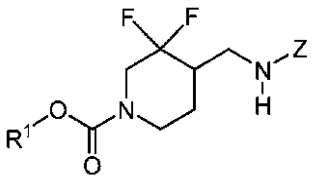
化合物Ｅ１－１．２（３ｍｐｋ、１０ｍｐｋおよび３０ｍｐｋ）は、ビヒクル群と比べて、ＤＣ電位の数を有意に減少させた（＊ビヒクル群に対してすべての用量についてｐ＜０．０５、データは平均値±ＳＥＭとして提示されている）。本データから、化合物Ｅ１－１．２が片頭痛モデルにおいて有効であったことが実証される。

例えば、本発明の実施形態において、以下の項目が提供される。

（項目１）

式Ｉ：

【化８５】



Ｉ

の化合物である化学的実体であって、式中、

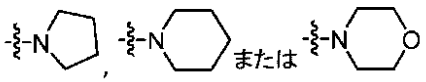
$R^1$は、アルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロアリールまたは（ヘテロアリール）アルキルであり、

ここで、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロシクリル、（ヘテロシクリル）アルキル、アリール、（アリール）アルキル、ヘテロアリールおよび（ヘテロアリール）アルキルの各々は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、$C_1$－$C_4$アルキル、シクロプロピル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＦＨ$_2$、－ＣＦ$_2$Ｈ、－ＣＦ$_3$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、$C_1$－$C_4$アルコキシ、－ＯＣＦＨ$_2$、－ＯＣＦ$_2$Ｈ、－ＯＣＦ$_3$、－ＣＮ、－Ｎ（$R^2$）（$R^3$）、－ＮＯ$_2$、$C_1$－$C_4$アルキルチオ、$C_1$－$C_4$アルキルスルホニルおよび－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＦ$_3$から独立して選択される１～３個の基で必要に応じて置換され；

ここで、$R^2$および$R^3$の各場合は、独立して、－Ｈまたは$C_1$－$C_4$アルキルであるか、または

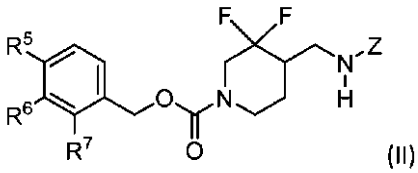
－Ｎ（$R^2$）（$R^3$）は、

【化８６】



であり；
Ｚは、環炭素原子、１個の窒素環原子、ならびにＮ、ＯおよびＳから独立して選択される０～３個のさらなる環ヘテロ原子を有する５もしくは６員の単環式または９もしくは１０員の二環式のヘテロアリールであり、該ヘテロアリールは、１または２個のＲ$^{x}$基で必要に応じて置換され、かつ１個のＲ$^{a}$基で必要に応じて置換され、ここで、各Ｒ$^{x}$は、環炭素原子に結合し、Ｒ$^{a}$は、環窒素原子に結合し；
ここで、
Ｒ$^{x}$の各場合は、独立して、－Ｆ、－Ｃｌ、－$CH_3$、－$CFH_2$、－$CF_2H$、－$CF_3$、－ＯＨ、－$OCH_3$、－$OCF_3$または－ＣＮであり；
Ｒ$^{a}$は、水素、$C_{1-4}$アルキル、$C_{3-4}$シクロアルキルまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－$C_{1-4}$アルキルである、
化学的実体。
（項目２）
Ｚが、環炭素原子および２個の環窒素ヘテロ原子を有する９員の必要に応じて置換されている二環式芳香族複素環系である、項目１に記載の化学的実体。
（項目３）
Ｚが、環炭素原子および３個の環窒素ヘテロ原子を有する９員の必要に応じて置換されている二環式芳香族複素環系である、項目１に記載の化学的実体。
（項目４）
Ｚが、環炭素原子および４個の環窒素ヘテロ原子を有する９員の必要に応じて置換されている二環式芳香族複素環系である、項目１に記載の化学的実体。
（項目５）
Ｚが、環炭素原子、１個の環窒素原子および０または１個のさらなる環窒素原子を有する６員の必要に応じて置換されている単環式芳香族複素環系である、項目１に記載の化学的実体。
（項目６）
Ｚが、環炭素原子および２個の環窒素原子を有する６員の必要に応じて置換されている単環式芳香族複素環系である、項目５に記載の化学的実体。
（項目７）
Ｚが、環炭素原子および２個の環窒素原子を有する６員の単環式芳香族複素環系であり、Ｚが、１または２個のＲ$^{x}$基で必要に応じて置換されている、項目６に記載の化学的実体。
（項目８）
Ｚが、環炭素原子および２個の環窒素原子を有する６員の単環式芳香族複素環系であり、Ｚが、１または２個のＲ$^{x}$基で置換されている、項目７に記載の化学的実体。
（項目９）
Ｚが、環炭素原子および２個の環窒素原子を有する６員の単環式芳香族複素環系であり、Ｚが、１つのＲ$^{x}$基で置換されている、項目８に記載の化学的実体。
（項目１０）
Ｒ$^{x}$が、－$CH_3$、－$CFH_2$、－$CF_2H$または－$CF_3$から選択される、項目７～９のいずれか１項に記載の化学的実体。
（項目１１）
Ｒ$^{1}$が、必要に応じて置換されている（アリール）アルキルである、項目１～１０に記載の化学的実体。
（項目１２）
Ｒ$^{1}$が、必要に応じて置換されているベンジルである、項目１１に記載の化学的実体。
（項目１３）
式（ＩＩ）：

