

(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 1 日(01.11.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/147762 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 417/04 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 491/048* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 491/056* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061030
- (22) 国際出願日: 2012 年 4 月 25 日(25.04.2012)
- (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 2011-098109 2011 年 4 月 26 日(26.04.2011) JP
特願 2011-127204 2011 年 6 月 7 日(07.06.2011) JP
特願 2011-280862 2011 年 12 月 22 日(22.12.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 多田 幸男 (TADA, Yukio) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 日下部 兼一 (KUSAKABE, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 只野

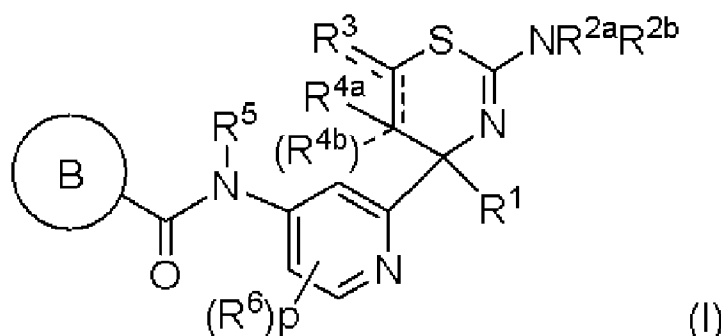
元太(TADANO, Genta) [JP/JP]; 〒0010021 北海道札幌市北区北 2 1 条西 1 1 丁目 シオノギ創薬イノベーションセンター内 Hokkaido (JP).

- (74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, 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), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, 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).

[続葉有]

(54) Title: PYRIDINE DERIVATIVE AND BACE-1 INHIBITOR CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: ピリジン誘導体およびそれを含有する B A C E 1 阻害剤



(57) Abstract: Provided is a compound which has amyloid β production inhibitory activity, especially a BACE-1 inhibitory effect and is useful as a therapeutic agent for diseases induced by the production, secretion or deposition of amyloid β protein. Examples of the compound include a compound represented by formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof. (In the formula, ring B represents a substituted or unsubstituted carbon ring or heterocyclic ring; R^1 represents a substituted or unsubstituted alkyl group or the like; each of R^{2a} and R^{2b} independently represents a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group or the like; each of R^3 , R^{4a} and R^{4b} independently represents a hydrogen atom, a halogen group, a substituted or unsubstituted alkyl group or the like; the broken line represents the presence or absence of a bond; R^5 represents a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group or the like; R^6 represents a halogen group, a hydroxy group, a substituted or unsubstituted alkyl group or the like; and p represents an integer of 0-3.)

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2012/147762 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

アミロイド β 産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療剤として有用な化合物、例えば式(I): (式中、環Bはそれぞれ置換もしくは非置換の炭素環または複素環であり、 R^1 は置換もしくは非置換のアルキル等であり、 R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル等であり、 R^3 、 R^{4a} および R^{4b} は各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル等であり、破線は結合の存在または不存在を示し、 R^5 は水素、置換もしくは非置換のアルキル等であり、 R^6 はハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル等であり、 p は0~3の整数である) で示される化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

明 細 書

発明の名称：

ピリジン誘導体およびそれを含有するBACE 1阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、アミロイド β 産生抑制作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー症患者の脳内には、アミロイド β タンパク質と呼ばれる約40個のアミノ酸からなるペプチドが神経細胞外に蓄積した不溶性の斑点（老人斑）が広範に認められる。この老人斑が神経細胞を死滅させることによりアルツハイマー症が発症すると考えられており、アルツハイマー症治療剤としてアミロイド β タンパク質の分解促進剤、アミロイド β ワクチン等が研究されている。

[0003] セクレターゼはアミロイド前駆体タンパク質（APP）と呼ばれるタンパク質を細胞内で切断しアミロイド β タンパク質を生成させる酵素である。アミロイド β タンパク質のN末端の生成をつかさどる酵素は β セクレターゼ（ β -site APP-cleaving enzyme 1、BACE 1）と呼ばれており、この酵素を阻害することによりアミロイド β タンパク質生成が抑制され、アルツハイマー症治療または予防剤になり得ると考えられる。

