

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 11 月 15 日(15.11.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/153775 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 277/20 (2006.01) A61K 31/54 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 277/36 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 419/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061908

(22) 国際出願日: 2012 年 5 月 9 日(09.05.2012)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2011-105613 2011 年 5 月 10 日(10.05.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立
大学法人神戸大学 (NATIONAL UNIVERSITY
CORPORATION KOBE UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒
6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町 1-1 Hyogo
(JP). 神戸天然物化学株式会社 (KNC LABORAT-
ORIES CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6512271 兵庫県神戸市
西区高塚台 3 丁目 2 番地の 3 4 Hyogo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 片岡 徹
(KATAOKA, Tohru) [JP/JP]; 〒6578501 兵庫県神戸
市灘区六甲台町 1-1 国立大学法人神戸大学
内 Hyogo (JP). 島 扶美 (SHIMA, Fumi) [JP/JP]; 〒
6578501 兵庫県神戸市灘区六甲台町 1-1 国
立大学法人神戸大学内 Hyogo (JP). 関 正博

(NEYA, Masahiro) [JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸市
西区室谷 1-1-1 神戸天然物化学株式会
社内 Hyogo (JP). 笹原 大輔 (SASAHARA, Daisuke)
[JP/JP]; 〒6512241 兵庫県神戸市西区室谷 1-1
-1 神戸天然物化学株式会社内 Hyogo (JP).

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

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

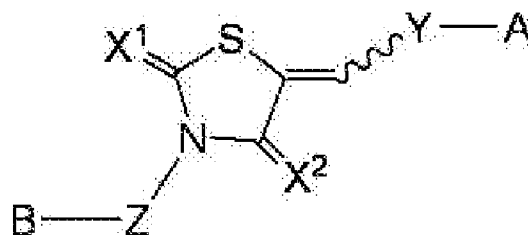
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: THIOXOTHIAZOLIDINE DERIVATIVE HAVING RAS FUNCTION INHIBITORY EFFECT

(54) 発明の名称: Ras 機能阻害作用を有するチオキソチアゾリジン誘導体



(I')

(57) Abstract: Provided is an anticancer agent which has an Ras function inhibitory effect. The present invention provides an Ras function inhibitor which contains a compound represented by formula (I') (wherein the symbols are as defined in the description) or a salt thereof.

(57) 要約: Ras 機能阻害作用を有する抗癌剤を提供する。本発明は、式 (I') : [式中、各記号は本明細書中で定義した通りである。] で表される化合物またはその塩を含有する Ras 機能阻害剤を提供する。

WO 2012/153775 A1

明 細 書

発明の名称：

Ras機能阻害作用を有するチオキソチアゾリジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、Rasの機能阻害活性を有する抗癌剤として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] ras癌遺伝子産物であるRasは低分子量Gタンパク質であり、哺乳動物では、H-Ras、N-Ras、K-Rasという3つのRasのアイソフォームが存在する。ヒトの癌においては、H-Ras、N-Ras、K-Rasのいずれかの突然変異によるRas機能の恒常的活性化が高頻度に認められるため、Rasは抗癌剤の開発における格好の分子標的であると考えられている。

[0003] Rasは、活性型であるGTP結合型Ras (Ras-GTP) と、不活性型であるGDP結合型Ras (Ras-GDP) を行き来しながら、シグナル伝達を制御する。細胞膜にある受容体に細胞増殖因子のようなりガンド（細胞外シグナル）が結合したのに応じ、Ras-GDPにおけるGDPがGTPに変換されて活性化され、Ras-GTPが標的分子と結合して細胞増殖シグナルを伝達する。その後、Rasに内在するGTP加水分解（GTPase）活性を促進する因子（GTPase-activating protein: GAP）の働きによって、Ras-GTPはRas-GDPに戻り、次のシグナルがくるまで不活性化の状態となって存在する。ヒトの癌においては、Rasの突然変異（活性型変異）によりRasの内在性GTP加水分解能が低下することと、GAPによるGTP加水分解促進作用を受けなくなることにより、細胞内でのGTP結合型Rasの占有比率が増加することにより、持続的に細胞増殖のシグナルを発信し続けるため、癌になると推定されている。

[0004] Ras機能阻害物質は抗癌剤の有力な候補であるため、開発が熱望されている。Rasの機能阻害剤としては、Rasの翻訳後脂質修飾ファルネシル化を阻害するファルネシル基転移酵素阻害剤（FTI）（非特許文献1～4）の開発が行わ

れてきたが、癌患者の延命効果が認められないことから開発が頓挫した状況にあり、現在世界的に見ても有効な臨床治療薬は存在しない。

[0005] ヒトの癌においては、Rasの突然変異により細胞内でのGTP結合型の占有比率が増加するため、Ras-GTPはRas機能阻害剤を開発する上で最も理想的な標的と考えられる。

[0006] 本明細書に記載の化合物と類似の構造を有する化合物としては、例えば、特許文献1～12にチオキソチアゾリジン骨格を有する化合物が記載されている。しかし、いずれの文献にも、Ras機能阻害剤であることは記載されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：WO 2007／097992
特許文献2：WO 2006／126074
特許文献3：WO 2006／109146
特許文献4：WO 2006／089225
特許文献5：WO 2006／024699
特許文献6：WO 2005／007123
特許文献7：WO 2004／028480
特許文献8：WO 03／094916
特許文献9：GB 2386892 A
特許文献10：WO 03／043998
特許文献11：WO 00／18747
特許文献12：EP 0587377 A2

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：Biochemistry 42, 4384-91, (2003)
非特許文献2：Eur J Biochem 270, 3939-45, (2003)
非特許文献3：Proc Natl Acad Sci U S A. 90, 2281-2285, (1993)
非特許文献4：Cancer Cell 7, 325-36, (2005)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明の目的は、Ras機能阻害作用を有する抗癌剤を提供することである。

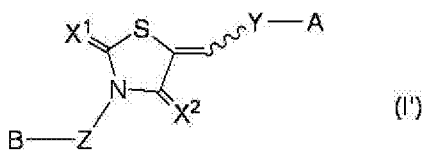
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式で示される化合物が、優れたRas機能阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] 式(1') :

[0011] [化1]



[0012] [式中、

Aは、置換されていてもよい環状基または置換されていてもよい鎖状炭化水素基を示し；

Bは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、またはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を示し；

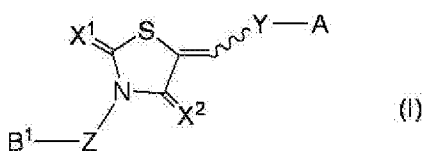
X¹およびX²は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を示し；

YおよびZは、それぞれ独立して、結合または原子数1～6のスペーサーを示す。]

で表される化合物またはその塩を含有するRas機能阻害剤。

[2] 式(1) :

[0013] [化2]

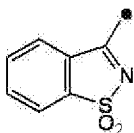


[0014] [式中、

Aは、置換されていてもよい環状基または置換されていてもよい鎖状炭化水素基を示し；

B¹は、置換されていてもよい

[0015] [化3]



[0016] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基（1，1-ジオキシド-1，2-ベンゾイソチアゾール-3-イル基）を示し；

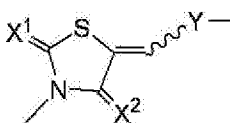
X¹およびX²は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を示し；

YおよびZは、それぞれ独立して、結合または原子数1～6のスペーサーを示す。]

で表される化合物またはその塩。

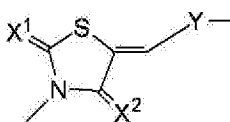
[3]

[0017] [化4]



[0018] で表される部分構造が、

[0019] [化5]



[0020] で表される部分構造である、上記[2]記載の化合物またはその塩。

[4] Aが、置換されていてもよい環状基である、上記[2]記載の化合物またはその塩。

[5] Aが、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基である、上記[2]記載の化合物またはその塩。

[6] A が、置換されていてもよいフェニル基である、上記 [2] 記載の化合物またはその塩。

[7] X^1 が、硫黄原子である、上記 [2] 記載の化合物またはその塩。

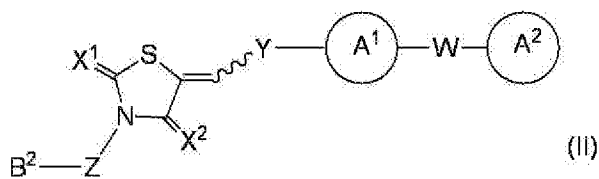
[8] X^2 が、酸素原子である、上記 [2] 記載の化合物またはその塩。

[9] Y が、結合である、上記 [2] 記載の化合物またはその塩。

[1 0] Z が、 $-NH-$ である、上記 [2] 記載の化合物またはその塩。

[1 1] 式 (I I) :

[0021] [化6]



[0022] [式中、

環 A^1 および環 A^2 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環を示し；

B^2 は、置換されていてもよい環状基または置換されていてもよいアミノ基を示し；

X^1 および X^2 は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を示し；

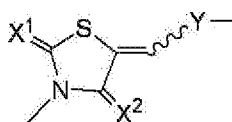
Y および Z は、それぞれ独立して、結合または原子数 1 ～ 6 のスペーサーを示し；

W は、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、 V^1 および V^2 は、それぞれ独立して、結合、酸素原子または硫黄原子を示し、 m は 1 ～ 3 の整数を示す。）で表される基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

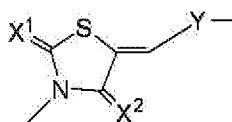
[1 2]

[0023] [化7]



[0024] で表される部分構造が、

[0025] [化8]



[0026] で表される部分構造である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[1 3] 環 A¹ および環 A² が、共にベンゼン環である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[1 4] W が、酸素原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、 V^1 および V^2 が酸素原子であり、 m が 1～3 の整数である。）で表される基である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[1 5] W が、酸素原子または $-OCH_2CH_2O-$ である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[1 6] B² が、置換されていてもよい 5 または 6 員の環状基、またはアミノ基（但し、このとき Z は結合を示す。）である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[1 7] X¹ が、硫黄原子である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[1 8] X² が、酸素原子である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[1 9] Y が、結合である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[2 0] Z が、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 V^3 が、結合、 $-CO-$ または $-CONH-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2 の整数である。）で表される基である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[2 1] Z が、結合、 $-CONH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ である、上記 [1 1] 記載の化合物またはその塩。

[2 2] 上記 [2] ～ [2 1] のいずれかに記載の化合物またはその塩、並びに医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。

[2 3] 上記 [2] ～ [2 1] のいずれかに記載の化合物またはその塩を

含有する、抗癌剤。

発明の効果

[0027] 化合物 (I') は、Ras機能阻害作用を有するので、抗癌剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0028] 以下、式中の各記号の定義について詳述する。

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

[0029] 本明細書中の「 C_{1-6} アルキル (基)」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。

[0030] 本明細書中の「 C_{1-10} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

[0031] 本明細書中の「 C_{2-6} アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

[0032] 本明細書中の「 C_{2-10} アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル

ル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル等が挙げられる。

[0033] 本明細書中の「C₂₋₆アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

[0034] 本明細書中の「C₂₋₁₀アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニル等が挙げられる。

[0035] 本明細書中の「C₁₋₆アルコキシ(基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。

[0036] 本明細書中の「C₃₋₈シクロアルキル(基)」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

[0037] 本明細書中の「C₃₋₈シクロアルケニル(基)」としては、例えば、シクロプロペニル(例、2-シクロプロペン-1-イル)、シクロブテニル(例、2-シクロブテン-1-イル)、シクロペンテニル(例、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル)、シクロヘキセニル(例、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル)が挙げられる。

[0038] 本明細書中の「C₄₋₈シクロアルカジエニル(基)」としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等が挙げられる。

[0039] 本明細書中の「 C_{6-14} アリール（基）」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル等が挙げられる。また、「 C_{6-14} アリール（基）」は他の環と縮合していてもよく、例えば、フルオレニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル等が挙げられる。中でも、 C_{6-10} アリール基が好ましく、フェニルが特に好ましい。

[0040] 本明細書中の「 C_{7-13} アラルキル（基）」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ビフェニリルメチル等が挙げられる。中でも、 C_{7-10} アラルキル基が好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

[0041] 本明細書中の「複素環（基）」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

本明細書中の「芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個が縮合した環から誘導される基等が挙げられる。

[0042] 芳香族複素環基の好適な例としては、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル等の単環式芳香族複素環基；キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチア

ゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、カルバゾリル、ピロロピラジニル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、イミダゾピラジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロチエニル、ピラゾロトリアジニル、ピリドピリジニル、チエノピリジニル等の縮合芳香族複素環基；

等が挙げられる。

[0043] 本明細書中の「非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する4ないし7員（好ましくは5または6員）の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら4ないし7員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、1または2個の窒素原子を含む5または6員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、1個の硫黄原子を含む5員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる1または2個の環が縮合した環から誘導される基、ならびに該基の部分飽和により得られる基等が挙げられる。

[0044] 非芳香族複素環基の好適な例としては、

アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、ジオキソリル、ジオキソラニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、チオピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロトリアゾリル、テトラヒドロトリアゾリル等の単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、テトラヒドロベンゾフラニル、クロメニル、ジヒドロクロメニル、ジヒドロキノリニル

、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロフタラジニル等の縮合非芳香族複素環基；
等が挙げられる。

[0045] 以下、式 (I)、(II)、(I') の各置換基について説明する。

[0046] 式 (I) および (I') における A は、置換されていてもよい環状基または置換されていてもよい鎖状炭化水素基を示す。

[0047] A で示される「置換されていてもよい鎖状炭化水素基」の「鎖状炭化水素基」としては、「C₁₋₁₀アルキル基」、「C₂₋₁₀アルケニル基」および「C₂₋₁₀アルキニル基」が挙げられる。

[0048] A で示される「置換されていてもよい環状基」の「環状基」としては、例えば、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₄₋₈シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、複素環基等が挙げられる。

[0049] A で示される「置換されていてもよい鎖状炭化水素基」および「置換されていてもよい環状基」の置換基としては、

C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₄₋₈シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₆₋₁₄アリールーC₂₋₆アルケニル基、複素環基；

ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₃₋₈シクロアルキルオキシ基、C₃₋₈シクロアルケニルオキシ基、C₄₋₈シクロアルカジエニルオキシ基、C₆₋₁₄アリールオキシ基、C₇₋₁₃アラルキルオキシ基、複素環オキシ基；

ホルミル基、C₁₋₆アルキルーカルボニル基、C₂₋₆アルケニルーカルボニル基、C₂₋₆アルキニルーカルボニル基、C₃₋₈シクロアルキルーカルボニル基、C₃₋₈シクロアルケニルーカルボニル基、C₄₋₈シクロアルカジエニルーカルボニル基、C₆₋₁₄アリールーカルボニル基、C₇₋₁₃アラルキルーカルボニル基、複素環カルボニル基；

カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシールカルボニル基、C₂₋₆アルケニルオキシール

カルボニル基、 C_{2-6} アルキニルオキシカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_{3-8} シクロアルケニルオキシカルボニル基、 C_{4-8} シクロアルカジエニルオキシカルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシカルボニル基、 C_{7-13} アラルキルオキシカルボニル基、複素環オキシカルボニル基；

C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキルカルボニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルケニルカルボニルオキシ基、 C_{4-8} シクロアルカジエニルカルボニルオキシ基、 C_{6-14} アリールカルボニルオキシ基、 C_{7-13} アラルキルカルボニルオキシ基、複素環カルボニルオキシ基；スルファニル基、 C_{1-6} アルキルスルファニル基、 C_{2-6} アルケニルスルファニル基、 C_{2-6} アルキニルスルファニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルファニル基、 C_{3-8} シクロアルケニルスルファニル基、 C_{4-8} シクロアルカジエニルスルファニル基、 C_{6-14} アリールスルファニル基、 C_{7-13} アラルキルスルファニル基、複素環スルファニル基；

スルフィニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、 C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルフィニル基、 C_{3-8} シクロアルケニルスルフィニル基、 C_{4-8} シクロアルカジエニルスルフィニル基、 C_{6-14} アリールスルフィニル基、 C_{7-13} アラルキルスルフィニル基、複素環スルフィニル基；

スルホニル基（スルホ基）、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{2-6} アルキニルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニル基、 C_{3-8} シクロアルケニルスルホニル基、 C_{4-8} シクロアルカジエニルスルホニル基、 C_{6-14} アリールスルホニル基、 C_{7-13} アラルキルスルホニル基、複素環スルホニル基；

C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルスルホニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルスルホニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキルスルホニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルケニルスルホニルオキシ基、 C_{4-8} シクロアルカジエ

ニルスルホニルオキシ基、 C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基、 C_{7-13} アラルキルスルホニルオキシ基、複素環スルホニルオキシ基；

アミノ基、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、モノまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基、モノまたはジ- C_{2-6} アルキニルアミノ基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルケニルアミノ基、モノまたはジ- C_{4-8} シクロアルカジエニルアミノ基、モノまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基、モノまたはジ- C_{7-13} アラルキルアミノ基、モノまたはジ-複素環アミノ基；

カルバモイル基、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{2-6} アルケニルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{2-6} アルキニルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルケニルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{4-8} シクロアルカジエニルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{6-14} アリールカルバモイル基、モノまたはジ- C_{7-13} アラルキルカルバモイル基、モノまたはジ-複素環カルバモイル基；

チオカルバモイル基、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルチオカルバモイル基、モノまたはジ- C_{2-6} アルケニルチオカルバモイル基、モノまたはジ- C_{2-6} アルキニルチオカルバモイル基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルキルチオカルバモイル基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルケニルチオカルバモイル基、モノまたはジ- C_{4-8} シクロアルカジエニルチオカルバモイル基、モノまたはジ- C_{6-14} アリールチオカルバモイル基、モノまたはジ- C_{7-13} アラルキルチオカルバモイル基、モノまたはジ-複素環チオカルバモイル基；

ハロゲン原子；

シアノ基；

ニトロ基；

オキソ基；

チオキソ基；

等が挙げられる。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが

、好ましくは1乃至5個、より好ましくは1乃至3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0050] 上記置換基は、さらに上記置換基で置換されていてもよい。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1乃至5個、より好ましくは1乃至3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。当該置換基はまたさらにC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルケニル基、C₄₋₈シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基、複素環基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、シアノ基、ニトロ基、オキソ基等で置換されていてもよい。置換基の数は、置換可能な数であれば特に限定されないが、好ましくは1乃至5個、より好ましくは1乃至3個である。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

[0051] Aは、好ましくは、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、または置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル基である。

[0052] Aの好適な具体例は、

(1)(i)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(ii)ニトロ基、

(iii)カルボキシ基、

(iv)C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、ブチル）、

(v)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）およびニトロ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(c)カルボキシ基、

(d)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）

、

(e) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 複素環基 (例、ベンゾジオキサニル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ)、

(vi) ニトロ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基 (例、フェニル)

、

(vii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) およびシアノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(viii) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル)、

(ix) C_{7-13} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ、3-フェニルプロポキシ)、

(x) C_{6-10} アリール- C_{2-6} アルケニル基 (例、スチリル)、

(xi) 複素環基 (例、ピリジル、テトラゾリル、チエニル、モルホリニル)

、

(xii) 複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、

(xiii) 複素環カルボニル基 (例、モルホリニルカルボニル)、および

(xiv) C_{6-10} アリール基 (例、フェニル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基 (例、フェニル、ナフチル)、フルオレニルまたは複素環基 (例、チエニル、フリル、ピリジル、カルバゾリル)、

(2) C_{1-10} アルキル基 (例、ヘプチル)、または

(3) C_{2-10} アルケニル基 (例、1-ヘプテン-1-イル)

である。

[0053] Aは、より好ましくは、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基である。

Aのより好適な具体例は、

(i)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(ii)ニトロ基、

(iii)C₁₋₆アルキル基（例、ブチル）、

(iv)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

およびニトロ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(c)カルボキシ基、

(d)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(e)C₇₋₁₃アラルキル基（例、ベンジル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f)複素環基（例、ベンゾジオキサニル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ）、

(v)C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）、

(vi)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、ニトロ基およびC₁₋₆アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(vii)C₇₋₁₃アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、

(viii)複素環基（例、モルホリニル）、および

(ix)複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール基（例、フェニル、ナフチル）である。

[0054] Aは、さらに好ましくは、置換されていてもよいフェニル基である。

Aのさらに好適な具体例は、

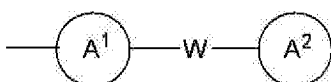
- (i)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、
 - (ii)ニトロ基、
 - (iii)(a)ニトロ基およびC₁₋₆アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、
 - (b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、
 - (c)カルボキシ基、および
 - (d)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ）、
 - (iv)C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）、
 - (v)ハロゲン原子（例、臭素原子）で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、
 - (vi)C₇₋₁₃アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、および
 - (vii)複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）
- から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基である。

[0055] Aの特に好適な具体例は、

- (i)ハロゲン原子（例、臭素原子）、
 - (ii)ニトロ基、
 - (iii)ニトロ基およびC₁₋₆アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、
 - (v)C₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、および
 - (vi)C₇₋₁₃アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）
- から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基である。

[0056] Aの別の好適な実施態様として、式（I I）における

[0057] [化9]



[0058] (式中、環A¹および環A²は、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環を示し、Wは、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ (式中、V¹およびV²は、それぞれ独立して、結合、酸素原子または硫黄原子を示し、mは1～3の整数を示す。)で表される基が挙げられる。

[0059] 環A¹および環A²は、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環を示す。

環A¹および環A²で示される「置換されていてもよいベンゼン環」の置換基としては、Aで示される「置換されていてもよい環状基」の置換基と同様のものが挙げられる。

[0060] 環A¹は、好ましくは

- (1)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、
- (2)C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および
- (3)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環である。

[0061] 環A¹は、より好ましくは、ハロゲン原子(例、塩素原子)で置換されていてもよいベンゼン環である。

環A¹は、特に好ましくは、無置換のベンゼン環である。

[0062] 環A²は、好ましくは

- (1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、
- (2)ニトロ基、
- (3)シアノ基、
- (4)C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および
- (5)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環である。

[0063] 環A²は、より好ましくは

- (1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、
- (2)ニトロ基、および

(3) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環である。

[0064] 環 A^2 は、さらに好ましくは

(1) ニトロ基、および

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環である。

[0065] W は、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、 V^1 および V^2 は、それぞれ独立して、結合、酸素原子または硫黄原子を示し、 m は 1～3 の整数を示す。）で表される基を示す。