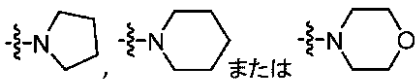
【化８７】



(II)

の項目１２に記載の化学的実体であって、式中、Ｒ$^{5}$、Ｒ$^{6}$およびＲ$^{7}$は、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、シクロプロピル、－Ｃ≡ＣＨ、－ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、－ＯＣＦＨ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{3}$）、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルチオ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルスルホニルまたは－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＦ$_{3}$であり；ここで、Ｒ$^{2}$およびＲ$^{3}$の各場合は、独立して、－ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルであるか、または
－Ｎ（Ｒ$^{2}$）（Ｒ$^{3}$）は、

【化８８】



である、
項目１２に記載の化学的実体。
（項目１４）
Ｒ$^{5}$、Ｒ$^{6}$およびＲ$^{7}$の各々が、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、シクロプロピル、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＳＣＨ$_{3}$、－ＳＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＦ$_{3}$または－Ｃ≡ＣＨである、項目１３に記載の化学的実体。
（項目１５）
Ｒ$^{5}$、Ｒ$^{6}$およびＲ$^{7}$の各々が、独立して、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロピル、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＳＣＨ$_{3}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$または－Ｃ≡ＣＨである、項目１４に記載の化学的実体。
（項目１６）
Ｒ$^{5}$が、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦＨ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロピル、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{2}$Ｈ、－ＳＣＨ$_{3}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$または－Ｃ≡ＣＨであり；
Ｒ$^{6}$が、－Ｈまたは－Ｆであり；
Ｒ$^{7}$が、－Ｈ、－Ｆ、－Ｃｌまたは－ＣＨ$_{3}$である、
項目１５に記載の化学的実体。
（項目１７）
Ｚが、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ３、Ｚ４、Ｚ５、Ｚ６、Ｚ７、Ｚ８、Ｚ９、Ｚ１０、Ｚ１１、Ｚ１２、Ｚ１３、Ｚ１４、Ｚ１５、Ｚ１６、Ｚ１７、Ｚ１８、Ｚ１９またはＺ２０である、項目１３～１６のいずれかに記載の化学的実体。

（項目１８）
Ｚが、Ｚ１、Ｚ２、Ｚ５、Ｚ６、Ｚ８、Ｚ１７またはＺ１９である、項目１７に記載の化学的実体。
（項目１９）
Ｚが、Ｚ２１、Ｚ２２、Ｚ２３、Ｚ２４、Ｚ２５、Ｚ２６、Ｚ２７、Ｚ２８、Ｚ２９、Ｚ３０、Ｚ３１、Ｚ３２、Ｚ３３、Ｚ３４、Ｚ３５またはＺ３６である、項目１３～１６のいずれかに記載の化学的実体。
（項目２０）
Ｚが、Ｚ２１、Ｚ２２、Ｚ２４、Ｚ２９、Ｚ３０、Ｚ３５またはＺ３６である、項目１９に記載の化学的実体。
（項目２１）
項目１～２０のいずれか１項に記載の化学的実体および薬学的に許容され得るキャリアを含む、薬学的組成物。
（項目２２）
経口投与に適している、項目２１に記載の薬学的組成物。
（項目２３）
ＮＲ２Ｂ拮抗作用に応答性である疾患または障害の処置を必要とする被験体においてＮＲ２Ｂ拮抗作用に応答性である疾患または障害を処置する方法であって、項目１～２０のいずれか１項に記載の化学的実体の有効量を投与する工程を含む、方法。
（項目２４）
前記疾患または障害が、うつ病、疼痛、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、脳虚血、外傷性脳損傷、てんかんまたは片頭痛である、項目２３に記載の方法。
（項目２５）
前記疾患または障害が、うつ病である、項目２４に記載の方法。