[0004] 特許文献1～13には本発明と構造が類似した化合物が記載されており、アルツハイマー症、アルツハイマー関連症状または糖尿病の治療剤となり得る旨が記載されているが、実質的に開示された化合物は、いずれも本発明化合物とは異なる構造を有するものである。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2007／049532号

特許文献2：国際公開第2008／133273号

特許文献3：国際公開第2008／133274号

特許文献4：国際公開第2009／151098号

特許文献5：国際公開第2010／047372号

特許文献6：国際公開第2011／058763号

特許文献7：国際公開第2010／128058号

特許文献8：国際公開第2009／134617号

特許文献9：国際公開第2011／029803号

特許文献10：国際公開第2011／071135号

特許文献11：国際公開第2011／070781号

特許文献12：国際公開第2011／154431号

特許文献13：国際公開第2011／044181号

特許文献14：国際公開第2011／071057号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

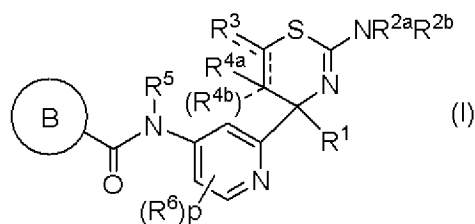
[0006] アミロイド β 産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明は、以下に関する。

(1) 式(I)：

[化1]



(式中、

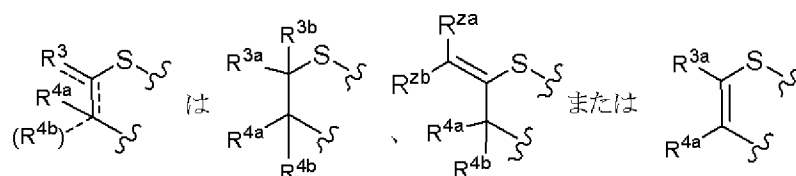
環Bは置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環であ

り、

R^1 は置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアシル、シアノ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換の炭素環式基または置換若しくは非置換の複素環式基であり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルであり、

[化2]



(式中、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} および R^{4b} は各々独立して、

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若

しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の炭素環式基、置換若しくは非置換の炭素環オキシ、置換若しくは非置換の炭素環チオ、置換若しくは非置換の炭素環アルキル、置換若しくは非置換の炭素環アルコキシ、置換若しくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の炭素環スルフィニル、置換若しくは非置換の炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の複素環式基、置換若しくは非置換の複素環オキシ、置換若しくは非置換の複素環チオ、置換若しくは非置換の複素環アルキル、置換若しくは非置換の複素環アルコキシ、置換若しくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換若しくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{za} および R^{zb} は、各々独立して、

水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換の炭素環式基、置換若しくは非置換の炭素環オキシ、置換若しくは非置換の炭素環チオ、置換若しくは非置換の炭素環アルキル、置換若しくは

非置換の炭素環アルコキシ、置換若しくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の複素環式基、置換若しくは非置換の複素環オキシ、置換若しくは非置換の複素環チオ、置換若しくは非置換の複素環アルキル、置換若しくは非置換の複素環アルコキシまたは置換若しくは非置換の複素環オキシカルボニルであるか、または R^{z^a} および R^{z^b} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい)

であり、

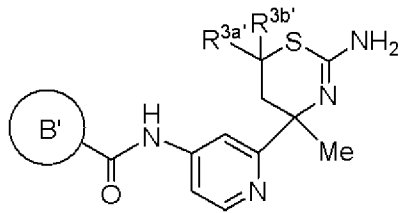
R^5 は水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアシルであり、