W の具体例としては、酸素原子、硫黄原子、 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-SCH_2S-$ 、 $-SCH_2CH_2S-$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SCH_2CH_2-$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 等が挙げられる。

[0066] W は、好ましくは、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、 V^1 および V^2 が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、 m が 1～3 の整数である。）で表される基である。

[0067] W は、より好ましくは、酸素原子、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ または $-OCH_2-$ である。

[0068] W は、さらに好ましくは、酸素原子、 $-OCH_2CH_2O-$ または $-OCH_2-$ である。

[0069] W は、特に好ましくは、酸素原子または $-OCH_2CH_2O-$ である。

[0070] 式 (I') における B は、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基および、またはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を示す。

式 (I I) における B^2 は、置換されていてもよい環状基または置換されて

いてもよいアミノ基を示す。

[0071] BまたはB²で示される「置換されていていてもよい環状基」は、Aで示される「置換されていていてもよい環状基」と同様のものが挙げられる。

[0072] BまたはB²で示される「置換されていていてもよいアミノ基」としては、アミノ基、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基、モノまたはジ- C_{2-6} アルケニルアミノ基、モノまたはジ- C_{2-6} アルキニルアミノ基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルキルアミノ基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルケニルアミノ基、モノまたはジ- C_{4-8} シクロアルカジエニルアミノ基、モノまたはジ- C_{6-14} アリールアミノ基、モノまたはジ- C_{7-13} アラルキルアミノ基、モノまたはジ-複素環アミノ基等が挙げられる。これらは置換基を有していてもよく、置換基としては、Aで示される「置換されていていてもよい環状基」の置換基と同様のものが挙げられる。当該「置換されていていてもよいアミノ基」は、好ましくは、アミノ基である。

[0073] Bで示される「置換されていていてもよいヒドロキシ基」としては、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ基、 C_{3-8} シクロアルケニルオキシ基、 C_{4-8} シクロアルカジエニルオキシ基、 C_{6-14} アリールオキシ基、 C_{7-13} アラルキルオキシ基、複素環オキシ基等が挙げられる。これらは置換基を有していてもよく、置換基としては、Aで示される「置換されていていてもよい環状基」の置換基と同様のものが挙げられる。当該「置換されていていてもよいヒドロキシ基」は、好ましくは、ヒドロキシ基または C_{1-6} アルコキシ基である。

[0074] Bで示される「エステル化またはアミド化されていていてもよいカルボキシ基」としては、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、 C_{2-6} アルケニルオキシ-カルボニル基、 C_{2-6} アルキニルオキシ-カルボニル基、 C_{3-8} シクロアルキルオキシ-カルボニル基、 C_{3-8} シクロアルケニルオキシ-カルボニル基、 C_{4-8} シクロアルカジエニルオキシ-カルボニル基、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル基、 C_{7-13} アラルキルオキシ-カルボニル基、複素環オキシカルボニル基；

カルバモイル基、モノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{2-6} アルケニルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{2-6} アルキニルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルキルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{3-8} シクロアルケニルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{4-8} シクロアルカジエニルカルバモイル基、モノまたはジ- C_{6-14} アリールカルバモイル基、モノまたはジ- C_{7-13} アラルキルカルバモイル基、モノまたはジ-複素環カルバモイル基；

等が挙げられる。これらは置換基を有していてもよく、置換基としては、Aで示される「置換されていてもよい環状基」の置換基と同様のものが挙げられる。当該「エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基」は、好ましくは、カルボキシ基または C_{1-6} アルコキシカルボニル基である。

[0075] B^2 は、好ましくは、置換されていてもよい5または6員の環状基（フェニル基、 C_{5-6} シクロアルキル基、ベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基）、またはアミノ基（このとき、Zは、結合または $-(CH_2)_n$ （式中、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）が好ましい。）である。

[0076] B^2 の好適な具体例は、

- (1)(i)ニトロ基、
- (ii)ヒドロキシ基、
- (iii)カルボキシ基、
- (iv)スルファモイル基、
- (v)スルホ基またはスルホナト基、
- (vi) C_{1-6} アルキル基、
- (vii) C_{7-13} アラルキル基、
- (viii) C_{1-6} アルコキシ基、
- (ix) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- (x) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(xi) C_{1-6} アルキルスルファニル基、および

(xii) C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、 C_{5-6} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、またはベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基（例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾリル、インドリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾジオキソリル、2,2-ジオキシド-1,2,3-オキサチアジン）、または
(2)アミノ基（このとき、Zは、結合または $-(CH_2)_{n^1}-NHCO-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）が好ましい。）

である。

[0077] B^2 のより好適な具体例は、

(1)(i)ヒドロキシ基、

(ii)スルファモイル基、

(iii)スルホ基またはスルホナト基、

(iv) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(v) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、および

(vi) C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、 C_{5-6} シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、またはベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基（例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピリジル、モルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾリル）、または
(2)アミノ基（このとき、Zは、結合または $-(CH_2)_{n^1}-NHCO-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数であ

る。)が好ましい。)

である。

[0078] B²は、より好ましくは、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基（ベンゼン環と縮合していてもよい）である。

[0079] B²のさらに好適な具体例は、

(i) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(ii) スルファモイル基、および

(iii) C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基または5または6員の含窒素複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジル、ピリジル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾリル）である。

[0080] B²の特に好適な具体例は、

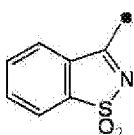
(i) スルファモイル基、および

(ii) C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基または5または6員の含窒素複素環基（例、ピペリジル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾリル）である。

[0081] B²の別の好適な実施態様として、B¹で示される置換されていてもよい

[0082] [化10]

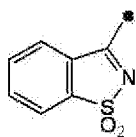


[0083] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基（1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル基）が挙げられる。ここで、当該置換基としては、Aで示される「置換されていてもよい環状基」の置換基と同様のものが挙げられる。

[0084] B²は、好ましくは、

[0085] [化11]



[0086] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基、即ち 1, 1-ジオキシド-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル基である。

[0087] Bは、好ましくは、水素原子、置換されていてもよい5または6員の環状基（フェニル基、C₅₋₆シクロアルキル基、ベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基）、アミノ基、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基である。

Bの好適な具体例は、上記のB²の好適な具体例に、水素原子、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ基およびC₁₋₆アルコキシカルボニル基を加えたものである。

X¹およびX²は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を示し、

X¹は、好ましくは硫黄原子である。

X²は、好ましくは酸素原子である。

[0088] YおよびZは、それぞれ独立して、結合または原子数1～6のスペーサーを示す。

YおよびZで示される「原子数1～6のスペーサー」としては、-(CH₂)_{n¹}-V³-(CH₂)_{n²}-（式中、V³は、結合、酸素原子、硫黄原子、-N(R²)-（式中、R²は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。）、-CH=CH-、-CH=C(C₁₋₆アルキル)-、-CO-、-OCO-、-CO₂-、-NHCO-、-CONH-、-OCONH-、-NHCO₂-、-NHCONH-、-CONHCO-、-SO₂-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、-CONHSO₂-、-SO₂NHCO-等を示し、n¹およびn²は、それぞれ独立して、0～6の整数を示す。但し、n¹+n²は0～6の整数である。）で表される基が挙げられる。

当該「原子数 1～6 のスペーサー」の具体例としては、

$-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})-$ ；

$-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{OCO}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{OCONH}-$ 、 $-\text{NHCO}_2-$ 、 $-\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CONHCO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCO}-$ ；

$-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$ ；

$-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{OCOCH}_2-$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{OCONHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCONHCH}_2-$ 、 $-\text{CONHCOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$ ；

$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCONHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$ ；

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCONHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$ ；

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2-$ ；

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ ；

等が挙げられる。

[0089] Yは、好ましくは、結合または原子数1もしくは2のスペーサー（好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})-$ ）である。

Yは、より好ましくは、結合または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

Yは、特に好ましくは結合である。

[0090] 式(1)においては、Zは、好ましくは、結合または原子数1もしくは2のスペーサーである。

Zは、より好ましくは $-\text{N}(\text{R}^1)-$ （式中、 R^1 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。）である。

Zは、特に好ましくは $-\text{NH}-$ である。

[0091] 式(11)においては、Zは、好ましくは、結合または $-(\text{CH}_2)_{n^1}-\text{V}^3-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ （式中、 V^3 が、結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2\text{NHCO}-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）で表される基である。

[0092] Zは、より好ましくは、結合または $-(\text{CH}_2)_{n^1}-\text{V}^3-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ （式中、 V^3 が、結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ または $-\text{CONH}-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）で表される基である。

[0093] Zは、さらに好ましくは、結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ である。

[0094] Zは、特に好ましくは、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ である。

[0095] 式(1')においては、Zは、好ましくは、結合または $-(\text{CH}_2)^{n^1}-\text{V}^3-(\text{CH}_2)^{n^2}-$ (式中、 V^3 が、結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ または $-\text{SO}_2\text{NHCO}-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0~2の整数である。)で表される基である。

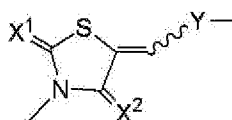
[0096] Zは、より好ましくは、結合または $-(\text{CH}_2)^{n^1}-\text{V}^3-(\text{CH}_2)^{n^2}-$ (式中、 V^3 が、結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ または $-\text{CONH}-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0~2の整数である。)で表される基である。

[0097] Zは、さらに好ましくは、結合、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ である。

[0098] Zは、特に好ましくは、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ である。

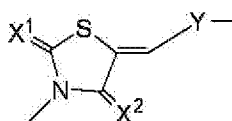
[0099] 式(1)、(11)、(1')における

[0100] [化12]



[0101] で表される部分構造は、好ましくは

[0102] [化13]



[0103] で表される部分構造である。

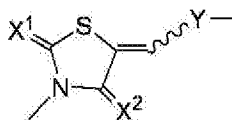
[0104] 化合物(1')のうち、化合物(1)と化合物(11)は新規化合物である。

以下に、好適な化合物（I）および化合物（II）を示す。

[0105] [化合物A' - I]

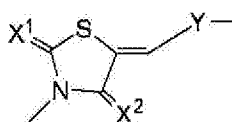
式（I）において、

[0106] [化14]



[0107] で表される部分構造が、

[0108] [化15]

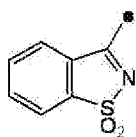


[0109] で表される部分構造であり；

Aが、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基、または置換されていてもよいC₂₋₁₀アルケニル基であり；

B¹が、置換されていてもよい

[0110] [化16]



[0111] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基であり；

X¹が、硫黄原子であり；

X²が、酸素原子であり；

Yが、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり；かつ

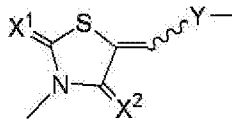
Zが、結合または原子数1もしくは2のスペーサーである、化合物（I）

。

[0112] [化合物B' - I]

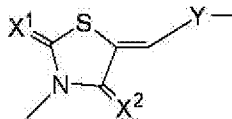
式（I）において、

[0113] [化17]



[0114] で表される部分構造が、

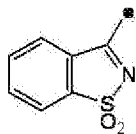
[0115] [化18]



[0116] で表される部分構造であり；

A が、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基であり；B¹ が、

[0117] [化19]



[0118] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基であり；

X¹ が、硫黄原子であり；X² が、酸素原子であり；

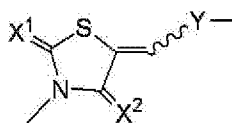
Y が、結合または原子数 1 もしくは 2 のスペーサーであり；かつ

Z が、 $-N(R^1)-$ (式中、R¹ は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。) である、化合物 (I)。

[0119] [化合物 C' - I]

式 (I) において、

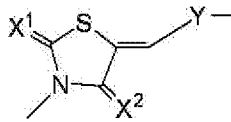
[0120] [化20]



[0121] で表される部分構造が、

[0122]

[化21]

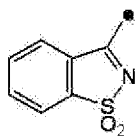


[0123] で表される部分構造であり；

A が、置換されていてもよいフェニル基であり；

B¹ が、

[0124] [化22]



[0125] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基であり；

X¹ が、硫黄原子であり；X² が、酸素原子であり；

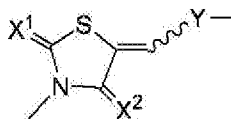
Y が、結合または原子数 1 もしくは 2 のスペーサーであり；かつ

Z が、-NH-である、化合物 (I)。

[0126] [化合物 A-I]

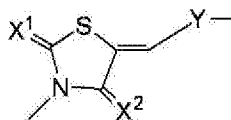
式 (I) において、

[0127] [化23]



[0128] で表される部分構造が、

[0129] [化24]



[0130] で表される部分構造であり；

A が、

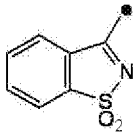
(1)(i)ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、

- (ii)ニトロ基、
 - (iii)カルボキシ基、
 - (iv) C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、ブチル）、
 - (v)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）およびニトロ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基（例、フェノキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ）、
 - (vi)ニトロ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル）、
 - (vii)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、 C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）およびシアノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、
 - (viii) C_{7-13} アラルキル基（例、ベンジル）、
 - (ix) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、3-フェニルプロポキシ）、
 - (x) C_{6-10} アリール- C_{2-6} アルケニル基（例、スチリル）、
 - (xi)複素環基（例、ピリジル、テトラゾリル、チエニル、モルホリニル）、
 - (xii)複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、
 - (xiii)複素環カルボニル基（例、モルホリニルカルボニル）、および
 - (xiv) C_{6-10} アリール基（例、フェニル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基
- から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル、ナフチル）、フルオレニルまたは複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、カルバゾリル）、
- (2) C_{1-10} アルキル基（例、ヘプチル）、または
- (3) C_{2-10} アルケニル基（例、1-ヘプテン-1-イル）

であり；

B¹が、

[0131] [化25]



[0132] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基であり；

X¹が、硫黄原子であり；

X²が、酸素原子であり；

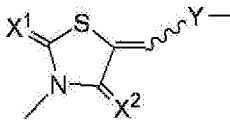
Yが、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり；かつ

Zが、-NH-である、化合物(1)。

[0133] [化合物A-Ia]

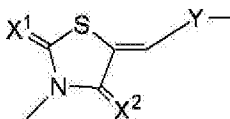
式(1)において、

[0134] [化26]



[0135] で表される部分構造が、

[0136] [化27]



[0137] で表される部分構造であり；

Aが、

(1)(i)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、

(ii)ニトロ基、

(iii)カルボキシ基、

(iv)C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、ブチル)、

(v)(a)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、C₁₋₆アルキル基(例、メチル

) およびニトロ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(b) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(c) カルボキシ基、

(d) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、tert-ブトキシカルボニル)

、

(e) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル) でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 複素環基 (例、ベンゾジオキサニル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ)、

(vi) ニトロ基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基 (例、フェニル)

、

(vii) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) およびシアノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基 (例、フェノキシ)、

(viii) C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル)、

(ix) C_{7-13} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ、3-フェニルプロポキシ)、

(x) C_{6-10} アリール- C_{2-6} アルケニル基 (例、スチリル)、

(xi) 複素環基 (例、ピリジル、テトラゾリル、チエニル、モルホリニル)

、

(xii) 複素環オキシ基 (例、ピリジルオキシ)、

(xiii) 複素環カルボニル基 (例、モルホリニルカルボニル)、および

(xiv) C_{6-10} アリール基 (例、フェニル) でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル、ナフチル）、フルオレニルまたは複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、カルバゾリル）、

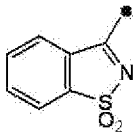
(2) C_{1-10} アルキル基（例、ヘプチル）、または

(3) C_{2-10} アルケニル基（例、1-ヘプテン-1-イル）

であり；

B^1 が、

[0138] [化28]



[0139] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

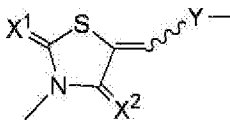
Y が、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり；かつ

Z が、 $-NH-$ である、化合物(1)。

[0140] [化合物B-1]

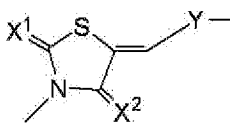
式(1)において、

[0141] [化29]



[0142] で表される部分構造が、

[0143] [化30]



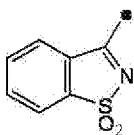
[0144] で表される部分構造であり；

A が、

- (i) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、
 - (ii) ニトロ基、
 - (iii) C_{1-6} アルキル基（例、ブチル）、
 - (iv) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、 C_{1-6} アルキル基（例、メチル）およびニトロ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基（例、フェノキシ）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ）、
 - (v) C_{6-10} アリール基（例、フェニル）、
 - (vi) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、ニトロ基および C_{1-6} アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、
 - (vii) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、
 - (viii) 複素環基（例、モルホリニル）、および
 - (ix) 複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）
- から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル、ナフチル）であり；

B^1 が、

[0145] [化31]



[0146] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

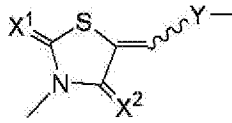
Y が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH=C(C(C_{1-6} \text{ アルキル})-)$ であり；かつ

Z が、 $-NH-$ である、化合物 (I)。

[0147] [化合物 B-I a]

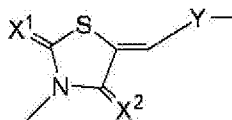
式 (I) において、

[0148] [化32]



[0149] で表される部分構造が、

[0150] [化33]



[0151] で表される部分構造であり；

A が、

(i) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(ii) ニトロ基、

(iii) C₁₋₆アルキル基（例、ブチル）、

(iv) (a) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

およびニトロ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(b) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(c) カルボキシ基、

(d) C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）、

(e) C₇₋₁₃アラルキル基（例、ベンジル）でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 複素環基（例、ベンゾジオキサニル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ）、

(v) C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）、

(vi) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、ニトロ基およびC₁₋₆アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリ

ールオキシ基（例、フェノキシ）、

(vii) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、

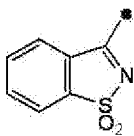
(viii) 複素環基（例、モルホリニル）、および

(ix) 複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）

から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール基（例、フェニル、ナフチル）であり；

B^1 が、

[0152] [化34]



[0153] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

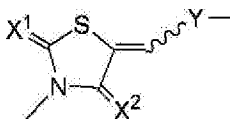
Y が、結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-CH=C$ (C_{1-6} アルキル) $-$ であり；かつ

Z が、 $-NH-$ である、化合物 (I)。

[0154] [化合物 C-I]

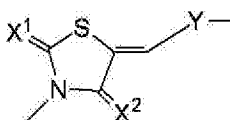
式 (I) において、

[0155] [化35]



[0156] で表される部分構造が、

[0157] [化36]



[0158] で表される部分構造であり；

Aが、

(i)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(ii)ニトロ基、

(iii)ニトロ基およびC₁₋₆アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ）、

(iv)C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）、

(v)ハロゲン原子（例、臭素原子）で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

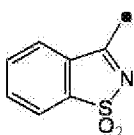
(vi)C₇₋₁₃アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、および

(vii)複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基であり；

B¹が、

[0159] [化37]



[0160]（式中、●は結合部位を示す。）

で表される基であり；

X¹が、硫黄原子であり；

X²が、酸素原子であり；

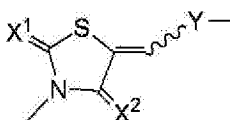
Yが、結合または-CH=CH-であり；かつ

Zが、-NH-である、化合物（I）。

[0161] [化合物C-I a]

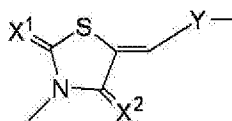
式（I）において、

[0162] [化38]



[0163] で表される部分構造が、

[0164] [化39]



[0165] で表される部分構造であり；

Aが、

(i)ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、

(ii)ニトロ基、

(iii)(a)ニトロ基およびC₁₋₆アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(b)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(c)カルボキシ基、および

(d)C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、tert-ブトキシ）、

(iv)C₆₋₁₀アリール基（例、フェニル）、

(v)ハロゲン原子（例、臭素原子）で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

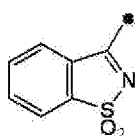
(vi)C₇₋₁₃アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、および

(vii)複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基であり；

B¹が、

[0166] [化40]



[0167]（式中、●は結合部位を示す。）

で表される基であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

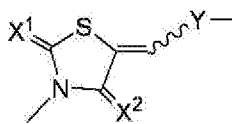
Yが、結合または $-CH=CH-$ であり；かつ

Zが、 $-NH-$ である、化合物（I）。

[0168] [化合物D-I]

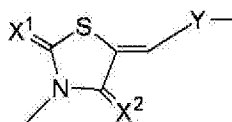
式（I）において、

[0169] [化41]



[0170] で表される部分構造が、

[0171] [化42]



[0172] で表される部分構造であり；

Aが、

(i)ハロゲン原子（例、臭素原子）、

(ii)ニトロ基、

(iii)ニトロ基および C_{1-6} アルキル基（例、メチル）から選ばれる置換基で

置換されていてもよい C_{6-10} アリールオキシ基（例、フェノキシ）で置換さ

れていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

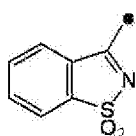
(v) C_{6-10} アリールオキシ基（例、フェノキシ）、および

(vi) C_{7-13} アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニル基であり；

B^1 が、

[0173] [化43]



[0174] (式中、●は結合部位を示す。)

で表される基であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

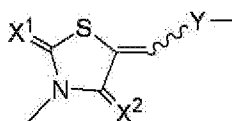
Yが、結合または $-CH=CH-$ であり；かつ

Zが、 $-NH-$ である、化合物(1)。

[0175] [化合物A' - 11]

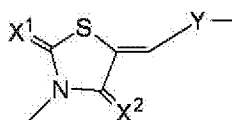
式(11)において、

[0176] [化44]



[0177] で表される部分構造が、

[0178] [化45]



[0179] で表される部分構造であり；

環 A^1 および環 A^2 が、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環であり；

B^2 が、置換されていてもよい5または6員の環状基（フェニル基、 C_{5-6} シクロアルキル基、ベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基）、またはアミノ基（このとき、Zは結合が好ましい。）であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

Yが、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり；

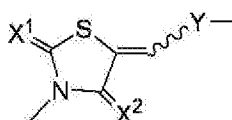
Zが、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 V^3 が、結合、 $-CO-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-SO_2NH-$ または $-SO_2NHCO-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）で表される基であり；かつ