【図１－１】

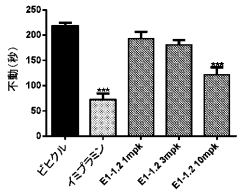



FIG. 1A

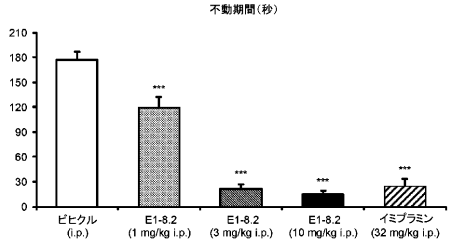



FIG. 1B

【図１－２】

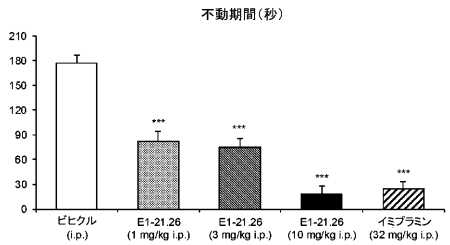



FIG. 1C

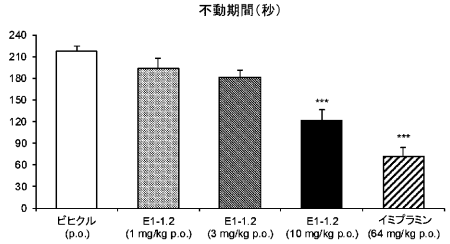



FIG. 1D

【図１－３】

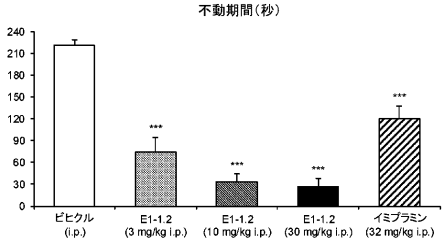



FIG. 1E

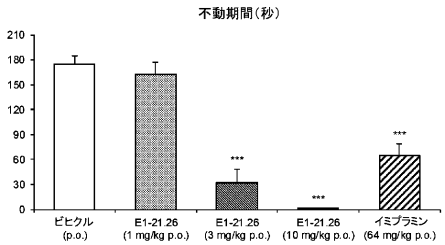



FIG. 1F

【図１－４】

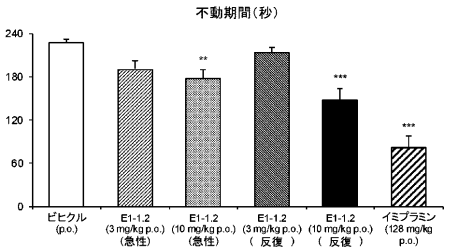



FIG. 1G

【図２】

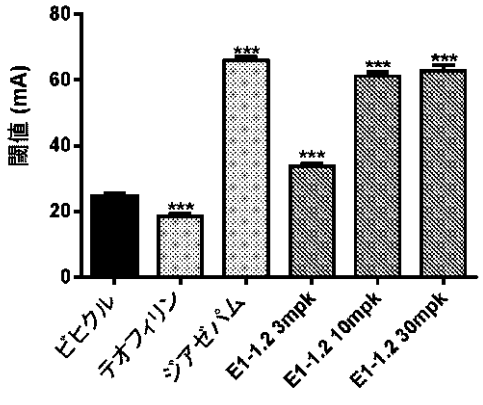



FIG. 2

【図３】

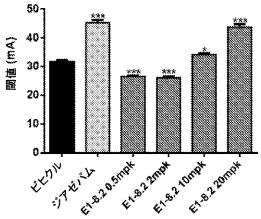



FIG. 3

【図４】

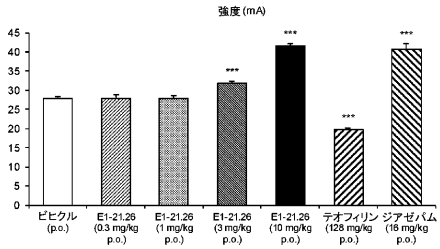



FIG. 4

【図５－１】

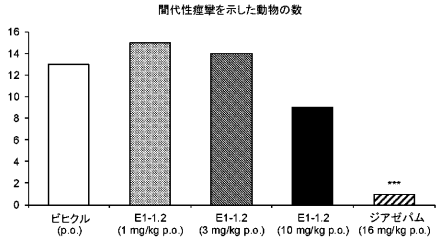



FIG. 5A

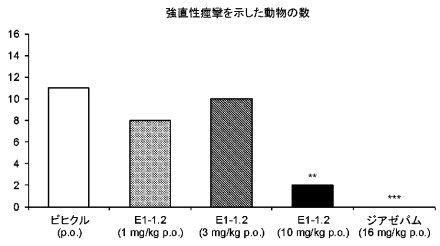



FIG. 5B

【図５－２】