R^6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルスルホニルであり、

p は0～3の整数である。

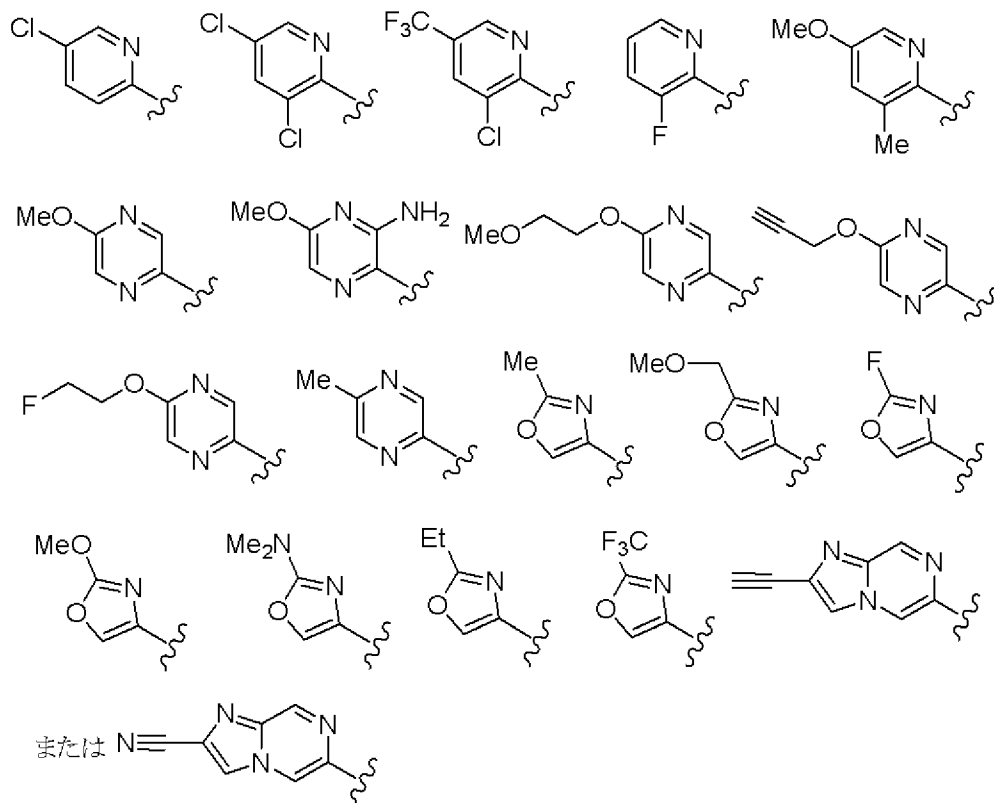
ただし、以下の化合物を除く。

[化3]



(式中、 $R^{3a'}$ および $R^{3b'}$ は共に水素であるか、または共にメチルであり、環 B' が

[化4]



であり、Meはメチルである)

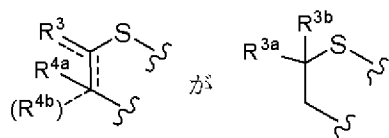
で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

(2) R^1 が炭素数1～3のハロゲノアルキルである、項目(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(3) R^1 が炭素数1～3の非置換アルキルである、項目(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(4)

[化5]



(式中、 R^{3a} および R^{3b} が各々独立して水素または置換若しくは非置換のアルキルである)

である、項目(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(5) R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方が置換若しくは非置換のアルキルである、項目(4)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(6) R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方がハロゲノアルキルである、項目(4)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(7) R^{3a} および R^{3b} が共に水素であるか、共にアルキルであり、環Bが以下のいずれかである、項目(4)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

1) ジハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノ、アミノおよびシクロアルキルから選択される少なくとも1の置換基を有し、さらに他の置換基で置換されていてもよいピリジン、

2) ハロゲン、ハロゲノアルキル、モノハロゲノメトキシ、モノハロゲノプロピルオキシ、ジハロゲノアルコキシ、トリハロゲノアルコキシ、エトキシエトキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノおよびアミノから選択される1以上の基で置換されていてもよいピラジン、または

3) 置換若しくは非置換のベンゼン。

(7') R^{3a} および R^{3b} が共に水素であるか、共にアルキルであり、環Bが以下のいずれかである、項目(4)記載の化合物またはその製薬上許容さ

れる塩。

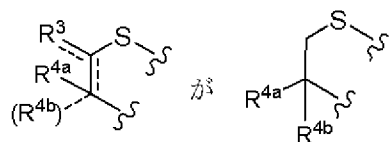
1) 置換基として、少なくとも1個のジハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノまたはアミノを有するピリジン、

2) ハロゲン、ハロゲノアルキル、モノハロゲノメトキシ、モノハロゲノプロピルオキシ、ジハロゲノアルコキシ、トリハロゲノアルコキシ、エトキシエトキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノおよびアミノから選択される1以上の基で置換されていてもよいピラジン、または