Wが、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、 V^1 および V^2 が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、 m が1～3の整数である。）で表される基である、化合物（I I）。

[化合物A' - I I a]

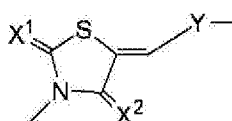
式（I I）において、

[0180] [化46]



[0181] で表される部分構造が、

[0182] [化47]



[0183] で表される部分構造であり；

環A¹および環A²が、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環であり；

B²が、置換されていてもよい5または6員の環状基（フェニル基、C₅₋₆シクロアルキル基、ベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基）、またはアミノ基（このとき、Zは、結合または $-(CH_2)_{n^1}-NHCO-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）が好ましい。）であり；

X¹が、硫黄原子であり；

X²が、酸素原子であり；

Yが、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり；

Zが、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 V^3 が、結合、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-SO_2NH-$ または $-SO_2NHCO-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）で表される基であり；かつ

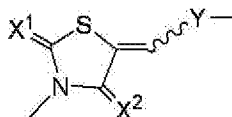
Wが、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中

、 V^1 および V^2 が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、 m が1～3の整数である。)で表される基である、化合物(11)。

[0184] [化合物B' - 11]

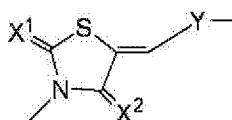
式(11)において、

[0185] [化48]



[0186] で表される部分構造が、

[0187] [化49]



[0188] で表される部分構造であり；

環 A^1 および環 A^2 が、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環であり；

B^2 が、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基（ベンゼン環と縮合していてもよい）であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

Y が、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり；

Z が、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 V^3 が、結合、 $-CO-$ または $-CONH-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）で表される基であり；かつ

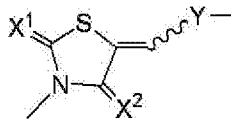
W が、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、 V^1 および V^2 が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、 m が1～3の整数である。）で表される基である、化合物(11)。

[0189] [化合物B' - 11a]

式(11)において、

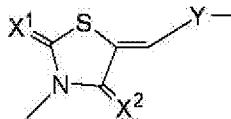
[0190]

[化50]



[0191] で表される部分構造が、

[0192] [化51]



[0193] で表される部分構造であり；

環 A¹ および環 A² が、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環であり；

B² が、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい 5 または 6 員の含窒素複素環基（ベンゼン環と縮合していてもよい）であり；

X¹ が、硫黄原子であり；

X² が、酸素原子であり；

Y が、結合または原子数 1 もしくは 2 のスペーサーであり；

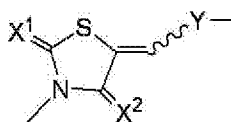
Z が、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、V³ が、結合、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ または $-CONH-$ であり、n¹ および n² が、それぞれ独立して、0～2 の整数である。）で表される基であり；かつ

W が、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、V¹ および V² が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、m が 1～3 の整数である。）で表される基である、化合物（I I）。

[0194] [化合物 C' - I I]

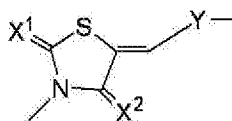
式（I I）において、

[0195] [化52]



[0196] で表される部分構造が、

[0197] [化53]



[0198] で表される部分構造であり；

環 A¹ および環 A² が、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環であり；

B² が、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい 5 または 6 員の含窒素複素環基（ベンゼン環と縮合していてもよい）であり；

X¹ が、硫黄原子であり；

X² が、酸素原子であり；

Y が、結合または原子数 1 もしくは 2 のスペーサーであり；

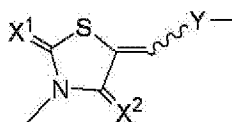
Z が、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、V³ が、結合、 $-CO-$ または $-CONH-$ であり、n¹ および n² が、それぞれ独立して、0～2 の整数である。）で表される基であり；かつ

W が、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、V¹ および V² が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、m が 1～3 の整数である。）で表される基である、化合物 (I I)。

[0199] [化合物 C' - I I a]

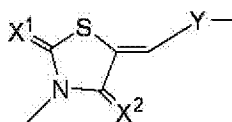
式 (I I) において、

[0200] [化54]



[0201] で表される部分構造が、

[0202] [化55]



[0203] で表される部分構造であり；

環 A^1 および環 A^2 が、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環であり；

B^2 が、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基（ベンゼン環と縮合していてもよい）であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

Y が、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり；

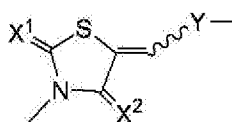
Z が、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 V^3 が、結合、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ または $-CONH-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）で表される基であり；かつ

W が、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、 V^1 および V^2 が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、m が1～3の整数である。）で表される基である、化合物（I I）。

[0204] [化合物 A - I I]

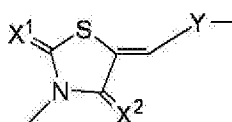
式（I I）において、

[0205] [化56]



[0206] で表される部分構造が、

[0207] [化57]



[0208] で表される部分構造であり；

環 A^1 が、

- (1) ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、
- (2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）、および

(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 A^2 が、

(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、

(2) ニトロ基、

(3) シアノ基、

(4) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、および

(5) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

B^2 が、

(1) (i) ニトロ基、

(ii) ヒドロキシ基、

(iii) カルボキシ基、

(iv) スルファモイル基、

(v) スルホ基またはスルホナト基、

(vi) C_{1-6} アルキル基、

(vii) C_{7-13} アラルキル基、

(viii) C_{1-6} アルコキシ基、

(ix) C_{1-6} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基、

(x) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、

(xi) C_{1-6} アルキルスルファニル基、および

(xii) C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、 C_{5-6} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル)、またはベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基 (例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベン

ゾイツチアゾリル、インドリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾジオキソリル、2, 2-ジオキシド-1, 2, 3-オキサチアジン)、または
(2)アミノ基(このとき、Zは結合が好ましい。)

であり;

X¹が、硫黄原子であり;

X²が、酸素原子であり;

Yが、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり;

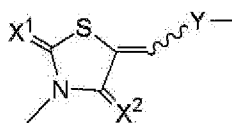
Zが、結合または-(CH₂)^{n¹}-V³-(CH₂)^{n²}-(式中、V³が、結合、-CO-、-NHCO-、-CONH-、-SO₂NH-または-SO₂NHCO-であり、n¹およびn²が、それぞれ独立して、0~2の整数である。)で表される基であり;かつ

Wが、酸素原子、硫黄原子、または式:-V¹-(CH₂)^m-V²-(式中、V¹およびV²が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、mが1~3の整数である。)で表される基である、化合物(II)。

[0209] [化合物A-IIa]

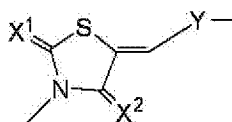
式(II)において、

[0210] [化58]



[0211] で表される部分構造が、

[0212] [化59]



[0213] で表される部分構造であり;

環A¹が、

- (1)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、
- (2)C₁₋₆アルキル基(例、メチル)、および
- (3)C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 A²が、

- (1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、
- (2)ニトロ基、
- (3)シアノ基、
- (4)C₁₋₆アルキル基（例、メチル）、および
- (5)C₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

B²が、

- (1)(i)ニトロ基、
 - (ii)ヒドロキシ基、
 - (iii)カルボキシ基、
 - (iv)スルファモイル基、
 - (v)スルホ基またはスルホナト基、
 - (vi)C₁₋₆アルキル基、
 - (vii)C₇₋₁₃アラルキル基、
 - (viii)C₁₋₆アルコキシ基、
 - (ix)C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基、
 - (x)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、
 - (xi)C₁₋₆アルキルスルファニル基、および
 - (xii)C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、C₅₋₆シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、またはベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基（例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾリル、インドリル、テトラヒドロイソキノリル、ベンゾジオキ

ソリル、2, 2-ジオキシド-1, 2, 3-オキサチアジン)、または
 (2)アミノ基(このとき、Zは、結合または $-(CH_2)_{n^1}-NHCO-(CH_2)_{n^2}-$ (式中、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0~2の整数である。)が好ましい。)

であり;

X^1 が、硫黄原子であり;

X^2 が、酸素原子であり;

Yが、結合または原子数1もしくは2のスペーサーであり;

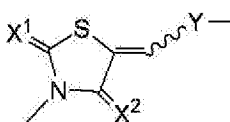
Zが、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ (式中、 V^3 が、結合、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-SO_2NH-$ または $-SO_2NHCO-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0~2の整数である。)で表される基であり;かつ

Wが、酸素原子、硫黄原子、または式: $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ (式中、 V^1 および V^2 が、それぞれ独立して、結合または酸素原子であり、mが1~3の整数である。)で表される基である、化合物(II)。

[0214] [化合物B-II]

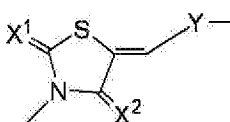
式(II)において、

[0215] [化60]



[0216] で表される部分構造が、

[0217] [化61]



[0218] で表される部分構造であり;

環A¹が、ハロゲン原子(例、塩素原子)で置換されていてもよいベンゼン環であり;

環A²が、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)ニトロ基、および

(3)C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

B²が、

(1)(i)ヒドロキシ基、

(ii)スルファモイル基、

(iii)スルホ基またはスルホナト基、

(iv)C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、

(v)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および

(vi)C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、C₅₋₆シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、またはベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基（例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピリジル、モルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾリル）、または

(2)アミノ基（このとき、Zは結合が好ましい。）

であり；

X¹が、硫黄原子であり；

X²が、酸素原子であり；

Yが、結合であり；

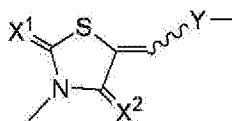
Zが、結合または-(CH₂)_{n¹}-V³-(CH₂)_{n²}-（式中、V³が、結合、-CO-または-CONH-であり、n¹およびn²が、それぞれ独立して、0~2の整数である。）で表される基であり；かつ

Wが、酸素原子、-OCH₂CH₂O-、-OCH₂CH₂CH₂O-または-OCH₂-である、化合物（I I）。

[0219] [化合物B-I I a]

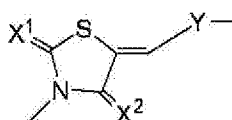
式 (11) において、

[0220] [化62]



[0221] で表される部分構造が、

[0222] [化63]



[0223] で表される部分構造であり；

環 A¹が、ハロゲン原子（例、塩素原子）で置換されていてもよいベンゼン環であり；

環 A²が、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、

(2)ニトロ基、および

(3)C₁₋₆アルキル基（例、メチル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

B²が、

(1)(i)ヒドロキシ基、

(ii)スルファモイル基、

(iii)スルホ基またはスルホナト基、

(iv)C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、

(v)C₁₋₆アルコキシカルボニル基、および

(vi)C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基、C₆₋₆シクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、またはベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基（例、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピリジル、モルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニ

ル、1, 1-ジオキド-1, 2-ベンゾイソチアゾリル)、または
 (2)アミノ基(このとき、Zは、結合または $-(CH_2)_{n^1}-NHCO-(CH_2)_{n^2}-$ (式中、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0~2の整数である。)が好ましい。)

であり;

X^1 が、硫黄原子であり;

X^2 が、酸素原子であり;

Yが、結合であり;

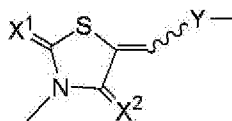
Zが、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ (式中、 V^3 が、結合、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCO-$ または $-CONH-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0~2の整数である。)で表される基であり;
 かつ

Wが、酸素原子、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2O-$ または $-OCH_2-$ である、化合物(II)。

[0224] [化合物C-III]

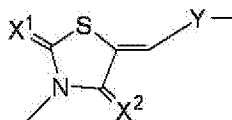
式(II)において、

[0225] [化64]



[0226] で表される部分構造が、

[0227] [化65]



[0228] で表される部分構造であり;

環 A^1 が、無置換のベンゼン環であり;

環 A^2 が、

(1)ニトロ基、および

(2) C_{1-6} アルキル基(例、メチル)

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

B²が、

(i) C₁₋₆アルコキシカルボニル基、

(ii) スルファモイル基、および

(iii) C₁₋₆アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基または5または6員の含窒素複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジル、ピリジル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾリル）であり；

X¹が、硫黄原子であり；

X²が、酸素原子であり；

Yが、結合であり；

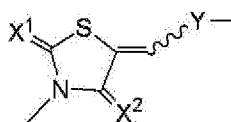
Zが、結合、-CONH-、-COCH₂-、-CH₂-または-(CH₂)₂-であり；かつ

Wが、酸素原子、-OCH₂CH₂O-または-OCH₂-である、化合物（I I）。

[0229] [化合物C-I I a]

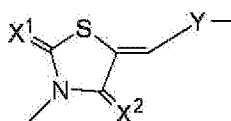
式（I I）において、

[0230] [化66]



[0231] で表される部分構造が、

[0232] [化67]



[0233] で表される部分構造であり；

環A¹が、無置換のベンゼン環であり；

環A²が、

(1)ニトロ基、および

(2) C_{1-6} アルキル基（例、メチル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

B^2 が、

(i) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、

(ii)スルファモイル基、および

(iii) C_{1-6} アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基または5または6員の含窒素複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジル、ピリジル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシド-1,2-ベンゾイソチアゾリル）であり；

X^1 が、硫黄原子であり；

X^2 が、酸素原子であり；

Yが、結合であり；

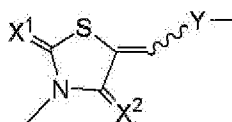
Zが、結合、 $-NH-$ 、 $-CONH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ であり；かつ

Wが、酸素原子、 $-OCH_2CH_2O-$ または $-OCH_2-$ である、化合物（ II ）。

[0234] [化合物D- IIa]

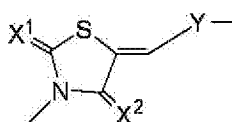
式（ II ）において、

[0235] [化68]



[0236] で表される部分構造が、

[0237] [化69]



[0238] で表される部分構造であり；

環 A¹ が、無置換のベンゼン環であり；

環 A² が、

(1) ニトロ基、および

(2) C₁₋₆ アルキル基（例、メチル）

から選ばれる置換基で置換されていてもよいベンゼン環であり；

B² が、

(i) スルファモイル基、および

(ii) C₁₋₆ アルキルスルホニル基

から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい、フェニル基または 5 または 6 員の含窒素複素環基（例、ピペリジル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、1, 1-ジオキシド-1, 2-ベンゾイソチアゾリル）であり；

X¹ が、硫黄原子であり；

X² が、酸素原子であり；

Y が、結合であり；

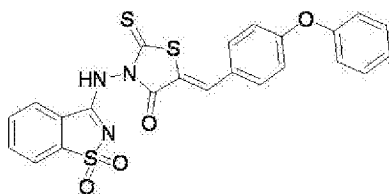
Z が、-NH-、-CONH-、-CH₂-または-(CH₂)₂-であり；

かつ

W が、酸素原子、-OCH₂CH₂O-または-OCH₂-である、化合物（I I）。

[0239] 特に好適な化合物は以下の化合物である。

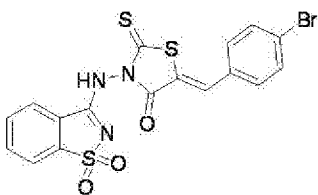
[0240] [化70]



[0241] で表される化合物（3-[(4-オキソ-5-(4-フェノキシベンジリデン)-2-チオチアゾリジン-3-イル)アミノ]-1, 2-ベンゾイソチアゾール 1, 1-ジオキシド）またはその塩。

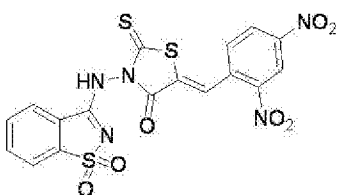
[0242]

[化71]



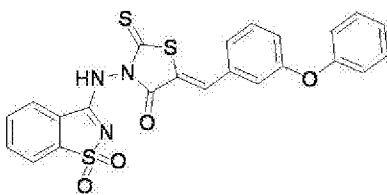
[0243] で表される化合物（3-（[5-（4-ブロモベンジリデン）-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-イル）アミノ]-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド）またはその塩。

[0244] [化72]



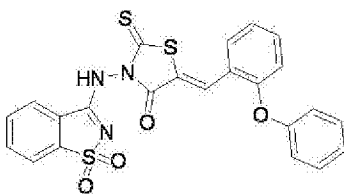
[0245] で表される化合物（3-（[5-（2,4-ジニトロベンジリデン）-4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-イル）アミノ]-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド）またはその塩。

[0246] [化73]



[0247] で表される化合物（3-〔（4-オキソ-5-（3-フェノキシベンジリデン）-2-チオキソチアゾリジン-3-イル）アミノ]-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド）またはその塩。

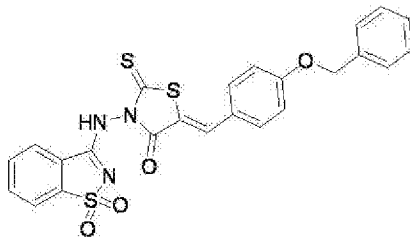
[0248] [化74]



[0249] で表される化合物（3-〔（4-オキソ-5-（2-フェノキシベンジリデン）-2-チオキソチアゾリジン-3-イル）アミノ]-1,2-ベンゾイ

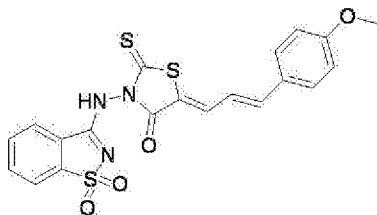
ソチアゾール 1, 1-ジオキシド) またはその塩。

[0250] [化75]



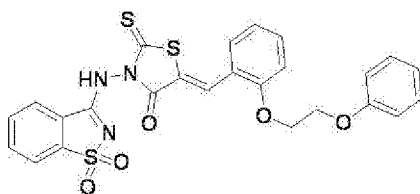
[0251] で表される化合物 (3-([5-(4-ベンジルオキシベンジリデン)-4-オキソ-2-チオチアゾリジン-3-イル) アミノ]-1, 2-ベンゾイソチアゾール 1, 1-ジオキシド) またはその塩。

[0252] [化76]



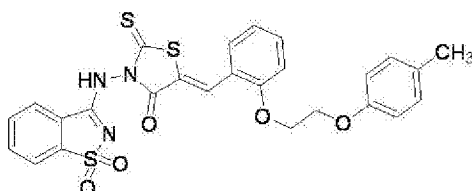
[0253] で表される化合物 (3-[(4-オキソ-5-(3-(4-メトキシフェニル) アリリデン) -2-チオチアゾリジン-3-イル) アミノ]-1, 2-ベンゾイソチアゾール 1, 1-ジオキシド) またはその塩。

[0254] [化77]



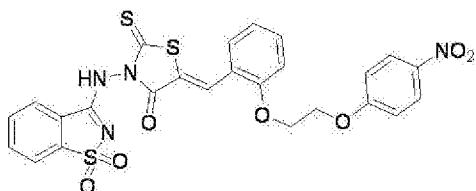
[0255] で表される化合物 (3-[(4-オキソ-5-(2-(2-フェノキシエトキシ) ベンジリデン) -2-チオチアゾリジン-3-イル) アミノ]-1, 2-ベンゾイソチアゾール 1, 1-ジオキシド) またはその塩。

[0256] [化78]



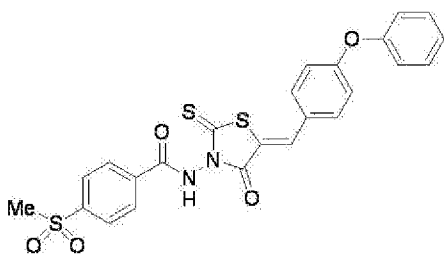
[0257] で表される化合物（3－〔（4－オキソ－5－（2－（2－（4－メチルフェノキシ）エトキシ）ベンジリデン）－2－チオキソチアゾリジン－3－イル）アミノ〕－1，2－ベンゾイソチアゾール 1，1－ジオキシド）またはその塩。

[0258] [化79]



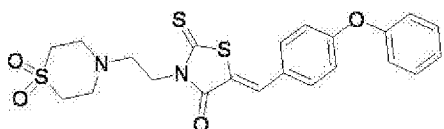
[0259] で表される化合物（3－〔（4－オキソ－5－（2－（2－（4－ニトロフェノキシ）エトキシ）ベンジリデン）－2－チオキソチアゾリジン－3－イル）アミノ〕－1，2－ベンゾイソチアゾール 1，1－ジオキシド）またはその塩。

[0260] [化80]



[0261] で表される化合物（3－〔（4－メチルスルホニルフェニル）カルボニルアミノ〕－5－（4－フェノキシベンジリデン）－2－チオキソチアゾリジン－4－オン）またはその塩。

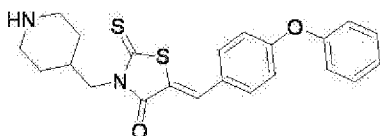
[0262] [化81]



[0263] で表される化合物（4－〔2－（4－オキソ－5－（4－フェノキシベンジリデン）－2－チオキソチアゾリジン－3－イル）エチル〕チオモルホリン 1，1－ジオキシド）またはその塩。

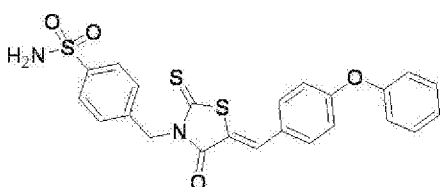
[0264]

[化82]



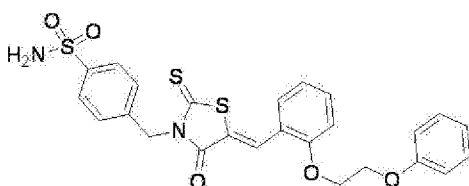
[0265] で表される化合物（５－（４－フェノキシベンジリデン）－３－（ピペリジン－４－イルメチル）－２－チオキソチアゾリジン－４－オン）またはその塩。

[0266] [化83]



[0267] で表される化合物（４－〔（４－オキソ－５－（４－フェノキシベンジリデン）－２－チオキソチアゾリジン－３－イル）メチル〕ベンゼンスルホンアミド）またはその塩。

[0268] [化84]