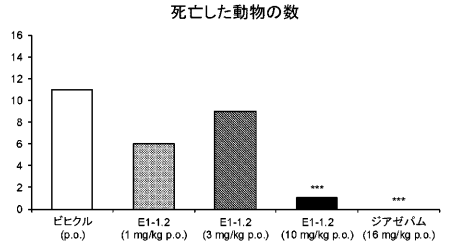



FIG. 5C

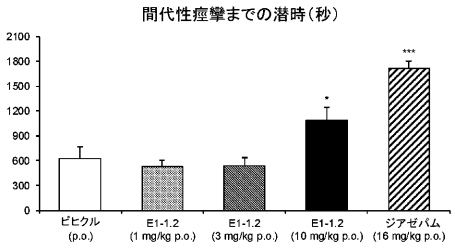



FIG. 5D

【図５－３】

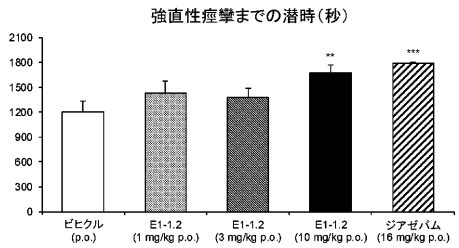



FIG. 5E

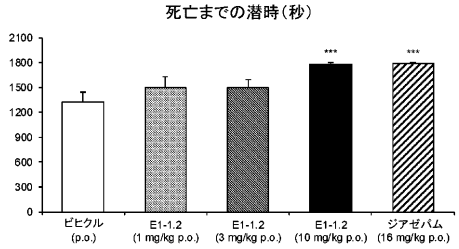



FIG. 5F

【図６－１】

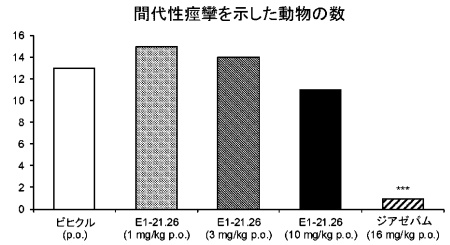



FIG. 6A

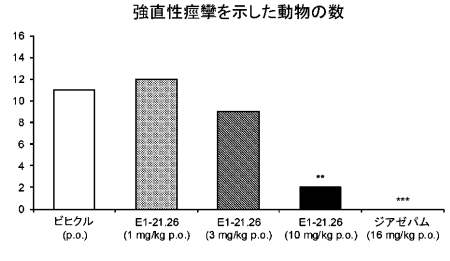



FIG. 6B

【図６－２】

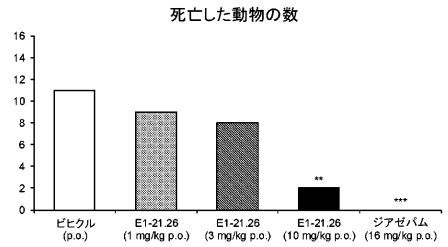



FIG. 6C

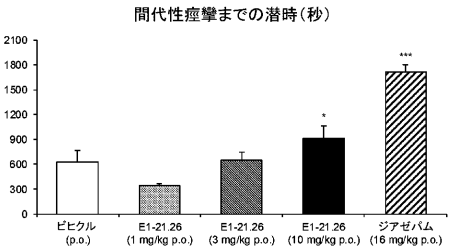



FIG. 6D

【図６－３】

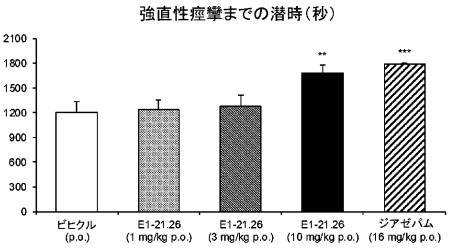



FIG. 6E

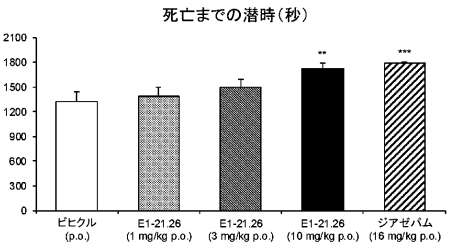



FIG. 6F

【図７】

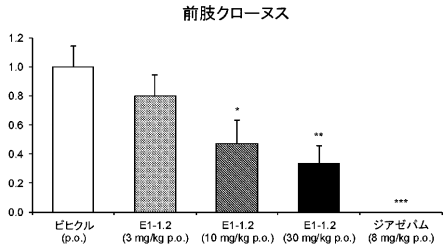



FIG. 7A

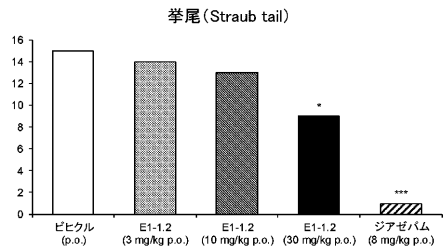



FIG. 7B

【図８－１】

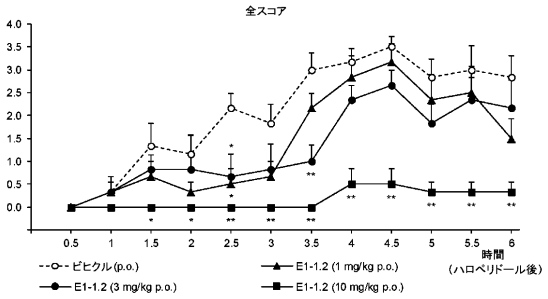