3) 置換若しくは非置換のベンゼン。

(8)

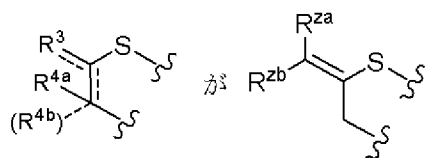
[化6]



(式中、 R^{4a} および R^{4b} は一方が水素であり、他方がハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルコキシであるか、または共にハロゲンである)
である、項目(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(9)

[化7]



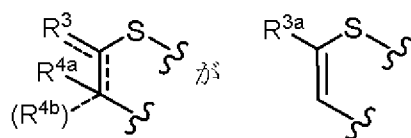
(式中、 R^{2a} および R^{2b} が、各々独立して水素、ハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルである)

である、項目(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許

容される塩。

(10)

[化8]



(式中、 R^{3a} は水素または置換若しくは非置換のアルキルである)

である、項目(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(11) 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール、置換若しくは非置換のベンゾチアゾール、置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン、置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジンまたは置換若しくは非置換のフロピリジンである、項目(1)～(6)および(8)～(10)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(11') 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール、置換若しくは非置換のベンゾチアゾール、置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン、置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジンまたは置換若しくは非置換のフロピリジンである、項目(1)～(6)および(8)～(10)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(11'') 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキ

サゾールまたは置換若しくは非置換のベンゼンである、項目（１）～（６）および（８）～（１０）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（１２）環Ｂが、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、シアノ、ニトロ、置換若しくは非置換のアミノおよび置換若しくは非置換の炭素環から選択される１以上の基で置換されていてもよい、項目（１）～（６）、（８）～（１１）、（１１'）および（１１''）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（１２'）環Ｂが、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、シアノ、ニトロおよび置換若しくは非置換のアミノから選択される１以上の基で置換されていてもよい、項目（１）～（６）、（８）～（１１）、（１１'）および（１１''）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（１３） R^{2a} および R^{2b} が共に水素である、項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）、（１１''）、（１２）および（１２'）いずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（１４）項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）、（１１''）、（１２）、（１２'）および（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

（１５）項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）

、(1 1' ')、(1 2)、(1 2')および(1 3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、BACE 1 阻害活性を有する医薬組成物。

[0008] (1 6) 項目(1)～(7)、(7')、(8)～(1 1)、(1 1')、(1 1' ')、(1 2)、(1 2')および(1 3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、BACE 1 活性を阻害する方法。

(1 7) BACE 1 活性を阻害するために使用する項目(1)～(7)、(7')、(8)～(1 1)、(1 1')、(1 1' ')、(1 2)、(1 2')および(1 3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(1 8) BACE 1 活性を阻害するための医薬を製造するための、項目(1)～(7)、(7')、(8)～(1 1)、(1 1')、(1 1' ')、(1 2)、(1 2')および(1 3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

(1 9) 項目(1)～(7)、(7')、(8)～(1 1)、(1 1')、(1 1' ')、(1 2)、(1 2')および(1 3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防方法。

(2 0) アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のための医薬を製造するための、項目(1)～(7)、(7')、(8)～(1 1)、(1 1')、(1 1' ')、(1 2)、(1 2')および(1 3)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

(2 1) アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のために使用する項目(1)～(7)、(7')、(8)～(1 1)、(1 1')、(1 1' ')、(1 2)、(1 2')およ

び（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（２２）項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）、（１１''）、（１２）、（１２'）および（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療または予防方法。

（２３）アルツハイマー症の治療または予防のための医薬を製造するための、項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）、（１１''）、（１２）、（１２'）および（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

（２４）アルツハイマー症の治療または予防のために使用する、項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）、（１１''）、（１２）、（１２'）および（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（２５）項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）、（１１''）、（１２）、（１２'）および（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を製造する方法、システム、装置、キット等。

（２６）項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）、（１１''）、（１２）、（１２'）および（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物を調製する方法、システム、装置、キット等。

（２７）項目（１）～（７）、（７'）、（８）～（１１）、（１１'）、（１１''）、（１２）、（１２'）および（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を使用する方法、システム、装置、キット等。

（２８）アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のための医薬である項目（１４）または（１５）記載の医薬組成物。