[0269] で表される化合物（４－〔（４－オキソ－５－（２－（２－フェノキシエトキシ）ベンジリデン）－２－チオキソチアゾリジン－３－イル）メチル〕ベンゼンスルホンアミド）またはその塩。

[0270] 化合物（１）、化合物（１１）または化合物（１'）（以下、これらをまとめて化合物（１'）ともいう）が塩である場合、そのような塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリ

メチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-エチルピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が挙げられる。

[0271] 以下、本発明化合物の製造法について説明する。

化合物（I'）の製造法の例として、代表的な製造法を以下に述べるが、製造法はこれらに限定されない。

化合物（I'）は下記の反応式1～4で示される方法またはそれに準じた方法等により製造することもできる。化合物（I）および（II）は化合物（I'）と同様の方法により製造できる。

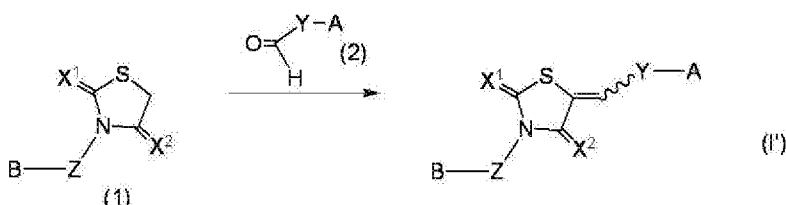
[0272] 各原料化合物は反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物（I'）の塩と同様のものが挙げられる。

原料化合物は具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手して用いることができるか、または自体公知の方法、またはそれに準ずる方法に従って製造することもできる。

[0273] 化合物 (1') は反応式 1 ～ 4 により製造することができる。

反応式 1

[0274] [化85]



[0275] (式中の各記号は前記と同義である。)

化合物 (1) を、塩基の存在下、化合物 (2) と溶媒中で反応させることにより、化合物 (1') を製造することができる。

化合物 (2) の使用量は、化合物 (1) に対して、通常 1.0 ～ 2.0 当量、好ましくは 1.0 ～ 1.5 当量である。

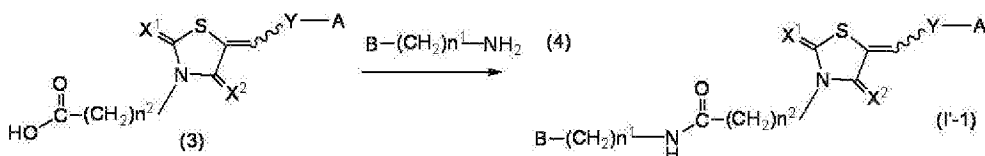
塩基としては、トリエチルアミン、ピペリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、酢酸ナトリウム等の有機塩基、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩基の使用量は、化合物 (1) に対して、通常 0 ～ 4 当量、好ましくは 1 ～ 2 当量である。

溶媒としては、アセトニトリル等のニトリル系溶媒；メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒；水等が挙げられる。

反応温度は、通常 0 ～ 100℃、好ましくは室温～100℃であり、反応時間は通常 2 ～ 24 時間である。

[0276] 反応式 2

[0277] [化86]



[0278] (式中の各記号は前記と同義である。)

化合物（３）を、縮合剤の存在下、化合物（４）と溶媒中で反応させることにより、化合物（１'－１）を製造することができる。

化合物（４）の使用量は、化合物（３）に対して、通常１～２当量、好ましくは１～１．２当量である。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ・ＨＣｌ）等が挙げられる。縮合剤の使用量は、化合物（３）に対して、通常１～２当量、好ましくは１～１．５当量である。

必要に応じて、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）等の存在下に反応を行ってもよい。

溶媒としては、塩化メチレン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等が挙げられる。

反応温度は、通常０～３０℃、好ましくは０～２０℃であり、反応時間は通常２～２４時間である。

[0279] あるいは、化合物（３）を、ハロゲン化剤を用いて酸ハロゲン化物に変換した後、塩基の存在下、化合物（４）と溶媒中で反応させることにより、化合物（１'－１）を製造することもできる。

化合物（４）の使用量は、化合物（３）に対して、通常１～２当量、好ましくは１～１．２当量である。

ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、塩化オキザリル、三塩化リン、塩化スルフリル等が挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物（４）に対して、通常１～２当量、好ましくは１～１．５当量である。

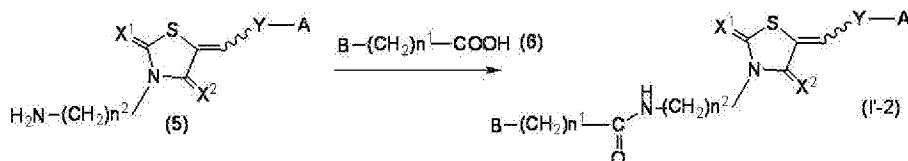
塩基としては、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。塩基の使用量は、化合物（３）に対して、通常１～２当量、好ましくは１～１．５当量である。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、トルエンが挙げられる。

反応温度は、通常０～８０℃であり、反応時間は通常２～２４時間である。

[0280] 反応式 3

[0281] [化87]



[0282] (式中の各記号は前記と同義である。)

化合物(5)を、縮合剤の存在下、化合物(6)と溶媒中で反応させることにより、化合物(1'-2)を製造することができる。

化合物(6)の使用量は、化合物(5)に対して、通常1～2当量、好ましくは1～1.5当量である。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl)等が挙げられる。縮合剤の使用量は、化合物(5)に対して、通常1～2当量、好ましくは1～1.5当量である。

溶媒としては、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等が挙げられる。

反応温度は、通常0～50℃、好ましくは0～20℃であり、反応時間は通常2～24時間である。

[0283] あるいは、化合物(6)を、ハロゲン化剤を用いて酸ハロゲン化物に変換した後、塩基の存在下、化合物(5)と溶媒中で反応させることにより、化合物(1'-2)を製造することもできる。

化合物(6)の使用量は、化合物(5)に対して、通常1～2当量、好ましくは1～1.5当量である。

ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、塩化オキザリル、三塩化リン、塩化スルフリル等が挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物(6)に対して、通常1～2当量、好ましくは1～1.5当量である。

塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(5)に対して、通常

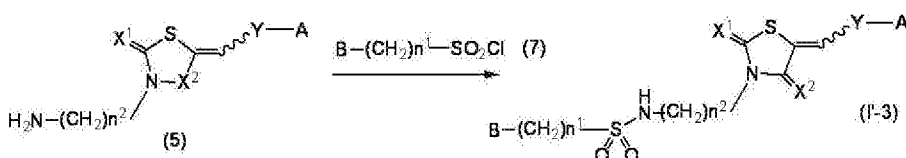
1～2当量、好ましくは1～1.5当量である。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、トルエンが挙げられる。

反応温度は、通常0～100℃、好ましくは0～20℃であり、反応時間は通常2～24時間である。

[0284] 反応式4

[0285] [化88]



[0286] (式中の各記号は前記と同義である。)

化合物(5)を、塩基の存在下、化合物(7)と溶媒中で反応させることにより、化合物(I'-3)を製造することができる。

化合物(7)の使用量は、化合物(5)に対して、通常1～2当量、好ましくは1～1.5当量である。

塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。塩基の使用量は、化合物(5)に対して、通常1～2当量、好ましくは1～1.5当量である。

溶媒としては塩化メチレン、クロロホルム、トルエンが挙げられる。

反応温度は、通常0～100℃、好ましくは0～20℃であり、反応時間は通常2～24時間である。

[0287] 原料化合物である化合物(1)～(7)は市販品を用いるか、後述する製造例1～7に準じて、あるいは自体公知の方法により製造することができる。

[0288] 目的化合物および原料合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に使用されるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて、保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

- [0289] このような保護基としては、例えば、Wiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)に記載されているものが挙げられる。
- [0290] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(アセチル、プロピオニル基など)、フェニルカルボニル基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、アリールオキシカルボニル基(フェニルオキシカルボニル基など)、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル基(ベンジルオキシカルボニル基など)、ベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フタロイル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子など)、C₁₋₆アルキルカルボニル基(アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~3個程度である。
- [0291] カルボキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基(メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル基など)、フェニル基、トリチル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子など)、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(アセチル、プロピオニル、ブチルカルボニル基など)、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~3個程度である。
- [0292] ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル基(メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル基など)、フェニル基、C₇₋₁₀アラルキル基(ベンジル基など)、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基(アセチル、プロピオニル基など)、アリールオキシカルボニル基(フェニルオキシカルボニル基など)、C₇₋₁₀アラルキルカルボニル基(ベンジルオキシカルボニル基など)、ピラニル基、フラニル基、シリル基などが挙げられ、これらの保護基は置換基を有していてもよい。これらの置換基としては、例えば、ハロゲン原子(フッ素、塩素、臭素、

ヨウ素原子など)、 C_{1-6} アルキル基、フェニル基、 C_{7-10} アラルキル基、ニトロ基などが挙げられ、置換基の数は1~4個程度である。

[0293] 保護基の除去は、公知またはWiley-Interscience社1999年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著)などに記載されている方法、あるいはそれに準じる方法により行うことができる。例えば、酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が利用できる。

[0294] 上記の方法において化合物(1')が遊離化合物として得られる場合、常法に従って、例えば、無機酸(塩酸、硫酸、臭化水素酸など)、有機酸(メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸など)、無機塩基(ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウムまたはアンモニウムなど)または有機塩基(トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたはN, N'-ジベンジルエチレンジアミンなど)などとの塩を生成させることもでき、化合物(1')が塩の形態で得られる場合は、常法に従って、遊離の化合物または他の塩に変換することもできる。

[0295] また、前記の各反応において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば化合物(1')の塩として例示したものが使用される。

[0296] このような方法により生成した本発明の化合物(1')は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。

[0297] 化合物(1')が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物(1')として含有されるとともに、自

体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I'）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I'）に包含される。

[0298] 光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

[0299] 化合物（I'）は結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混合物であっても化合物（I'）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

化合物（I'）は、水和物、非水和物、溶媒和物、無溶媒和物のいずれであってもよい。

[0300] 本発明化合物は、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体等と混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル）に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

[0301] ここにおいて、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0302] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムが挙げられる。

[0303] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカが挙げられる。

- [0304] 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンが挙げられる。
- [0305] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。
- [0306] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油が挙げられる。
- [0307] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムが挙げられる。
- [0308] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油が挙げられる。
- [0309] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖が挙げられる。
- [0310] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールが挙げられる。

[0311] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸が挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等が挙げられる。

[0312] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色 2 号および 3 号、食用黄色 4 号および 5 号、食用青色 1 号および 2 号等の食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）が挙げられる。

[0313] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアが挙げられる。

[0314] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム）等の経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられる。

これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的（例、局所、直腸、静脈投与）に安全に投与できる。

[0315] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセル）であってもよい。

[0316] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0317] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量等により異なるが、例えば、約 0.1 ～ 100 重量%である。

- [0318] 経口剤を製造する際には、必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティングを行ってもよい。
- [0319] コーティングに用いられるコーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤が挙げられる。
- [0320] 糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウ等から選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。
- [0321] 水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース等のセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）〕、ポリビニルピロリドン等の合成高分子；プルラン等の多糖類が挙げられる。
- [0322] 腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース等のセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）〕等のアクリル酸系高分子；セラック等の天然物が挙げられる。
- [0323] 徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロース等のセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）〕、アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）〕等のアクリル酸系高分子が挙げられる。
- [0324] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用い

てもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

[0325] 本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原性）が低く、副作用も少なく、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット）に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

[0326] 本発明化合物は、優れた R a s 機能阻害作用を有しており、癌（例、膵臓癌、大腸・直腸癌、甲状腺癌、精上皮腫、骨髓異形成症候群、肺癌（非小細胞癌）、急性骨髓性白血病、卵巣癌、肝臓癌、悪性黒色腫、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、胃癌、副腎腫瘍、胆嚢癌、胆管癌、骨腫瘍、中枢神経系腫瘍、子宮癌（子宮頸癌・子宮体癌）、前立腺癌、唾液腺癌（腫瘍）、悪性リンパ腫、脳下垂体腫瘍、腹膜腫瘍、食道癌、小腸腫瘍、頭頸部腫瘍、腎臓癌、胸腺腫瘍）等の予防または治療剤として有用である。

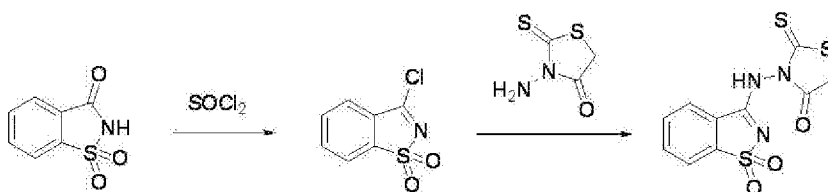
[0327] 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状等によっても異なるが、例えば、成人の骨疾患患者に経口投与する場合、通常 1 回量として約 0.01～100 mg/kg 体重、好ましくは 0.05～30 mg/kg 体重、さらに好ましくは 0.1～10 mg/kg 体重であり、この量を 1 日 1 回～3 回投与するのが望ましい。

実施例

[0328] 以下に、製造例、実施例、製剤例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例、製剤例、試験例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

[0329] 製造例 1

[0330] [化89]

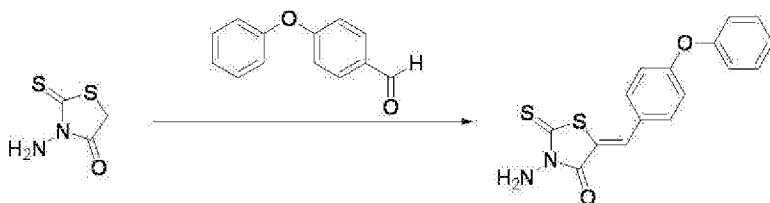


[0331] o-スルホベンズイミド(5.00 g)のジオキサン(20 ml)溶液に塩化チオニル(7

.5 ml)およびジメチルホルムアミド(0.25 ml)を加え110℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にトルエン(20 ml)を加えることにより、3-クロロ-1,2-ベンゾイソチアゾール1,1-ジオキシド(3.77 g)を結晶として得た。得られた3-クロロ-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド(3.77 g)をジオキサン(20 ml)に溶解し、3-アミノロダニン(2.77 g)を加え110℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にクロロホルム(20 ml)を加えることにより、3-[(4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-イル)アミノ]-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド(3.56 g)を得た。

[0332] 製造例 2

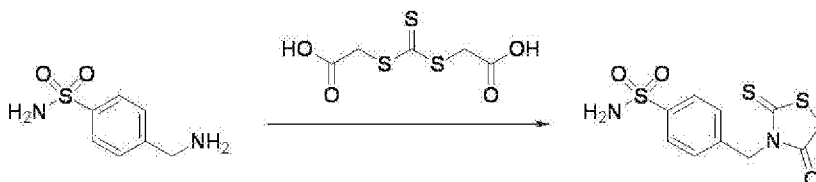
[0333] [化90]



[0334] 3-アミノロダニン(1.00 g)のエタノール(20 ml)溶液に4-フェノキシベンズアルデヒド(1.47g)およびピペリジン(57 mg)を加え2時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）により精製することにより、3-アミノ-5-(4-フェノキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン(1.52 g)を得た。

[0335] 製造例 3

[0336] [化91]

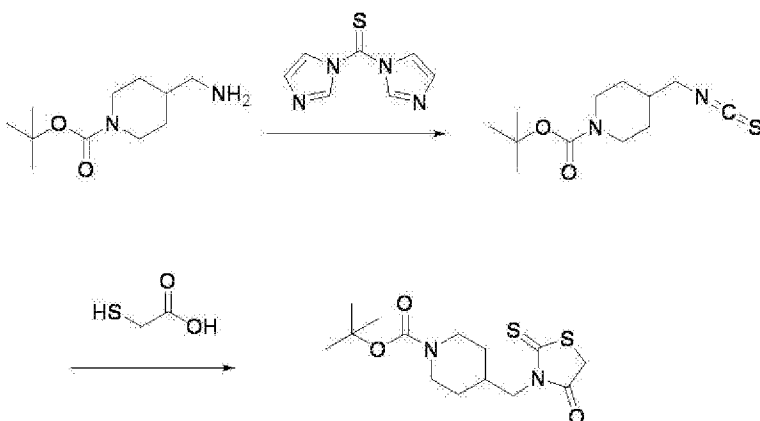


[0337] トリチオ炭酸ビス(カルボキシメチル)(200 mg)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液にカルボニルジイミダゾール(291 mg)を加え室温で撹拌した。2時間後、反応混合物にホモスルファミン塩酸塩(200 mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(155 mg)を加え、70℃で終夜撹拌した。氷冷下2N 塩酸(10 ml)

を加え、混合物を酢酸エチル(40 ml)で2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=2:1）により精製することにより、3-(4-スルファモイルベンジル)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン(189 mg)を得た。

[0338] 製造例 4

[0339] [化92]

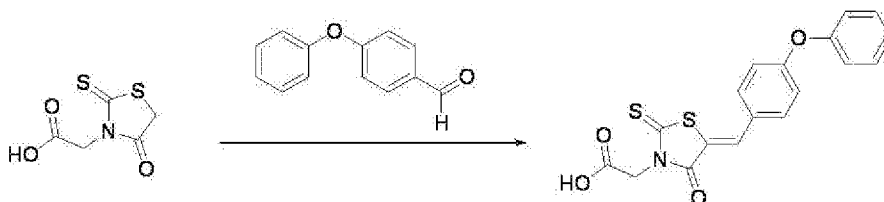


[0340] 1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-4-(アミノメチル)ピペリジン(2.14 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)溶液に1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(1.87 g)を加え室温で4時間攪拌した。反応液を氷水(100 ml)に入れ、酢酸エチル(100 ml)で抽出し、0.5M 塩酸、1M 重炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル=4/1）により精製することにより、[1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチルイソチオシアナート(1.64 g)を得た。

[0341] チオグリコール酸(522 mg)のエタノール(30 ml)溶液に4-N-[1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチルイソチオシアナート(1.60 g)およびトリエチルアミン(948 mg)を加え、80℃で3時間加熱攪拌した。反応溶液を濃縮後得られた残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、0.5M 塩酸、1M 重炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮することにより、3-([1-(*t*-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]メチル)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン(1.80g)を得た。

[0342] 製造例 5

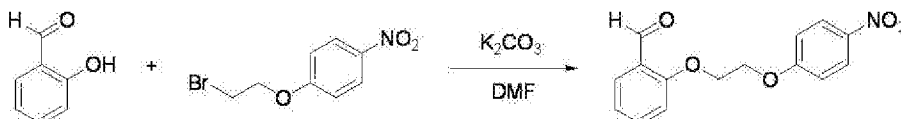
[0343] [化93]



[0344] ロダニン-3-酢酸(1.00 g)のアセトニトリル(20 ml)溶液に4-フェノキシベンズアルデヒド(1.14 g)およびトリエチルアミン(1.06 g)を加え終夜加熱還流した。反応溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル(50 ml)に溶解し、1N 塩酸および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム/メタノール=20/1)により精製することにより、[4-オキソ-5-(4-フェノキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-3-イル]酢酸(1.20 g)を得た。

[0345] 製造例 6

[0346] [化94]

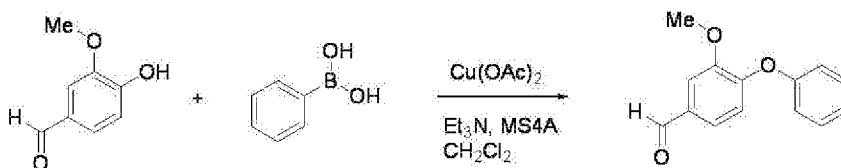


[0347] 2-ヒドロキシベンズアルデヒド(226 mg)と1-(2-ブロモエトキシ)-4-ニトロベンゼン(500mg)のN,N-ジメチルホルムアルデヒド(5 ml)溶液に炭酸カリウム(281 mg)を加え室温で終夜攪拌した。反応液を水(20 ml)に入れ、酢酸エチル(20 ml)で抽出し、0.5M 塩酸水溶液、1M 重炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、2-(2-(4-ニトロフェノキシ)エトキシ)ベンズアルデヒド(560 mg)を得た。

[0348] 製造例 7

[0349]

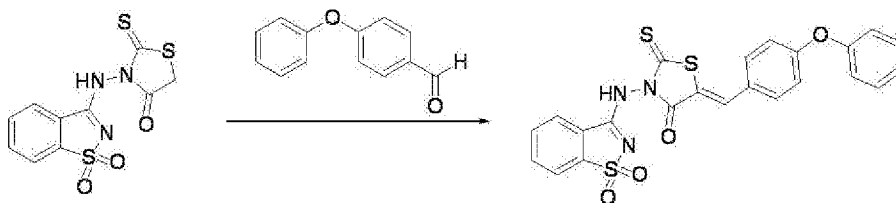
[化95]



[0350] バニリン (500 mg)、フェニルボロン酸 (1.60 g) および酢酸銅(II) (712 mg) の塩化メチレン(10 mL)溶液にモレキュラーシーブス4A(750 mg)とトリエチルアミン (665 mg) を加え、室温で2日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し残渣を酢酸エチル(50 mL)に溶解し、0.5M 塩酸水溶液、1M 重炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル= 10:1) にて精製することにより、3-メトキシ-4-フェノキシベンズアルデヒド(440 mg)を黄色固体として得た。

[0351] 実施例 1

[0352] [化96]

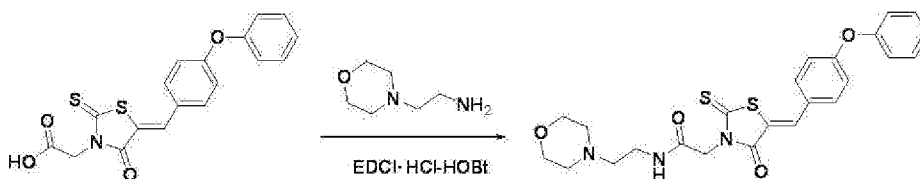


[0353] 製造例 1 で得られた3-[(4-オキソ-2-チオキソチアゾリジン-3-イル)アミノ]-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド(0.20 g)および4-フェノキシベンズアルデヒド(0.16 g)のアセトニトリル(4 mL)溶液にトリエチルアミン(0.26 g)を加え、60℃で終夜攪拌した。減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100:0→10:1) にて精製し、3-[(4-オキソ-5-(4-フェノキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-3-イル)アミノ]-1,2-ベンゾイソチアゾール 1,1-ジオキシド(0.25 g)を得た。