FIG. 8A

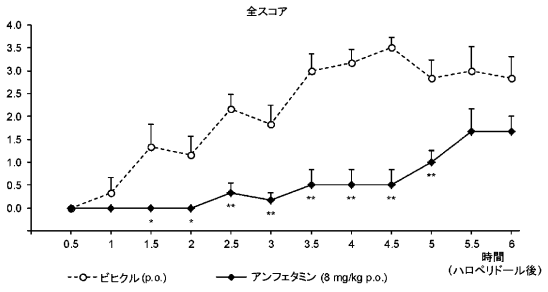



FIG. 8B

【図８－２】

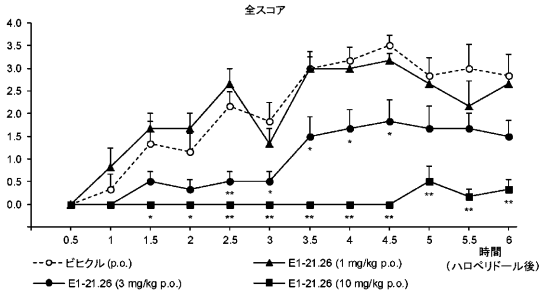



FIG. 8C

【図９Ａ】

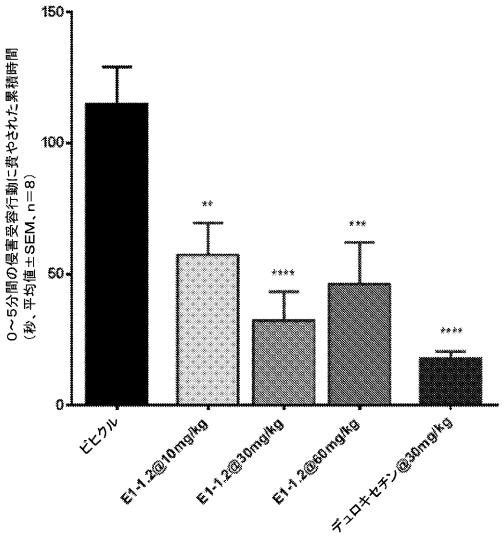



FIG. 9A

【図９Ｂ】

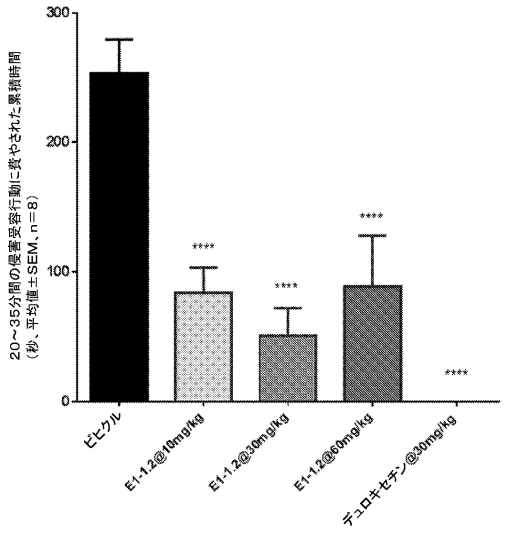



FIG. 9B

【図１０】

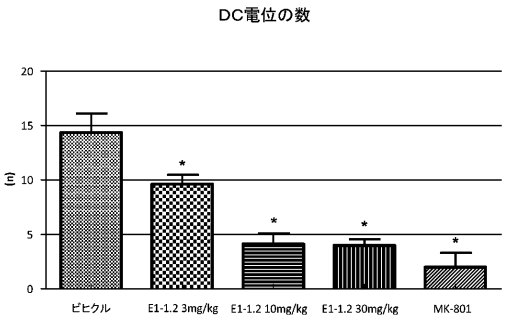



FIG. 10

【図１１】

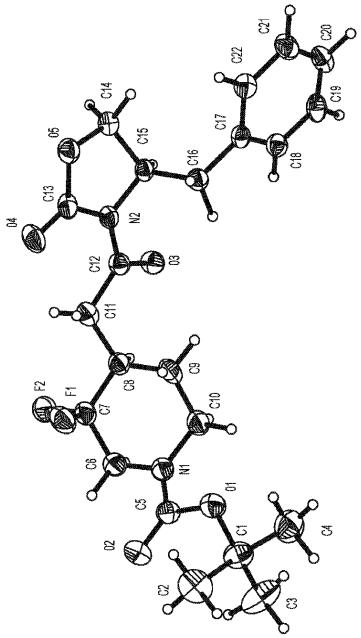

C21
C20
C22
C19
C14
C17
O5
C15
C16
C18
C13
O4
N2
C12
O3
C11
C9
C8
F2
F1
C7
C10
C6
N1
O1
C5
C1
C4
O2
C2
C3

FIG. 11

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | |
|---|---|---|---|
| ***A61P 25/16*** | ***(2006.01)*** | A61P | 25/16 |
| ***A61P 25/14*** | ***(2006.01)*** | A61P | 25/14 |
| ***A61P 25/28*** | ***(2006.01)*** | A61P | 25/28 |
| ***A61P 25/00*** | ***(2006.01)*** | A61P | 25/00 |
| ***A61P 25/08*** | ***(2006.01)*** | A61P | 25/08 |
| ***A61P 25/06*** | ***(2006.01)*** | A61P | 25/06 |

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 シャピロ, ギデオン
アメリカ合衆国 フロリダ ３２６５３, ゲインズビル, エヌダブリュー ８０ティーエイチ アベニュー ５５０７

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表２００４－５２４３１４（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５２６６５０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／０６９５９３（WO，Ａ１）
特表２０１０－５０２７０４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１４／０９２１００（WO，Ａ１）
PATANI, G. A. et al., Chmeical Review , １９９６年, Vol. 96, pp. 3147-3176

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）