[0354] 実施例 1 1 7

[0355]

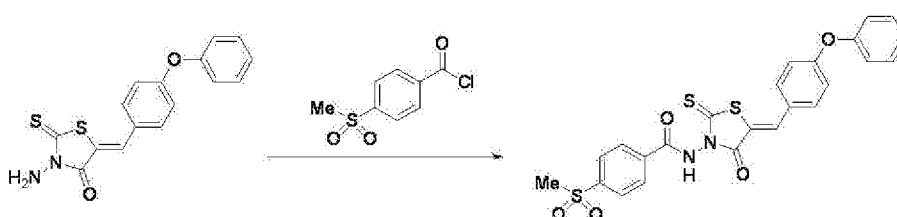
[化97]



[0356] 製造例 5 で得られた[4-オキソ-5-(4-フェノキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-3-イル]酢酸(100 mg)と1-(2-アミノエチル)モルホリン(39 mg)のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に氷冷下撹拌しながら1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (73 mg) と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDC・HCl) (54 mg)を加え、室温で4時間撹拌した。反応液を氷水(30 mL)に入れ、酢酸エチル(30 mL)で抽出し、0.5M 塩酸水溶液、1M 重炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、3-([N-(2-モルホリノエチル)カルバモイル]メチル)-5-(4-フェノキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン(100 mg)を黄色粉末として得た。

[0357] 実施例 7 9

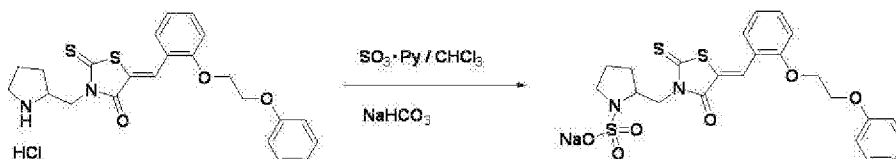
[0358] [化98]



[0359] 製造例 2 で得られた3-アミノ-5-(4-フェノキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン(295 mg)をトルエン(4mL)に溶解し、別途4-(メチルスルホニル)安息香酸(200 mg)と塩化チオニル(336 mg)より調製した4-(メチルスルホニル)ベンゾイルクロリドおよびトリエチルアミン(101 mg)を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温に戻した後、生成する結晶を濾過し、エタノール(4 mL)で洗浄することにより、3-[(4-メチルスルホニルフェニル)カルボニルアミノ]-5-(4-フェノキシベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン(210 mg)を得た。

[0360] 実施例 1 6 3

[0361] [化99]



[0362] 5-(2-(2-フェノキシエトキシ)ベンジリデン)-3-(ピロリジン-2-イルメチル)-2-チオキソチアゾリジン-4-オン(50 mg)のクロロホルム(4 mL)溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体(25 mg)とトリエチルアミン(16 mg)を加え、室温で1時間撹拌した後、酢酸エチル(30 mL)を加え1 M塩酸水溶液で洗浄した。有機層を減圧下濃縮し得られた残渣に炭酸水素ナトリウム(8.4 mg)と水(3 mL)を加えた後、エタノール(5 mL)を加えることにより、2-((4-オキソ-5-(2-(2-フェノキシエトキシ)ベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-3-イル)メチル)ピロリジン-1-スルホン酸ナトリウム(53 mg)を得た。

[0363] 実施例 1、1 1 7、7 9 および 1 6 3 の方法、並びに自体公知の方法（例えば脱 Boc 化）に準じて、それぞれ対応する原料を使用して、以下の化合物を製造した。なお、対応する原料は市販品を使用するか、あるいは自体公知の方法あるいは製造例 1 ～ 7 の方法に準じて製造した。化合物の構造式を表 1 に、物理化学的データを表 2 に示す。

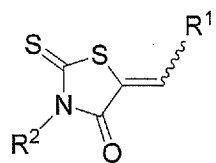
表中の R¹ は -Y-A を、R² は -Z-B を意味する。

表中、以下の略号を用いる。Pre：使用原料(製造例番号)と準ずる実施例番号、Ex：実施例番号

[0364]

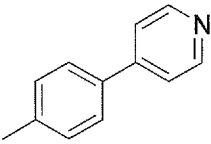
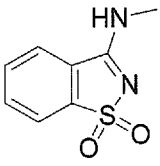
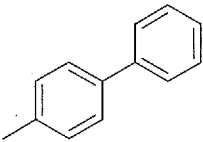
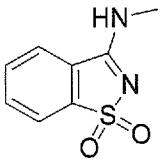
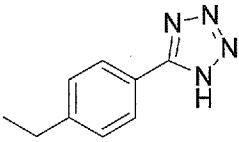
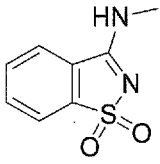
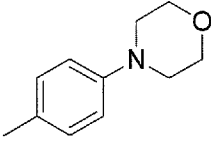
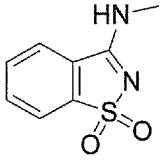
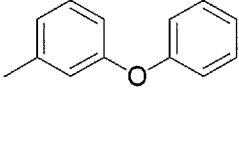
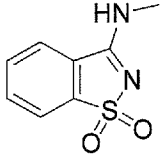
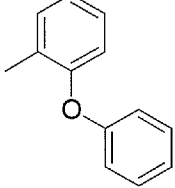
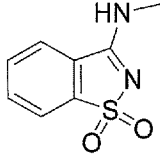
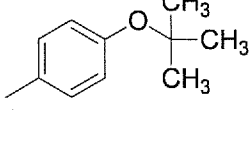
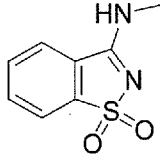
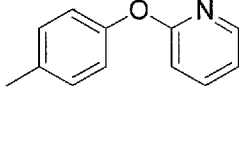
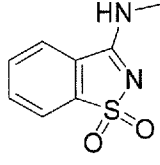
[表1-1]

実施例化合物一覧表



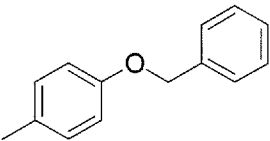
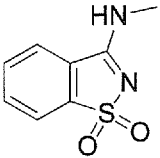
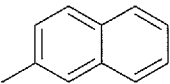
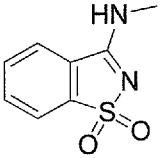
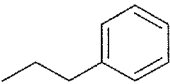
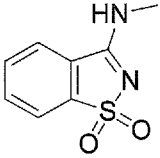
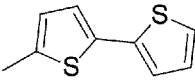
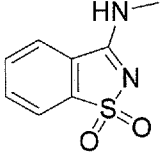
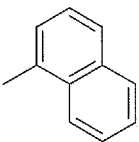
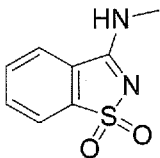
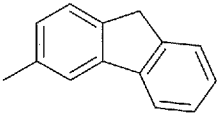
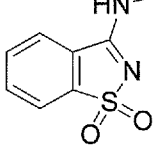
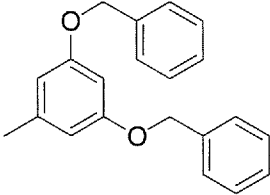
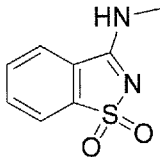
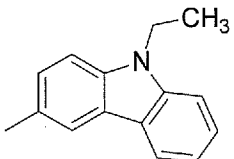
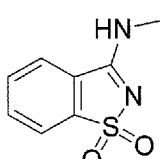
Ex	R ¹ —	R ² —
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

[0365] [表1-2]

8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		

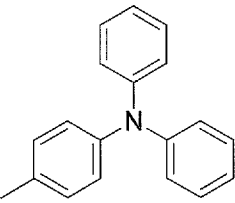
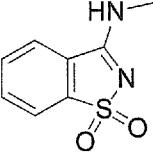
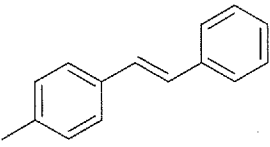
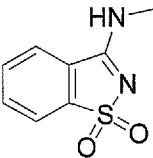
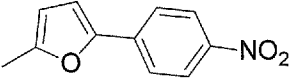
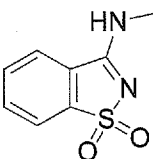
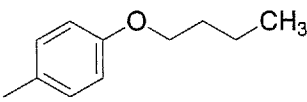
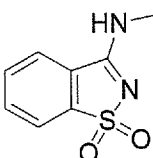
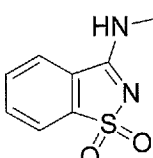
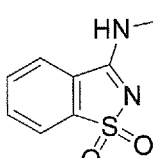
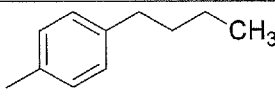
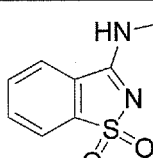
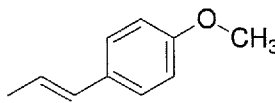
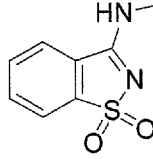
[0366]

[表1-3]

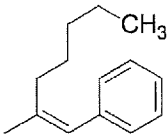
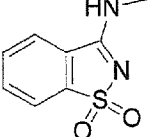
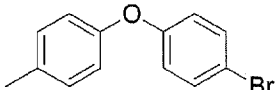
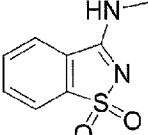
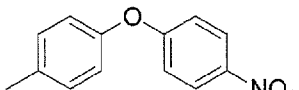
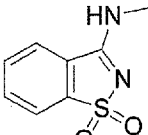
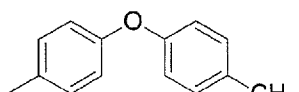
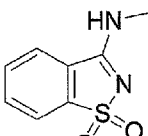
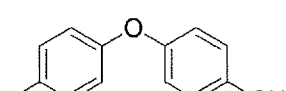
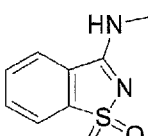
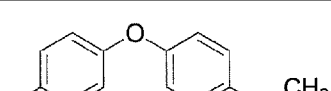
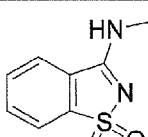
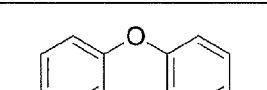
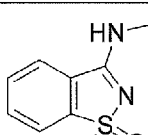
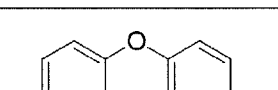
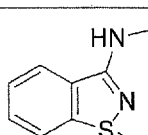
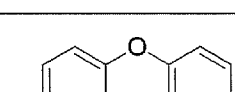
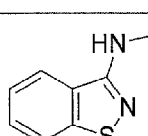
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		

[0367]

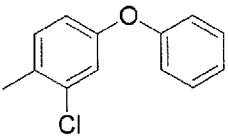
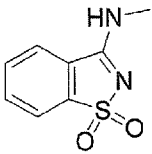
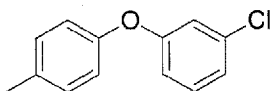
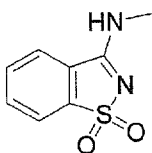
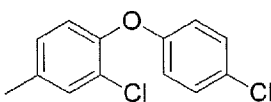
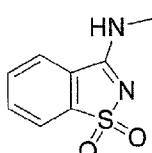
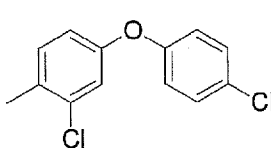
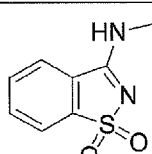
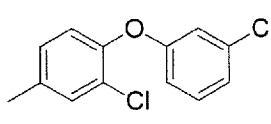
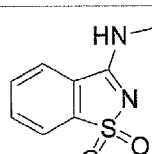
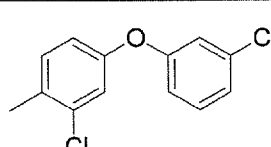
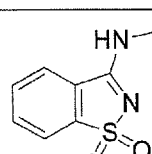
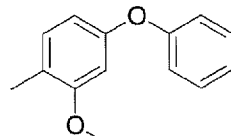
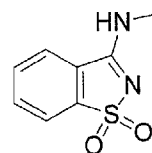
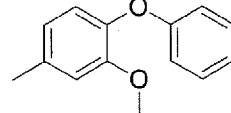
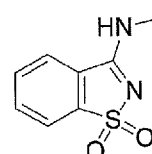
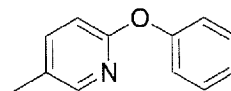
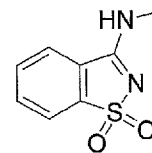
[表1-4]

24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		

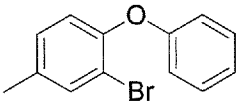
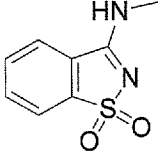
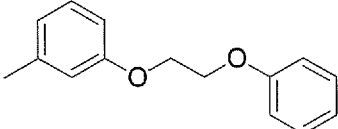
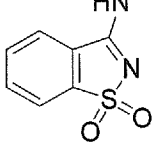
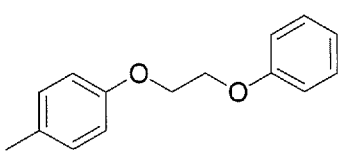
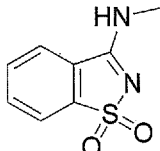
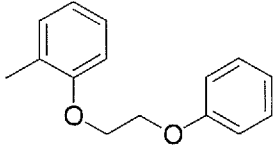
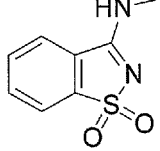
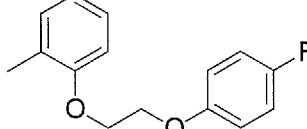
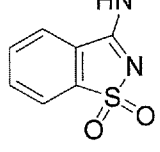
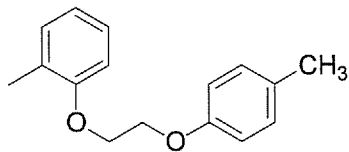
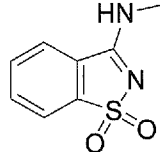
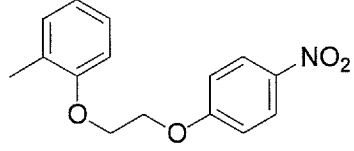
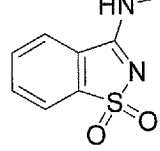
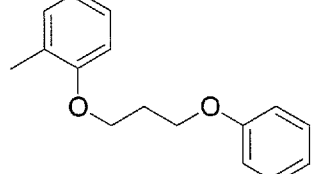
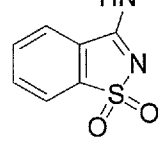
[表1-5]

32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

[0369] [表1-6]

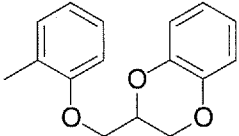
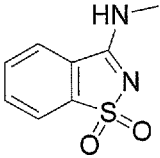
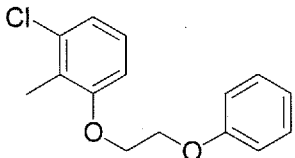
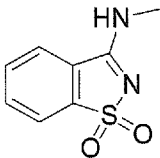
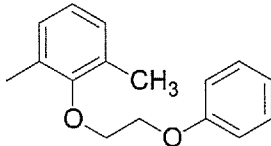
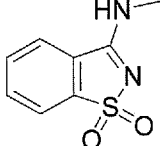
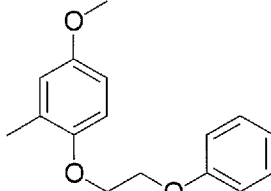
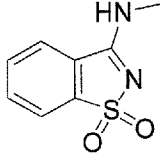
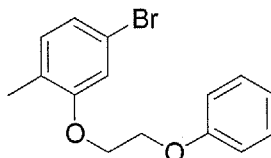
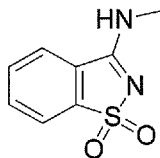
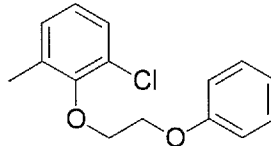
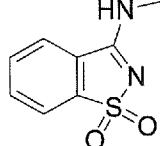
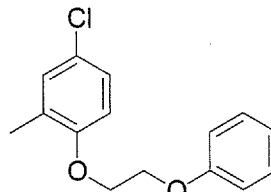
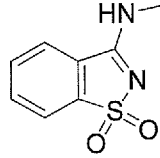
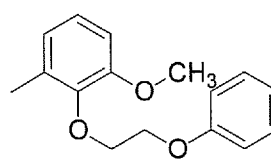
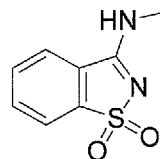
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		

[0370] [表1-7]

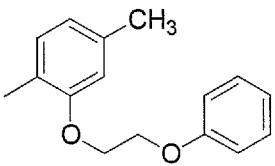
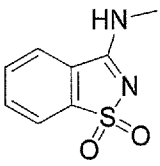
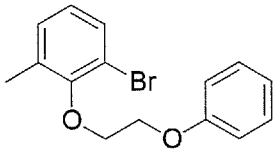
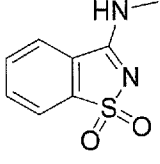
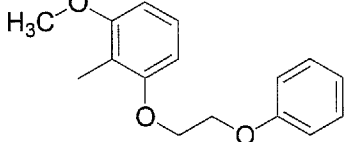
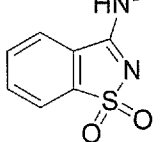
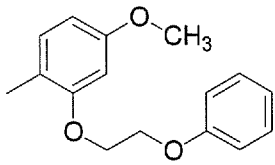
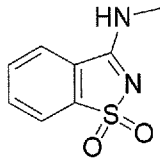
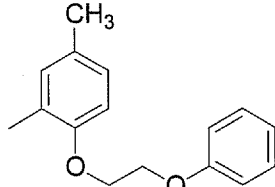
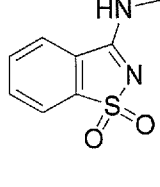
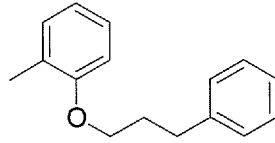
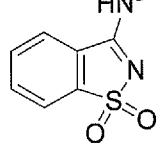
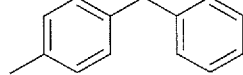
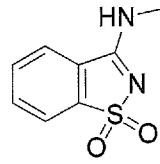
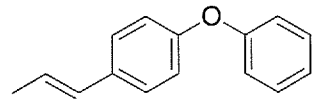
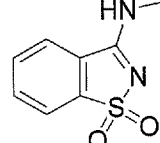
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		

[0371]

[表1-8]

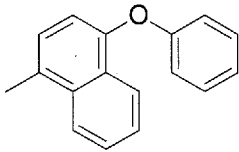
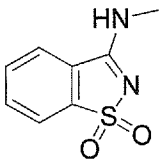
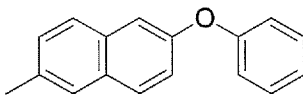
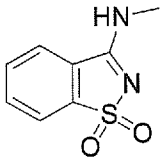
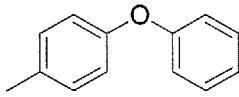
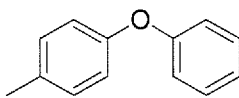
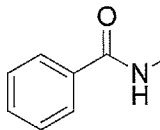
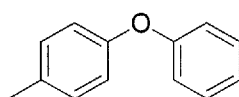
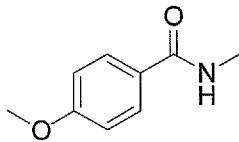
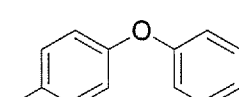
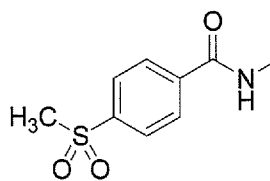
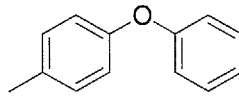
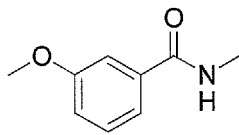
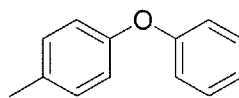
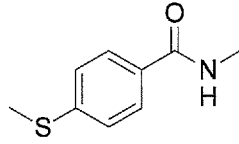
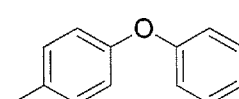
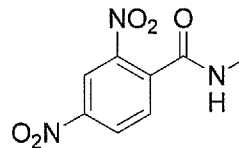
58		
59		
60		
61		
62		
63		
64		
65		

[0372] [表1-9]

66		
67		
68		
69		
70		
71		
72		
73		

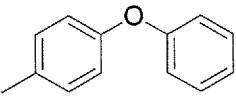
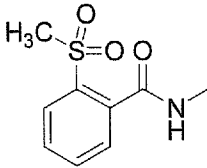
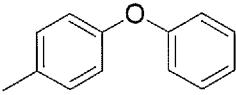
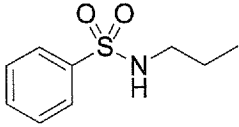
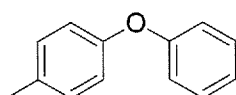
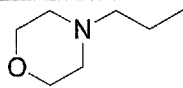
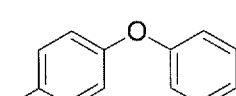
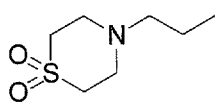
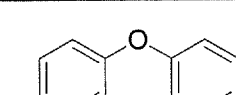
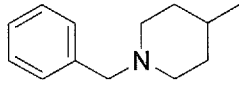
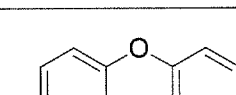
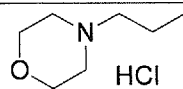
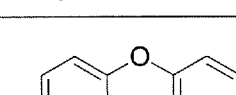
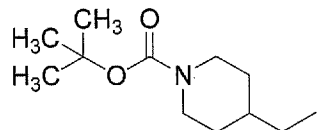
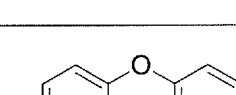
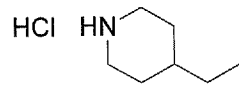
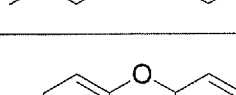
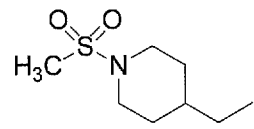
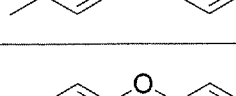
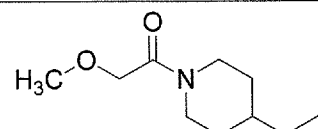
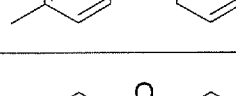
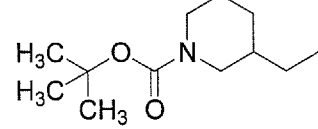
[0373]

[表1-10]

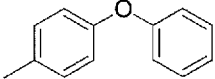
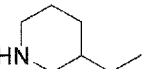
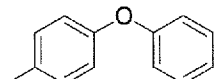
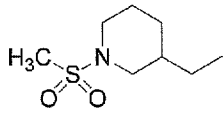
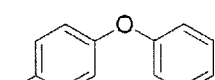
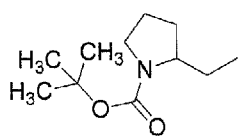
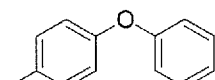
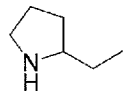
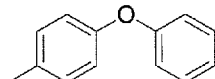
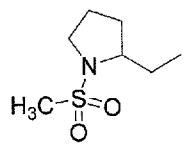
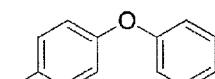
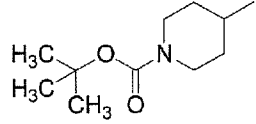
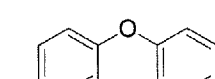
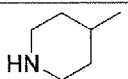
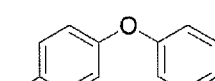
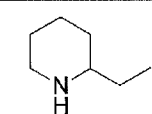
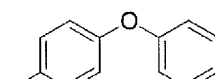
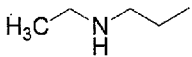
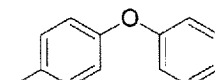
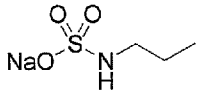
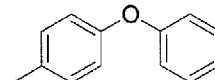
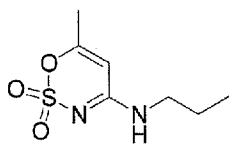
74		
75		
76		$\text{H}_2\text{N}-$
77		
78		
79		
80		
81		
82		

[0374]

[表1-11]

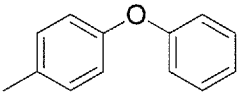
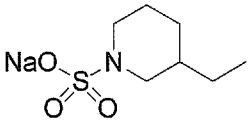
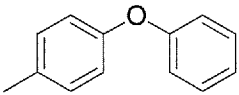
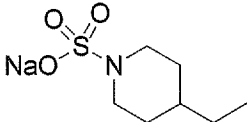
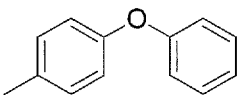
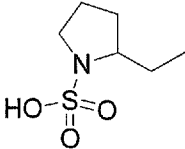
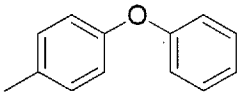
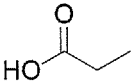
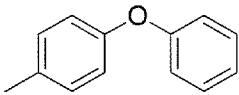
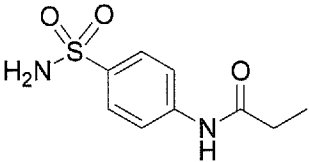
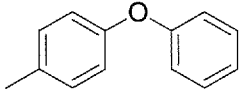
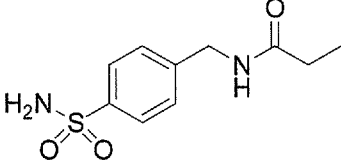
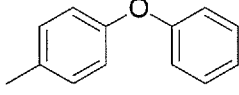
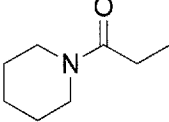
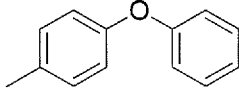
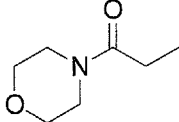
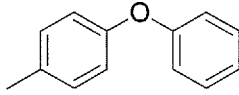
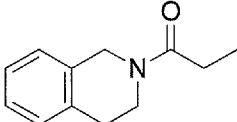
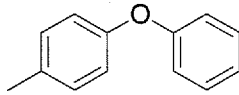
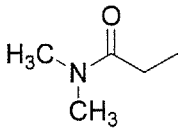
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		

[0375] [表1-12]

94		HCl HN 
95		
96		
97		HCl 
98		
99		
100		HCl HN 
101		HCl 
102		HCl 
103		
104		

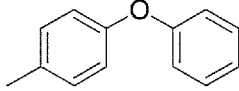
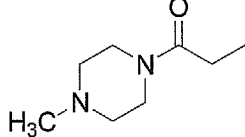
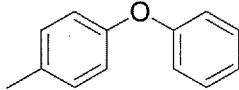
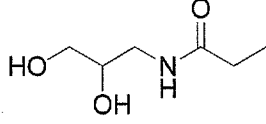
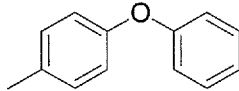
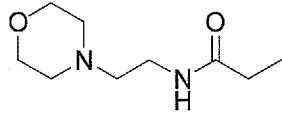
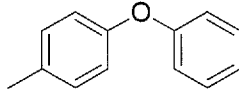
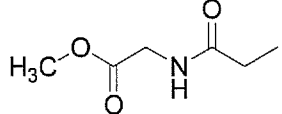
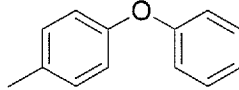
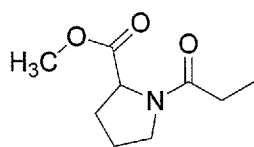
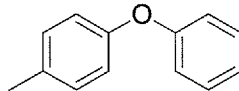
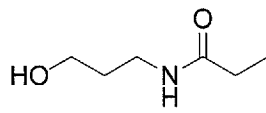
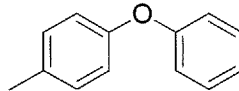
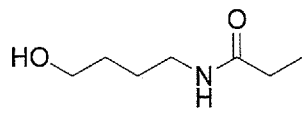
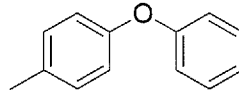
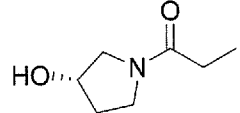
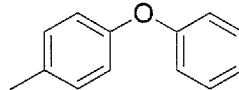
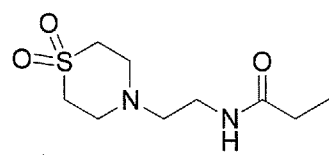
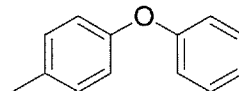
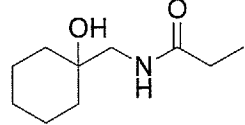
[0376]

[表1-13]

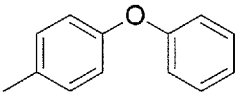
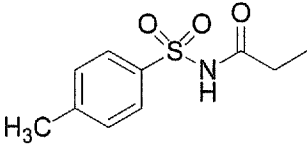
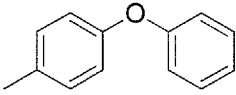
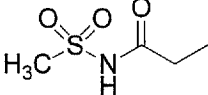
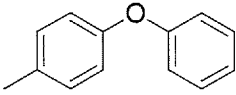
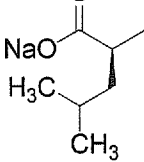
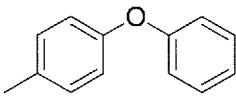
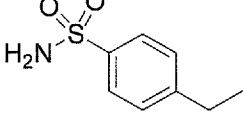
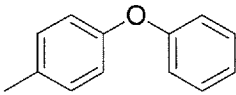
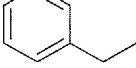
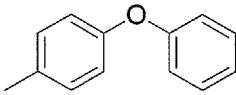
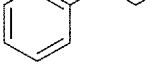
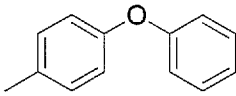
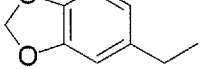
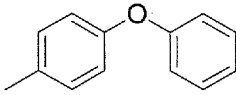
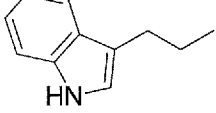
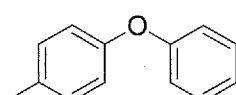
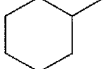
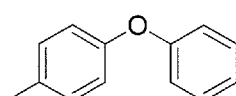
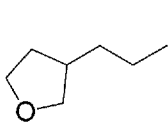
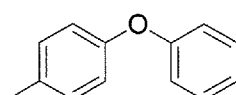
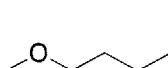
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		
112		
113		
114		

[0377]

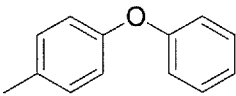
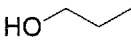
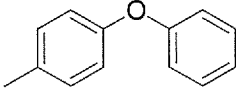
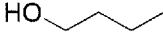
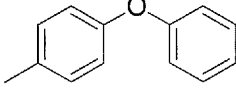
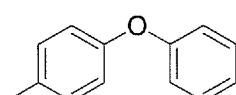
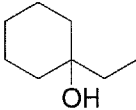
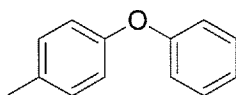
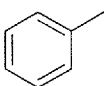
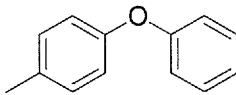
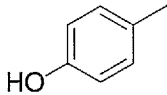
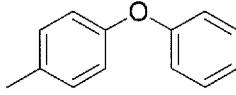
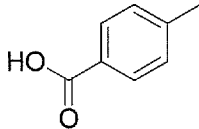
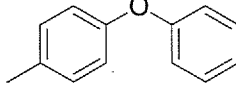
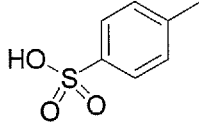
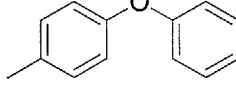
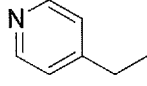
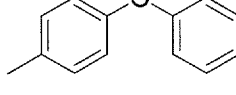
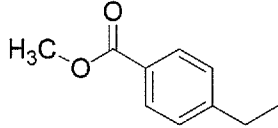
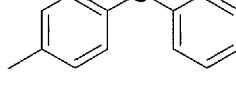
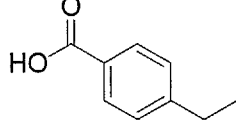
[表1-14]

115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		

[表1-15]

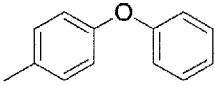
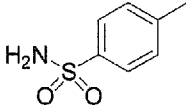
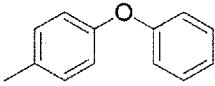
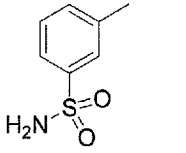
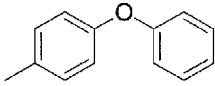
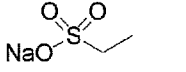
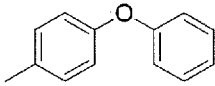
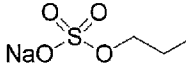
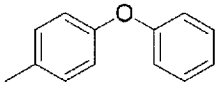
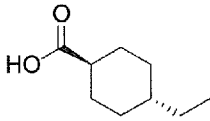
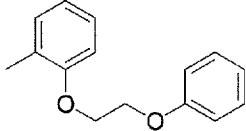
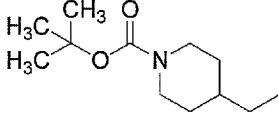
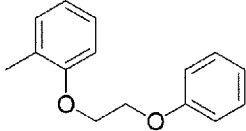
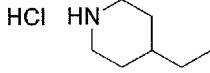
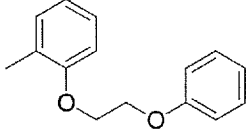
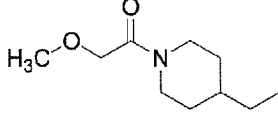
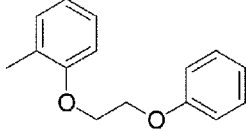
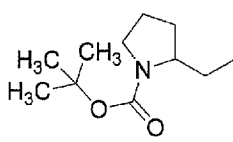
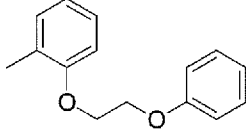
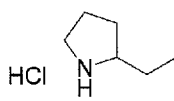
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		
135		

[0379] [表1-16]

136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		

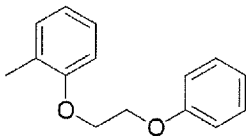
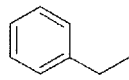
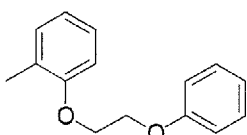
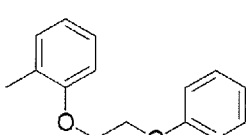
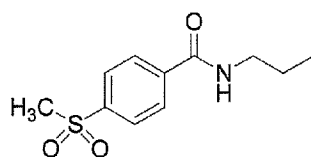
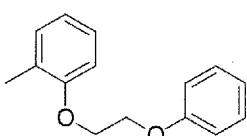
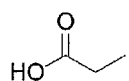
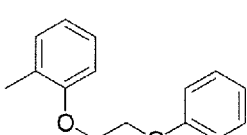
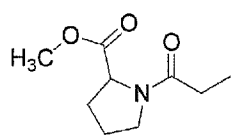
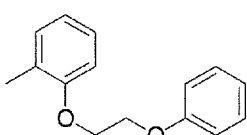
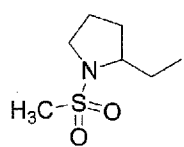
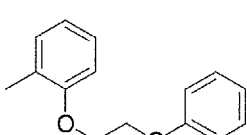
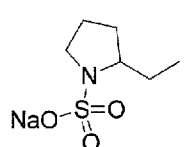
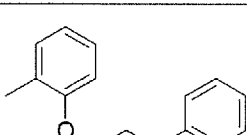
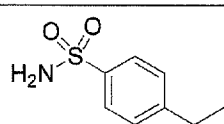
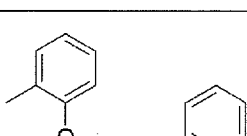
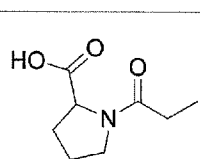
[0380]

[表1-17]

147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155		
156		

[0381]

[表1-18]

157		
158		HCl H ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₃
159		
160		
161		
162		
163		
164		
165		

[0382]

[表2-1]

Ex	Pre	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ (ppm)	MS(ESI+)
1	製造例 1 実施例 1	8.27-8.25 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 8.0Hz, 4H)	494
2	製造例 1 実施例 1	8.08 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 6.8, 3.2Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 3H), 7.66-7.64 (m, 2H)	446
3	実施例 2, 117	8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.89 (dd, J = 5.2, 2.8Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 9.6, 8.0Hz, 2H), 3.64-3.23 (m, 8H)	515
4	製造例 1 実施例 1	8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.2Hz, 2H)	432
5	製造例 1 実施例 1	8.04 (br, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.67 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H)	482
6	製造例 1 実施例 1	8.10-8.08 (m, 1H), 7.92-7.91 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 4H), 7.65 (d, J = 7.6Hz, 2H)	480
7	製造例 1 実施例 1	8.89 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 8.4, 6.4Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H)	492
8	製造例 1 実施例 1	8.74 (d, J = 6.0Hz, 2H), 8.07-8.04 (m, 2H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J = 4.4Hz, 3H), 7.86-7.84 (m, 3H), 7.75-7.73 (m, 2H)	479
9	製造例 1 実施例 1	8.12 (br, 1H), 7.97-7.90 (m, 4H), 7.82-7.78 (m, 6H), 7.52 (dd, J = 8.0, 7.2Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 9.2, 7.2Hz, 1H)	478
10	製造例 1 実施例 1	8.24 (d, J = 8.0Hz, 3H), 8.07 (s, 2H), 7.96 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.93 (dd, J = 5.6, 3.2Hz, 2H)	470

[0383]

[表2-2]

11	製造例 1 実施例 1	8.22 (br, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.93-7.93 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (d, J = 4.4Hz, 2H), 7.59 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.07 (d, J = 9.2Hz, 2H), 3.74 (d, J = 4.8Hz, 6H)	487
12	製造例 1 実施例 1	7.86-7.85 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 14.4, 7.6Hz, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H)	494
13	製造例 1 実施例 1	8.24-8.22 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.6Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4Hz, 1H)	494
14	製造例 1 実施例 1	7.88-7.86 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 5.6, 3.2Hz, 2H), 7.60 (d, J = 4.4Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.2Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)	474
15	製造例 1 実施例 1	8.23-8.22 (m, 1H), 8.07 (br, 1H), 7.07 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9.6Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.0Hz, 1H)	495
16	製造例 1 実施例 1	8.16 (br, 1H), 7.99 (br, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.70 (d, J = 4.4Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.2Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8Hz, 2H), 5.23 (s, 2H)	508
17	製造例 1 実施例 1	8.27 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 8.00 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 6.0, 3.2Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 4H)	452
18	製造例 1 実施例 1	8.12 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.21 (dd, J = 4.4, 2.4Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.2, 6.8Hz, 1H), 2.89 (t, J = 8.8Hz, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H)	430

[0384]

[表2-3]

19	製造例 1 実施例 1	8.04 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.74 (d, J = 4.4Hz, 2H), 7.70-7.66 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 3.6, 1.2Hz, 1H), 7.53 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 5.2, 3.6Hz, 1H)	490
20	製造例 1 実施例 1	8.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.81 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6, 3H)	452
21	製造例 1 実施例 1	8.10 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.88-7.87 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.46-7.38 (m, 2H), 4.06 (s, 2H)	490
22	製造例 1 実施例 1	7.96 (br, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.73 (br, 3H), 7.48 (d, J = 7.2Hz, 4H), 7.41 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 4H), 7.36 (d, J = 7.2Hz, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.18 (s, 4H)	614
23	製造例 1 実施例 1	8.55 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.8Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2Hz, 3H)	519
24	製造例 1 実施例 1	8.20-8.18 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.0Hz, 4H), 7.26-7.21 (m, 6H), 6.93 (d, J = 8.8Hz, 2H)	569
25	製造例 1 実施例 1	7.97 (br, 1H), 7.81 (d, J = 8.4Hz, 4H), 7.71-7.66 (m, 6H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.32 (d, J = 6.0Hz, 1H)	504
26	製造例 1 実施例 1	8.65 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 8.8, 8.8Hz, 2H), 7.91-7.87 (m, 2H), 7.71-7.71 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 4H), 7.37 (d, J = 4.0Hz, 1H)	513
27	製造例 1 実施例 1	8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.4Hz, 2H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.6Hz, 3H)	474

[0385]

[表2-4]

28	製造例 1 実施例 1	8.13 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 5.6, 3.2Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.31 (q, J = 7.6Hz, 2H), 1.56 (t, J = 7.2Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.2Hz, 4H), 0.87 (t, J = 6.8Hz, 5H)	424
29	製造例 1 実施例 1	8.20-8.19 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 3H), 7.57 (d, J = 17.6Hz, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 2.28 (t, J = 7.2Hz, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 0.94-0.86 (m, 7H)	422
30	製造例 1 実施例 1	8.06 (br, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6Hz, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H)	472
31	製造例 1 実施例 1	7.86-7.84 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 3H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 11.6, 0.4Hz, 1H), 7.32 (d, J = 14.8Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.96-6.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H)	458
32	製造例 1 実施例 1	8.24-8.19 (m, 1H), 8.06 (br, 1H), 7.91 (br, 2H), 7.68 (d, J = 15.6Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 1.58 (br, 2H), 1.40 (br, 4H), 0.94-0.86 (m, 5H)	498
33	製造例 1 実施例 1	7.96 (br, 1H), 7.82 (br, 2H), 7.74-7.71 (m, 4H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8Hz, 2H)	573
34	製造例 1 実施例 1	8.31 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.30 (d, J = 9.2Hz, 2H)	539
35	製造例 1 実施例 1	8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85-7.84 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)	508
36	製造例 1 実施例 1	8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.2Hz, 4H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d, J = 4.0Hz, 2H), 7.26 (s, 1H)	519

[0386]

[表2-5]

37	製造例 1 実施例 1	8.13 (br, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.8Hz, 2H), 3.78 (s, 3H)	524
38	製造例 1 実施例 1	8.10 (br, 1H), 7.92 (br, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.8Hz, 2H)	512
39	製造例 1 実施例 1	8.24-8.22 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H)	528
40	製造例 1, 7 実施例 1	8.25-8.23 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8Hz, 1H)	528
41	製造例 1, 7 実施例 1	8.26-8.24 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 1.2Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H)	528
42	製造例 1, 7 実施例 1	8.21-8.20 (m, 1H), 8.04-8.03 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 8.0Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H)	528
43	製造例 1, 7 実施例 1	8.26-8.24 (m, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.8, 2.4Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H)	562
44	製造例 1, 7 実施例 1	7.88-7.87 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.67-7.65 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.32-7.32 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.8Hz, 1H)	562

[0387]

[表2-6]

45	製造例 1, 7 実施例 1	8.27-8.25 (m, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 8.05 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 8.0Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.275-7.255 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H)	562
46	製造例 1, 7 実施例 1	7.90-7.87 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H)	562
47	製造例 1, 7 実施例 1	8.23-8.21 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 0.8Hz, 2H), 6.89 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.4, 3.2Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)	524
48	製造例 1, 7 実施例 1	8.23-8.21 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 7.54 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)	524
49	製造例 1 実施例 1	8.58 (s, 1H), 8.28 (br, 1H), 8.16 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.10 (br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (br, 2H), 7.48 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 2H), 7.31-7.22 (m, 4H)	495
50	製造例 1, 6 実施例 1	8.12 (d, J = 2.0hz, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.78 (br, 2H), 7.66 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8Hz, 1H)	572
51	製造例 1, 6 実施例 1	8.26-8.24 (m, 1H), 8.08-8.24 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 4H), 7.21 (dd, J = 4.8, 2.0Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 1.2Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 7.2, 6.4Hz, 1H), 4.42 (t, J = 3.2Hz, 2H), 4.36 (t, J = 2.8Hz, 2H)	538
52	製造例 1, 6 実施例 1	8.27-8.26 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.01-6.94 (m, 3H), 4.46 (dd, J = 6.4, 4.0Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 4.4, 2.0Hz, 2H)	538

[表2-7]

53	製造例 1, 6 実施例 1	8.26-8.24 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 8.0, 6.8Hz, 2H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.19 (dd, J = 8.8, 8.0Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 0.8Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 4.53 (t, J = 4.0Hz, 2H), 4.41 (t, J = 4.4Hz, 2H)	538
54	製造例 1, 6 実施例 1	8.05 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 2H), 7.04-7.03 (m, 2H), 4.50 (br, 2H), 4.38 (br, 2H)	556
55	製造例 1, 6 実施例 1	8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (br, 2H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.48 (t, J = 4.0Hz, 2H), 4.36 (br, 2H)	552
56	製造例 1, 6 実施例 1	8.21 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 4.59-4.54 (m, 4H)	583
57	製造例 1, 6 実施例 1	7.98 (s, 1H), 7.09-7.88 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 9.2, 8.0Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 1.2Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H)	552
58	製造例 1, 6 実施例 1	8.15 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 10.8, 6.0Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 11.6, 6.8Hz, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.2Hz, 2H)	566
59	製造例 1, 6 実施例 1	8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (m, 3H), 7.56 (br, 1H), 7.28 (br, 4H), 6.98-6.97 (m, 3H), 4.63 (br, 2H), 4.39 (br, 2H)	572
60	製造例 1, 6 実施例 1	8.29 (d, J = 11.6Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)	552

[表2-8]

61	製造例 1, 6 実施例 1	8.28-8.26 (m, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.05 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.36 (d, J = 4.0Hz, 2H), 3.81 (s, 3H)	568
62	製造例 1, 6 実施例 1	8.27 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.01-6.94 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.40 (s, 2H)	616
63	製造例 1, 6 実施例 1	8.30-8.28 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 4.43 (d, J = 2.4Hz, 2H), 4.29 (d, J = 2.4Hz, 2H)	572
64	製造例 1, 6 実施例 1	7.85-7.83 (m, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.47 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 4.44-4.32 (m, 4H)	572
65	製造例 1, 6 実施例 1	8.26 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 8.01 (br, 1H), 7.89-7.88 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 4.45 (d, J = 3.6Hz, 2H), 4.21 (d, J = 4.4Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)	567
66	製造例 1, 6 実施例 1	8.17-8.16 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01-8.00 (m, 1H), 7.89-7.88 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.02-7.00 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)	552
67	製造例 1, 6 実施例 1	8.18 (s, 2H), 8.00 (br, 1H), 7.89-7.89 (m, 3H), 7.64 (dd, J = 7.6, 0.8Hz, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 7.00 (d, J = 7.6Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.4Hz, 2H), 4.31 (t, J = 2.0Hz, 2H)	616

[0390]

[表2-9]

68	製造例 1, 6 実施例 1	8.28-8.26 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.11 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 3H), 7.56 (dd, J = 8.4, 8.4Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 12.0, 7.2Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (t, J = 3.2Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)	568
69	製造例 1, 6 実施例 1	8.15 (br, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 4.54 (br, 2H), 4.41 (br, 2H), 3.89 (s, 3H)	568
70	製造例 1, 6 実施例 1	8.26-8.24 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.41-7.21 (m, 5H), 6.99 (dd, J = 7.6, 1.2Hz, 2H), 6.93 (dd, 7.2, 7.2Hz, 1H), 4.49 (br, 2H), 4.39-4.38 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)	552
71	製造例 1, 6 実施例 1	8.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11-8.10 (m, 1H), 7.96-7.95 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 2H), 7.30-7.14 (m, 7H), 4.17 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.13 (t, J = 6.8Hz, 2H)	536
72	製造例 1 実施例 1	8.26-8.25 (m, 1H), 8.09-8.08 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.34-7.20 (m, 5H), 4.04 (s, 2H)	492
73	製造例 1, 7 実施例 1		520
74	製造例 1, 7 実施例 1	8.94 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 12.4, 8.4Hz, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 6H), 7.50 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 3H), 7.28 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.6Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0Hz, 1H)	544
75	製造例 1, 7 実施例 1	9.10 (br, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6Hz, 2H)	544
76	製造例 2	7.79 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 6.8, 5.6Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 4H), 5.31 (s, 3H)	329

[表2-10]

77	製造例 2 実施例 7 9	11.71 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 4H), 2.41 (s, 3H)	447
78	製造例 2 実施例 7 9	11.62 (s, 1), 7.96 (d, J = 7.2Hz, 3H), 7.75 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 6H), 3.86 (s, 3H)	463
79	製造例 2 実施例 7 9	12.16 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 18.4, 9.6Hz, 4H), 8.00 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 4H), 3.37 (s, 3H)	511
80	製造例 2 実施例 7 9	11.80 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.8, 6.8Hz, 4H), 3.85 (s, 3H)	463
81	製造例 2 実施例 7 9	11.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 4H), 2.56 (s, 3H)	479
82	製造例 2 実施例 7 9	12.49 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 3H), 7.27 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 6.0Hz, 5H)	523
83	製造例 2 実施例 7 9	12.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.28 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.4, 8.0Hz, 4H)	511
84	製造例 2 実施例 7 9	7.93 (dd, J = 6.0, 5.6Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0Hz, 3H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 4H), 4.09 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.11 (q, J = 6.4Hz, 2H)	497

[0392]

[表2-11]

85	製造例 4 実施例 1	7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 6.8Hz, 4H), 4.16 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.52 (t, J = 4.4Hz, 4H), 2.60 (t, J = 6.4Hz, 2H), 2.433 (s, 4H)	427
86	製造例 3 実施例 1	7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14-7.12 (m, 4H), 4.16 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.03-2.97 (m, 9H), 2.84-2.80 (m, 2H)	475
87	製造例 4 実施例 1	7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.32-7.25 (m, 6H), 7.12 (dd, J = 10.0, 8.0Hz, 4H), 4.94-4.87 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.94 (d, J = 11.6Hz, 2H), 2.01 (t, J = 17.6Hz, 2H), 1.62 (d, J = 9.6Hz, 2H)	487
88	製造例 4 実施例 1	10.88 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 4H), 4.42 (s, 2H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.75 (t, J = 11.6Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.6Hz, 2H), 3.48 (br, 2H), 3.17 (br, 2H)	427
89	製造例 3 実施例 1	7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.2, 6.4Hz, 4H), 3.95-3.89 (m, 4H), 3.17 (d, J = 5.2Hz, 1H), 2.67 (br, 1H), 2.07 (br, 1H), 1.57 (d, J = 10.8Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.13-1.10 (m, 2H)	511
90	実施例 8 9 脱 Boc 化	8.80 (s, 1H), 8.52 (d, J = 10.4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 6.4Hz, 4H), 3.97 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.24 (d, J = 12.4Hz, 2H), 2.81 (d, J = 11.2Hz, 2H), 2.19 (br, 1H), 1.76 (d, J = 12.4Hz, 2H), 1.46 (d, J = 10.4Hz, 2H)	411

[0393]

[表2-12]

91	実施例 9 0 , 7 9	7.81 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = J = 8.4, 6.4Hz, 4H), 3.98 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.53 (d, J = 12.0Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.67-2.64 (m, 2H), 2.03 (br, 1H), 1.71 (d, J = 11.2Hz, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H)	489
92	実施例 9 0 , 7 9	7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 6.4Hz, 4H), 4.28 (d, J = 13.2Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.95 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.74 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.62 (d, J = 12.0Hz, 2H), 1.22-1.19 (m, 1H), 1.10-1.07 (m, 1H)	483
93	製造例 4 実施例 1	7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 6.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 4.112-4.07 (m, 1H), 3.94 (d, J = 7.6Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 2.80 (t, J = 10.4Hz, 1H), 2.00 (br, 1H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.27 (br, 2H)	511
94	実施例 9 3 脱 Boc 化	8.88 (br, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 5.2Hz, 4H), 3.98-3.96 (m, 2H), 3.24 (d, J = 10.0Hz, 1H), 3.15 (d, J = 12.0Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.33 (br, 1H), 1.76 (t, J = 23.2Hz, 2H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H)	411
95	実施例 9 4 , 7 9	7.82 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 4H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.64 (t, J = 11.2Hz, 1H), 2.17 (br, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 1H)	489

[表2-13]

96	製造例 4 実施例 1	7.83 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 7.2Hz, 4H), 4.37 (br, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.20 (d, J = 8.0Hz, 2H), 1.90-1.88 (m, 3H), 1.74 (d, J = 9.2Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)	497
97	実施例 9 6 脱 Boc 化	7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.15-7.14 (m, 4H), 4.38-4.34 (m, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H)	397
98	実施例 9 7, 7 9	7.75 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 4H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 3.2Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.78-1.76 (m, 1H)	475
99	製造例 3 実施例 1	7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.2, 7.6Hz, 4H), 5.10 (t, J = 11.6Hz, 1H), 4.09-4.08 (m, 2H), 2.81 (br, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 1.67 (d, J = 9.6Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)	497
100	実施例 9 9 脱 Boc 化	7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.4, 8.4Hz, 4H), 5.21-5.15 (m, 1H), 3.40 (d, J = 12.8Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 13.2, 11.2Hz, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 1.89 (d, J = 13.2Hz, 2H)	397
101	製造例 3 実施例 1 脱 Boc 化	7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 4.0Hz, 4H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 14.8, 4.0Hz, 1H), 3.47 (br, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.82 (br, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.67-1.47 (m, 4H)	411

[0395]

[表2-14]

102	製造例 3 実施例 1	8.83 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 4.8Hz, 4H), 4.33 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.27 (t, J = 5.6Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 14.4, 7.2Hz, 2H), 1.18 (t, J = 7.2Hz, 3H)	532
103	製造例 3 実施例 1, 1 6 3	7.78 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.4, 9.2Hz, 4H), 4.45 (t, J = 6.8Hz, 1H), 4.14 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 14.0, 6.8Hz, 2H)	437
104	製造例 3 実施例 1	9.06 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 5.77 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 2.11 (s, 3H)	502
105	実施例 9 4, 1 6 3	7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.6, 9.2Hz, 4H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 3H), 1.61 (t, J = 13.6Hz, 2H), 1.36 (s, 1H), 0.97 (d, J = 10.4Hz, 1H)	491
106	実施例 9 0, 1 6 3	7.80 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 8.0Hz, 4H), 3.96-3.95 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 2H)	491
107	実施例 9 7, 1 6 3	7.79 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 6.8Hz, 4H), 4.41-4.39 (m, 2H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.45 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 1H)	477
108	製造例 5	7.76 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 8.4Hz, 4H), 4.30 (s, 2H)	372

[0396]

[表2-15]

109	製造例 5 実施例 117		526
110	製造例 5 実施例 117	8.91 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.32 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.2Hz, 2H), 1.23 (s, 1H)	540
111	製造例 5 実施例 117	7.85 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 4.93 (s, 2H), 3.51 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.2Hz, 2H), 1.598 (br, 4H), 1.437 (br, 2H)	439
112	製造例 5 実施例 117	7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 8.4Hz, 4H), 4.97 (s, 2H), 3.65 (d, J = 4.8Hz, 2H), 3.61-3.56 (m, 4H), 3.45-3.44 (m, 2H)	441
113	製造例 5 実施例 117	7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.28-7.19 (m, 5H), 7.16 (dd, J = 8.8, 8.0Hz, 4H), 5.06 (d, J = 5.2Hz, 2H), 4.83 (s, 1H) 4.61 (s, 1H), 3.83 (t, J = 6.0Hz, 1H), 3.67 (t, J = 6.0Hz, 1H), 2.96 (t, J = 6.0Hz, 1H), 2.80 (t, J = 6.0Hz, 1H)	487
114	製造例 5 実施例 117	7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 8.0Hz, 4H), 4.93 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.85 (s, 3H)	339
115	製造例 5 実施例 117	7.67 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.2, 7.6Hz, 4H), 4.95 (s, 2H), 3.56 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.44 (t, J = 4.8Hz, 2H), 2.38 (t, J = 4.4Hz, 2H), 2.27 (t, J = 4.4Hz, 2H), 2.21 (s, 3H)	454

[0397]

[表2-16]

116	製造例 5 実施例 117	8.29 (dd, J = 5.6, 5.6Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 4H), 4.79 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.51 (t, J = 5.6Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 11.6, 5.2Hz, 1H), 3.31-3.23 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 1H)	445
117	製造例 5 実施例 117	8.23 (t, J = 5.2Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.23 (dd, J = 5.2, 5.2Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 4H), 4.64 (s, 2H), 3.56 (t, J = 4.4Hz, 4H), 3.20 (q, J = 6.4Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.37-2.32 (m, 6H)	484
118	製造例 5 実施例 117	8.78 (dd, J = 6.0, 5.6Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 7.2Hz, 4H), 4.72 (s, 2H), 3.90 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.64 (s, 3H)	443
119	製造例 5 実施例 117	7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 8.0Hz, 4H), 4.91 (d, J = 3.2Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 8.8, 4.0Hz, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.43-3.41 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 1H)	483
120	製造例 5 実施例 117	8.25 (dd, J = 5.6, 5.2Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.0, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 4H), 4.63 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.2Hz, 1H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H)	429
121	製造例 5 実施例 117	8.25 (dd, J = 5.6, 5.6Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.2Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 4H), 4.63 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2Hz, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 1.42 (t, J = 3.6Hz, 4H)	443

[0398]

[表2-17]

122	製造例 5 実施例 117	7.86 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 8.4Hz, 4H), 5.12-4.99 (m, 1H), 4.88-4.80 (m, 2H), 4.39, 4.27 (s, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 1H), 2.01-1.77 (m, 2H)	441
123	製造例 5 実施例 117	8.31 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.6, 5.6Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 8.0Hz, 4H), 4.66 (s, 2H), 3.19 (dd, J = 12.0, 6.0Hz, 2H), 3.08-3.05 (m, 4H), 2.92-2.89 (m, 5H), 2.54 (t, J = 6.4Hz, 2H)	532
124	製造例 5 実施例 117	8.15 (dd, J = 6.0, 5.6Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 8.0Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.8, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 4.71 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.06 (d, J = 6.0Hz, 2H), 1.54-1.17 (m, 11H)	483
125	製造例 5 実施例 117	12.70 (br, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)	525
126	製造例 5 実施例 117	12.34 (br, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.4, 8.0Hz, 4H), 4.80 (s, 2H), 3.24 (s, 3H)	449
127	製造例 4 実施例 1	7.65 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 2H), 0.89-0.82 (m, 6H)	428
128	製造例 3 実施例 1	7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 4H), 7.34 (s, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 5.2Hz, 4H), 5.31 (s, 2H)	483
129	製造例 4 実施例 1	7.85 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 6H), 7.13 (dd, J = 8.4, 6.4Hz, 4H), 5.25 (s, 2H)	404

[表2-18]

130	製造例 4 実施例 1	7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 6H), 7.13 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 4H), 4.24 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.6Hz, 2H)	418
131	製造例 4 実施例 1	7.84 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 8.0Hz, 4H), 6.92 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.14 (s, 2H) 7.16-7.12 (m, 4H), 6.92 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.14 (s, 2H)	448
132	製造例 4 実施例 1		457
133	製造例 4 実施例 1	7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 4H), 4.90 (t, J = 7.6Hz, 1H), 2.32 (d, J = 12.0Hz, 2H), 1.84 (d, J = 13.6Hz, 2H), 1.70-1.64 (m, 3H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H)	396
134	製造例 4 実施例 1	7.82 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 11.2, 4.8Hz, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H)	398
135	製造例 4 実施例 1	7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 4.10 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 2H)	386
136	製造例 3 実施例 1	7.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 8.0Hz, 4H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.14 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.0Hz, 2H)	358

[0400]

[表2-19]

137	製造例 3 実施例 1	7.80 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 4.04 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4Hz, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H)	386
138	製造例 3 実施例 1	7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 4.58 (t, J = 5.2Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.6Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 11.2, 6.0Hz, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H)	372
139	製造例 3 実施例 1	7.77 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 6.0Hz, 4H), 4.34 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.54-1.06 (m, 10H)	426
140	製造例 4 実施例 1	7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.57-7.46 (m, 6H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.4, 6.4Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 3H)	390
141	製造例 3 実施例 1	7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 6H), 6.89 (d, J = 8.8Hz, 2H)	406
142	製造例 4 実施例 1	13.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 4H)	434
143	製造例 4 実施例 1	7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.6, 8.4Hz, 4H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 6.4Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 4H)	470
144	製造例 4 実施例 1	8.52 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.29-7.27 (m, 3H), 7.16-7.13 (m, 4H), 5.27 (s, 2H)	462
145	製造例 4 実施例 1	7.93 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.26 (dd, J = 7.6, 6.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 5.6Hz, 4H), 5.32 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)	

[表2-20]

146	製造例 4 実施例 1	7.91 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 6.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.6, 6.0Hz, 4H), 5.31 (s, 2H)	448
147	製造例 4 実施例 1	8.00 (d, J = 4.8Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.2Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 4H)	469
148	製造例 4 実施例 1	7.98 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 1.6, 1.6Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 4H)	469
149	製造例 4 実施例 1	7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8, 4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 10.8, 8.8Hz, 4H), 4.88 (s, 2H)	408
150	製造例 4 実施例 1	7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.6, 7.6Hz, 4H), 4.23 (t, J = 6.4Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.4Hz, 2H)	438
151	製造例 4 実施例 1	7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.4, 7.6Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 4H), 3.90 (d, J = 7.2Hz, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H)	454
152	製造例 4, 6 実施例 1	8.01 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 6.8Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 4.49 (t, J = 2.4Hz, 2H), 4.38 (t, J = 2.4Hz, 2H), 3.93-3.91 (m, 4H), 2.64 (br, 2H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.56-1.54 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.11-1.07 (m, 2H)	555

[0402]

[表2-21]

153	実施例 152, 脱 Boc 化	8.74 (br, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 7.2Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 4.49 (dd, J = 4.8, 3.2Hz, 2H), 4.38 (dd, J = 3.2, 1.2Hz, 2H), 3.94 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.22 (d, J = 12.8Hz, 2H), 2.79 (dd, J = 10.4, 2.4Hz, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.74 (d, J = 12.8Hz, 2H), 1.50-1.40 (m, 2H)	455
154	実施例 153, 79	8.02 (s, 1H), 7.54 (ddd, J = 2.6, 2.6, 2.4Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 4.4, 3.2Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 3H), 4.49 (dd, J = 4.8, 3.2Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 7.6, 5.2Hz, 2H), 4.29 (d, J = 12.4Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 22.8, 8.8Hz, 2H), 3.93 (d, J = 7.6Hz, 2H), 3.72 (d, J = 13.6Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (t, J = 12.4Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.59 (d, J = 12.8Hz, 2H), 1.207-1.06 (m, 3H)	527
155	製造例 4, 6 実施例 1	8.00 (d, J = 18.8Hz, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.43 (dd, J = 10.0, 8.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0, 3.6Hz, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.38-4.31 (m, 3H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.90 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.21-3.19 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 3H), 1.73 (d, J = 10.4Hz, 1H), 1.23 (s, 9H)	541
156	実施例 155, 脱 Boc 化	9.50 (s, 1H), 8 (br, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (ddd, J = 4.6, 4.6, 3.2Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.4, 3.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0, 7.6Hz, 3H), 7.17 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 3H), 5.00 (dd, J = 8.4, 3.2Hz, 2H), 4.41-4.28 (m, 4H), 3.28-3.25 (m, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.09-1.71 (m, 5H)	441
157	製造例 3, 6 実施例 1	8.05 (s, 1H), 7.54 (ddd, J = 15.6, 15.6, 1.6Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 8H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.81.6Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 7.6, 6.8Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H)	448

[0403]

[表2-22]

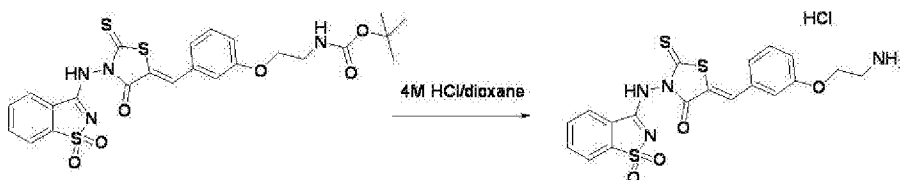
158	製造例 4, 6 実施例 1	8.02 (s, 3H), 7.54 (ddd, J = 16.0, 16.0, 1.6Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 1.2Hz, 2H), 6.96 (dd, J = 8.0, 7.2Hz, 1H), 4.49 (t, J = 2.4Hz, 2H), 4.38 (t, J = 2.4Hz, 2H), 4.27 (t, J = 2.0Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.0Hz, 2H)	401
159	実施例 158, 79	8.86 (t, J = 6.0Hz, 1H), 8.01-7.99 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.53 (ddd, J = 4.4, 4.4, 3.2Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.2, 1.2Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 3H), 4.48 (dd, J = 8.4, 3.6Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 7.6, 2.4Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 5.6, 4.8Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 8.0, 5.6Hz, 2H), 3.24 (s, 3H)	583
160	製造例 6 実施例 1	8.03 (s, 1H), 7.53 (ddd, J = 4.6, 4.6, 1.6Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.0, 7.2Hz, 3H), 7.16 (dd, 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 4.8, 0.8Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (t, J = 2.4Hz, 2H), 4.39-4.37 (m, 2H)	416
161	実施例 160, 117	8.05 (s, 1H), 7.55 (ddd, J = 15.6, 15.6, 2.4Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 2.4Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8, 0.8Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 7.2, 6.8Hz, 3H), 4.90-4.88 (m, 2H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 2H), 4.32-4.29 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.-3. (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.89-1.85 (m, 1H)	527
162	実施例 156, 79	8.00 (s, 1H), 7.53 (ddd, J = 15.6, 15.6, 1.6Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 0.8Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 4.49-4.48 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 3H), 1.76-1.74 (m, 1H)	519
163	実施例 156, 163		524

[表2-23]

164	製造例 3、6 実施例 1	8.06 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.55 (ddd, J = 15.6, 15.6, 1.6Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 3H), 7.34 (s, 2H), 7.28 (dd, J = 8.8, 7.6Hz, 3H), 7.17 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 0.8Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 7.2, 6.8Hz, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.51-4.49 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 2H)	527
165	実施例 160, 117	8.04 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 7.2Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 8.0Hz, 3H), 7.17 (dd, J = 7.6, 7.6Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 4H), 4.93-4.72 (m, 2H), 4.49 (br, 2H), 4.39-4.38 (m, 3H), 4.24-4.21 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.97 (t, J = 6.4Hz, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H)	513

[0405] 実施例 1 6 8

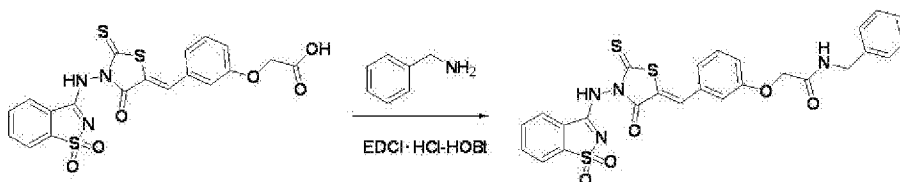
[0406] [化100]



[0407] 実施例 1 6 7 で得られた3-[(4-オキソ-5-(3-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノエチルオキシ)ベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-3-イル)アミノ]-1,2-ベンゾチアゾール 1,1-ジオキシド (220 mg)を4M 塩化水素-酢酸エチル溶液(10 ml)に溶解し、3時間室温で攪拌し、減圧下濃縮することにより、3-[(4-オキソ-5-(3-(2-アミノエチルオキシ)ベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-3-イル)アミノ]-1,2-ベンゾチアゾール 1,1-ジオキシド 塩酸塩 (167 mg)を得た。

[0408] 実施例 1 7 9

[0409] [化101]



[0410] 実施例 174 で得られた 3-[(4-オキソ-5-(3-(カルボキシメチルオキシ)ベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-3-イル)アミノ]-1,2-ベンゾチアゾール 1,1-ジオキシド (34 mg) とベンジルアミン (8 mg) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、氷冷下撹拌しながら 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (10 mg) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (14 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を氷水 (20 ml) に入れ、酢酸エチル (30 ml) で抽出し、0.5M 重炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、3-[(4-オキソ-5-(3-(ベンジルアミノカルボニルメチルオキシ)ベンジリデン)-2-チオキソチアゾリジン-3-イル)アミノ]-1,2-ベンゾチアゾール 1,1-ジオキシド (34 mg) を得た。

[0411] 実施例 1、117、79、163、168 および 179、並びに自体公知の方法の方法に準じて、それぞれ対応する原料を使用して、以下の化合物を製造した。なお、対応する原料は市販品を使用するか、あるいは自体公知の方法あるいは製造例 1～7 の方法に準じて製造した。化合物の構造式を表 3 に、物理化学的データを表 4 に示す。

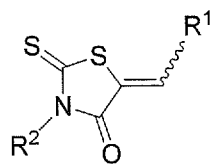
表中の R^1 は $-Y-A$ を、 R^2 は $-Z-B$ を意味する。

表中、以下の略号を用いる。Pre : 使用原料(製造例番号)と準ずる実施例番号、Ex : 実施例番号

[0412]

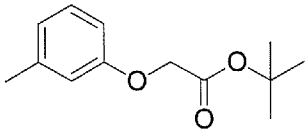
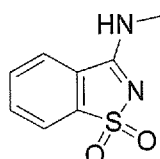
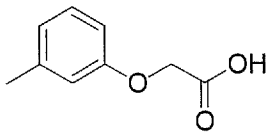
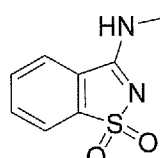
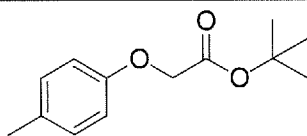
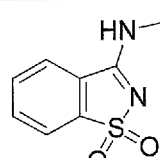
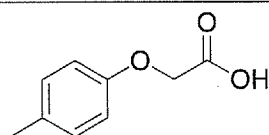
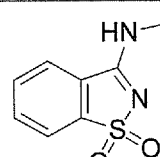
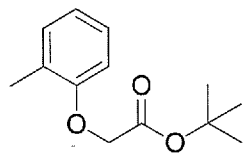
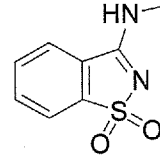
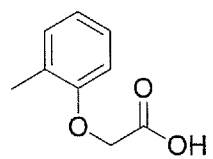
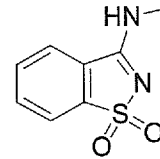
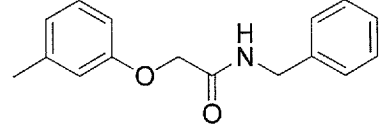
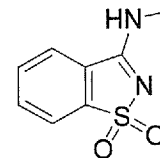
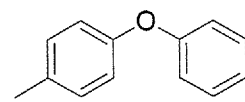
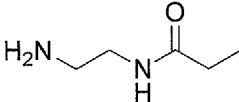
[表3-1]

実施例化合物一覧表



Ex	R ¹ —	R ² —
166		
167		
168	 HCl	
169		
170	 HCl	
171		
172	 HCl	

[0413] [表3-2]

173		
174		
175		
176		
177		
178		
179		
180		

[0414]

[表4-1]

Ex	Pre	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ (ppm)	MS(ESI+)
166	製造例 1 実施例 1	8.28-8.26 (m, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.78-7.75 (m, 3H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.27-7.21 (m, 1H) ppm.	428
167	製造例 1, 6 実施例 1	8.24 (dd, J =2.8, 2.4Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.53-7.49 (dd, J =8.0, 8.0Hz, 1H), 7.29 (d, 7.6Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (bs, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.39 (s, 9H) ppm.	561
168	実施例 167, 168	8.32 (bs, 1H), 8.12 (bs, 3H), 8.05 (dd, J =5.6, 2.8Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.55 (dd, J =8.0, 8.0Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.27 (d, J =4.8Hz, 2H), 3.28 (d, J =4.8Hz, 2H) ppm.	461
169	製造例 1, 6 実施例 1	8.27-8.26 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 3H), 7.71 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.16 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J =5.6, 5.2Hz, 1H), 4.09 (t, J =5.6Hz, 2H), 3.34 (t, J =5.6Hz, 2H), 1.39 (s, 9H) ppm.	561
170	実施例 169, 168	8.34-8.33 (m, 1H), 8.33 (bs, 3H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.74 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.21 (d, J =8.8Hz, 2H), 4.30 (t, J =4.8Hz, 2H), 3.26 (t, J =5.2Hz, 2H) ppm.	461
171	製造例 1, 6 実施例 1	8.28-8.26 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 3H), 4.18 (t, J =5.2Hz, 2H), 3.37 (t, J =5.2Hz, 2H), 1.37 (s, 9H) ppm.	561
172	実施例 171, 168	8.42 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (bs, 3H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.95-7.91 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 2H), 3.31 (bs, 2H) ppm.	461
173	製造例 1, 6 実施例 1	8.22 (dd, J =3.2, 2.4Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.51 (dd, J =8.0, 8.0Hz, 1H), 7.33 (d, J =7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J =2.0Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.12 (d, J =6.4Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 1.46 (s, 9H)	532

[表4-2]

		ppm.	
174	実施例 173, 168	8.26-8.24 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.52 (dd, J =8.0, 8.0Hz, 1H), 7.30 (dd, J =12.0, 7.6Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 4.79 (s, 2H) ppm.	476
175	製造例 1, 6 実施例 1	8.24-8.21 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.70 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J =8.8Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 1.44 (s, 9H) ppm.	532
176	実施例 175, 168	8.27-8.26 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.71 (d, J =8.8Hz, 2H), 7.15 (d, J =9.2Hz, 2H), 4.81 (s, 2H) ppm.	476
177	製造例 1, 6 実施例 1	8.24-8.22 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.19 (dd, J =7.6, 7.6Hz, 1H), 7.11 (d, J =8.4Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm.	532
178	実施例 177, 168	8.30-8.27 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 4.95 (s, 2H) ppm.	476
179	実施例 174, 179	8.75 (dd, J =6.0Hz, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.63 (dd, J =8.0, 8.0Hz, 1H), 7.42-7.17 (m, 8H), 4.68 (s, 2H), 4.37 (d, J =6.0Hz, 2H) ppm	565
180	製造例 5 実施例 117, 168	8.61 (bs, 1H), 7.95 (bs, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.85 (t, J =6.8Hz, 2H) ppm.	414

[0416] 製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0 m g
2) 微粉末セルロース	1 0 m g
3) 乳糖	1 9 m g
4) ステアリン酸マグネシウム	1 m g

計 6 0 m g

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0417] 製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 1 の化合物	30	g
2) 乳糖	50	g
3) トウモロコシデンプン	15	g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44	g
5) ステアリン酸マグネシウム	1	g
1000錠 計	140	g

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

[0418] 実験例 1 生化学的活性評価試験:in vitro binding assay

1) Rasの標的蛋白質であるRafとGST (グルタチオンS-トランスフェラーゼ)との融合蛋白質を、GST融合蛋白質発現用ベクター (pGEX-6P-1 vector (GE Healthcare))を用いて大腸菌で発現させた。発現したGST-Raf融合蛋白質を精製用アフィニティー担体 (glutathione Sepharose 4B: レジン (GE Healthcare))に固定した。

2) Ras放射性ラベル体

GST融合蛋白質切断用プロテアーゼ (PreScission protease (GE Healthcare))を用いてGSTタグを切断したRasに、GTPアナログの一つであるGTP γ [^{35}S] (Perkin Elmer)を付加し、Ras放射性ラベル体を作製した。

3) Ras-Raf結合阻害活性の測定

上記1)でレジンを固定したGST-Raf融合蛋白質と2)のRas放射性ラベル体を、10% DMSOに可溶化した種々の濃度の化合物存在下でインキュベートし、RasとRafとの結合反応を促した。反応液中のレジンを洗浄後、グルタチオンの添加によりGST-Raf融合蛋白質とRas放射性ラベル体との複合体を溶出した。溶出液の放射活性をシンチレーションカウンティングすることにより、RasとRafとの結合活性を測定し、各種化合物によるRas-Raf結合阻害活性を評

価した。本発明の代表実施例化合物の IC_{50} (μM)値を下記表5に示す。

[0419] [表5]

Ex	IC_{50} (μM)
1	70
6	400
7	200
12	50
13	100
16	100
53	160
55	100
56	90
167	360

[0420] 実験例2 細胞学的活性評価試験: cell-based assay

0.6% SeaPlaque^(R) agarose (Lonza, Rockland, Inc., ME, USA)を含む細胞培地の上に、H-Ras, N-Ras, H-Rasのいずれかの活性型変異を有する株化培養細胞と化合物とを混合した0.33% SeaPlaque^(R) agaroseを含む培地を重ねてまき、37℃で2週間培養した。化合物を含まない培養細胞株を含む培地を重ねまきしたサンプルにおいて出現した直径50 μm 以上のサイズのコロニーの数をコントロール群 (100%) とし、試験化合物の軟寒天中でのコロニー形成阻害率を算出することによってコロニー形成阻害活性 (足場非依存性細胞増殖阻害活性) を評価した。本発明化合物の IC_{50} (μM)値を下記表6に示す。

[0421]

[表6]

Ex	腫瘍細胞増殖抑制活性
1	(+++)
6	(+++)
7	(++)
12	(+++)
13	(+++)
16	(+++)
53	(++)
56	(+++)
79	(+++)
86	(+++)
90	(+++)
128	(+++)
164	(+++)
167	(++)
168	(++)
173	(++)
174	(++)
180	(++)

(+++): IC_{50} ($1 \mu M$ 未満)

(++) : IC_{50} ($1 \mu M$ 以上 $10 \mu M$ 以下)

(+) : IC_{50} ($10 \mu M$ 以上 $100 \mu M$ 以下)

[0422] 実験例 3 生物学的活性評価試験: in vivo assay

6～8週齢のヌードマウス（メス）の右側腹部の皮下に、活性型K-Rasを有する株化ヒト大腸癌細胞SW480の細胞懸濁液（約 2×10^6 細胞）を注射器にて接種・移植する。腫瘍が肉眼で確認できる大きさ（ $40 \sim 100 \text{ mm}^3$ ）に成長したのち、Cremophor EL:Ethanol:Water = 1:1:6の溶媒に可溶化した化合物（80 mg/Kg）を1日1回、週5日、経口投与し化合物投与群とする。コントロール群には溶媒のみ同様に投与する。化合物投与開始後、週2回、腫瘍体積の計測を両群について行う。3週間投与後の腫瘍体積をコントロール群（100%）と化合物投与群とで比較し、腫瘍増殖抑制率として算出することによって、化合物の

抗癌作用を評価した。本発明化合物を80 m g /Kg経口投与した場合の腫瘍増殖抑制率を下記表 7 に示す。

[0423] [表7]

実施例化合物	腫瘍増殖抑制率 (%)
1	88
6	85
7	85
12	86
13	70
16	69
56	62
90	62

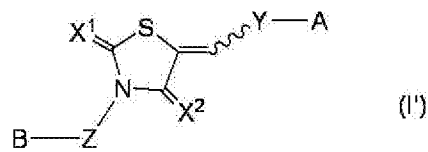
産業上の利用可能性

[0424] 本発明化合物は、Ras機能阻害作用を有するので、抗癌剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I') :

[化1]



[式中、

Aは、置換されていてもよい環状基または置換されていてもよい鎖状炭化水素基を示し；

Bは、水素原子、置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、またはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を示し；

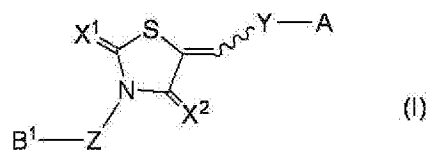
X¹およびX²は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を示し；

YおよびZは、それぞれ独立して、結合または原子数1～6のスペーサーを示す。]

で表される化合物またはその塩を含有するR a s 機能阻害剤。

[請求項2] 式 (I) :

[化2]

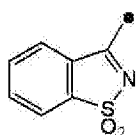


[式中、

Aは、置換されていてもよい環状基または置換されていてもよい鎖状炭化水素基を示し；

B¹は、置換されていてもよい

[化3]



(式中、●は結合部位を示す。)

で表される基を示し；

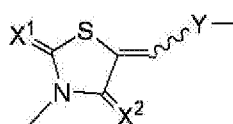
X^1 および X^2 は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を示し；

YおよびZは、それぞれ独立して、結合または原子数1～6のスペーサーを示す。]

で表される化合物またはその塩。

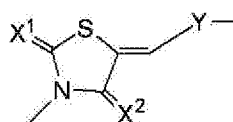
[請求項3]

[化4]



で表される部分構造が、

[化5]



で表される部分構造である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項4]

Aが、置換されていてもよい環状基である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項5]

Aが、置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項6]

Aが、置換されていてもよいフェニル基である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項7]

X^1 が、硫黄原子である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項8]

X^2 が、酸素原子である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項9]

Yが、結合である、請求項2記載の化合物またはその塩。

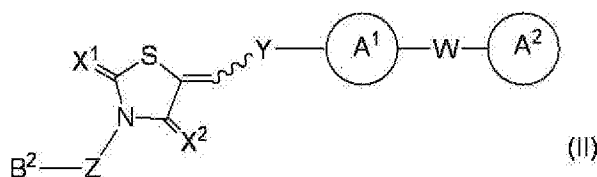
[請求項10]

Zが、 $-NH-$ である、請求項2記載の化合物またはその塩。

[請求項11]

式(11)：

[化6]



[式中、

環 A¹ および環 A² は、それぞれ独立して、置換されていてもよいベンゼン環を示し；

B² は、置換されていてもよい環状基または置換されていてもよいアミノ基を示し；

X¹ および X² は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子を示し；

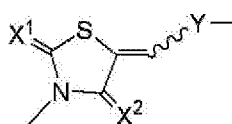
Y および Z は、それぞれ独立して、結合または原子数 1 ～ 6 のスペーサーを示し；

W は、酸素原子、硫黄原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、V¹ および V² は、それぞれ独立して、結合、酸素原子または硫黄原子を示し、m は 1 ～ 3 の整数を示す。）で表される基を示す。
。]

で表される化合物またはその塩。

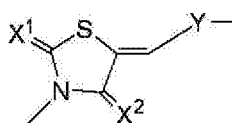
[請求項12]

[化7]



で表される部分構造が、

[化8]



で表される部分構造である、請求項 11 記載の化合物またはその塩。

[請求項13]

環 A¹ および環 A² が、共にベンゼン環である、請求項 11 記載の化合物またはその塩。

- [請求項14] Wが、酸素原子、または式： $-V^1-(CH_2)_m-V^2-$ （式中、 V^1 および V^2 が酸素原子であり、 m が1～3の整数である。）で表される基である、請求項11記載の化合物またはその塩。
- [請求項15] Wが、酸素原子または $-OCH_2CH_2O-$ である、請求項11記載の化合物またはその塩。
- [請求項16] B^2 が、置換されていてもよい5または6員の環状基、またはアミノ基（但し、このときZは結合を示す。）である、請求項11記載の化合物またはその塩。
- [請求項17] X^1 が、硫黄原子である、請求項11記載の化合物またはその塩。
- [請求項18] X^2 が、酸素原子である、請求項11記載の化合物またはその塩。
- [請求項19] Yが、結合である、請求項11記載の化合物またはその塩。
- [請求項20] Zが、結合または $-(CH_2)_{n^1}-V^3-(CH_2)_{n^2}-$ （式中、 V^3 が、結合、 $-CO-$ または $-CONH-$ であり、 n^1 および n^2 が、それぞれ独立して、0～2の整数である。）で表される基である、請求項11記載の化合物またはその塩。
- [請求項21] Zが、結合、 $-CONH-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ である、請求項11記載の化合物またはその塩。
- [請求項22] 請求項2～21のいずれかに記載の化合物またはその塩、並びに医薬上許容される担体を含有する医薬組成物。
- [請求項23] 請求項2～21のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する抗癌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D277/20, A61K31/4178, A61K31/426, A61K31/427, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/54, A61K31/541, A61P35/00, C07D277/36, C07D417/06, C07D417/12, C07D417/14, C07D419/06

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

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

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

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/091246 A1 (University of Southern California), 31 August 2006 (31.08.2006), entire text; particularly, table 5 & JP 2008-518964 A & US 2011/0034472 A1 & EP 1816913 A & CN 101090631 A	1
X	WO 2009/064486 A2 (MUSC Foundation for Research Development), 22 May 2009 (22.05.2009), entire text; particularly, tables 1, 2 & US 2011/0263664 A1 & EP 2217235 A	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May, 2012 (25.05.12)

Date of mailing of the international search report

05 June, 2012 (05.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061908

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/094009 A2 (Children's Hospital Medical Center), 19 August 2010 (19.08.2010), entire text; particularly, table 7 (Family: none)	1
X	STK064369, PubChem Compound, 2005.07.10, <u>URL: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1256335</u>	2-6, 8, 9, 22
A	WO 2003/018135 A1 (American Cyanamid Co.), 06 March 2003 (06.03.2003), entire text (Family: none)	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061908

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061908

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

With respect to unity of invention:

The technical feature common to the invention of claim 1, the invention of claims 2-10, the invention of claims 11-21 and the invention of claims 22 and 23 is use of a thioxothiazolidine derivative included in formula (I').

However, the above-said technical feature cannot be considered to be a special technical feature, since the technical feature does not make a contribution over the prior art in the light of the contents disclosed in the documents 1-3.

Further, there is no other same or corresponding special technical feature among these inventions.

Accordingly, the following four inventions are involved in claims.

(Invention 1) the invention of claim 1

[An Ras function inhibitor which contains a compound represented by formula (I')]

(Invention 2) the inventions of claims 2-10

[A compound represented by formula (I) or a salt thereof]

(Invention 3) the inventions of claims 11-21

[A compound represented by formula (II) or a salt thereof]

(Invention 4) the inventions of claims 22-23

[A pharmaceutical composition which contains a compound represented by formula (I) or formula (II) or a salt of the compound]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061908

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D277/20(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i,
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61K31/54(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
C07D277/36(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D419/06(2006.01)i

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D277/20, A61K31/4178, A61K31/426, A61K31/427, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4725, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/54, A61K31/541, A61P35/00, C07D277/36, C07D417/06, C07D417/12, C07D417/14, C07D419/06			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 2 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 2 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 2 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	WO 2006/091246 A1 (University of Southern California) 2006.08.31, 全文、特に表 5 & JP 2008-518964 A & US 2011/0034472 A1 & EP 1816913 A & CN 101090631 A	1	
X	WO 2009/064486 A2 (MUSC Foundation for Research Development) 2009.05.22, 全文、特に表 1、2 & US 2011/0263664 A1 & EP 2217235 A	1	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 2 5 . 0 5 . 2 0 1 2		国際調査報告の発送日 0 5 . 0 6 . 2 0 1 2	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官（権限のある職員） 川 寄 洋 祐 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 3 9	4 U 4 7 6 5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	W0 2010/094009 A2 (Children's Hospital Medical Center) 2010.08.19, 全文、特に表7 (ファミリーなし)	1
X	STK064369, PubChem Compound, 2005.07.10, <u>URL: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=1256335</u>	2-6, 8, 9, 22
A	W0 2003/018135 A1 (American Cyanamid Company) 2003.03.06, 全文 (ファミリーなし)	1-23

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
特別頁を参照のこと。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

○発明の単一性について。

請求項 1 に係る発明、請求項 2 ～ 1 0 に係る発明、請求項 1 1 ～ 2 1 に係る発明は、請求項 2 2 ～ 2 3 に係る発明は式 (I ') に包含されるチオキソチアゾリジン誘導体を用いるという共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、当該技術的特徴は、文献 1 ～ 3 の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。

また、これらの発明の間には、ほかに同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。そして、請求の範囲には以下に示す 4 の発明が含まれる。

(発明 1) 請求項 1 に係る発明

[式 (I ') で表される化合物を含有する R a s 機能阻害剤]。

(発明 2) 請求項 2 ～ 1 0 に係る発明

[式 (I) で表される化合物またはその塩]。

(発明 3) 請求項 1 1 ～ 2 1 に係る発明

[式 (I I) で表される化合物またはその塩]。

(発明 4) 請求項 2 2 ～ 2 3 に係る発明

[式 (I) あるいは、式 (I I) で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物]。

発明の属する分野の分類

C07D277/20(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i,
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i,
A61K31/4725(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61K31/54(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,
C07D277/36(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D419/06(2006.01)i