(29) アルツハイマー症の治療または予防のための医薬である項目(14) または(15) 記載の医薬組成物。

発明の効果

[0009] 本発明に係る化合物は、BACE1阻害活性を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患(アルツハイマー症等)等の治療剤および/または予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

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

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

「ハロゲノアルキル」、「ジハロゲノアルキル」、「ハロゲノアルコキシ」、「モノハロゲノメトキシ」、「モノハロゲノプロピルオキシ」、「ジハロゲノアルコキシ」、「トリハロゲノアルコキシ」および「ハロゲノアルキニル」のハロゲンも同様である。

[0011] 本明細書中、「アルキル」とは、炭素数1~15、例えば、炭素数1~10、例えば、炭素数1~6、例えば、炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニルおよび*n*-デシル等が挙げられる。

[0012] 「アルコキシ」、「ハロゲノアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「ハロゲノアルコキシ」、「シアノアルコキシ」、「ヒドロキシアルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「ハロゲノアルコキシカルボニル」、「アルキルアミノ」、「アミノアルキル」、「アルコキシアルコキシ」、「アルコキシアルケニル」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルキルカルバモイ

ル」、「ヒドロキシアルキルカルバモイル」、「アルコキシイミノ」、「アルキルチオ」、「シアノアルキルチオ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルスルホニルアルキルアミノ」、「アルキルスルホニルイミノ」、「アルキルスルフィニルアミノ」、「アルキルスルフィニルアルキルアミノ」、「アルキルスルフィニルイミノ」、「アルキルスルファモイル」、「アルキルスルフィニル」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環アルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールアルコキシカルボニル」、「アリールアルキルカルバモイル」、「複素環アルキル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコキシカルボニル」および「複素環アルキルカルバモイル」のアルキル部分も上記「アルキル」と同様である。

[0013] 「置換若しくは非置換のアルキル」は置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0014] ここで置換基群 α とは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシから選択される1以上の基で

置換されていてもよい) からなる群である。

[0015] 「置換若しくは非置換のアルコキシ」、「置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキルチオ」、「置換若しくは非置換のアルキルスルホニル」および「置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される 1 以上の基が挙げられる。

[0016] 「ハロゲノアルキル」の態様としては、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、モノクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、モノクロロエチル、ジクロロエチルおよびトリクロロエチル等が挙げられる。

「ジハロゲノアルキル」の態様としては、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロメチル、ジクロロエチルおよびジクロロプロピル等が挙げられる。

[0017] 「ハロゲノアルコキシ」の態様としては、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノクロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、モノフルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、モノクロロエトキシ、ジクロロエトキシおよびトリクロロエトキシ等が挙げられる。

「ジハロゲノアルコキシ」の態様としては、ジフルオロメトキシ、ジフルオロエトキシ、ジフルオロプロピルオキシ、ジクロロメトキシ、ジクロロエトキシおよびジクロロプロピルオキシ等が挙げられる。

「トリハロゲノアルコキシ」の態様としては、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリフルオロプロピルオキシ、トリクロロメトキシ、トリクロロエトキシおよびトリクロロプロピルオキシ等が挙げられる。

「モノハロゲノメトキシ」の態様としては、モノフルオロメトキシおよびモノクロロメトキシ等が挙げられる。

[0018] 「アルキリデン」とは、上記「アルキル」の 2 価の基を包含し、例えばメ

チリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデンおよびヘキシリデン等である。

[0019] 「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2～15、例えば、炭素数2～10、例えば、炭素数2～6、例えば、炭素数2～4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニルおよびペンタデセニル等を包含する。

[0020] 「アルケニルオキシ」、「アルケニルオキシカルボニル」、「アルコキシアルケニル」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルケニルチオ」、「アルケニルアミノ」、「アルケニルスルホニル」および「アルケニルスルフィニル」のアルケニル部分は上記「アルケニル」と同様である。

[0021] 「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2～10、例えば、炭素数2～8、例えば、炭素数3～6の直鎖または分枝状のアルキニルを包含する。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニルおよびデシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。

[0022] 「アルキニルオキシ」、「アルキニルオキシカルボニル」、「アルコキシアルキニルオキシ」、「アルキニルチオ」、「アルキニルスルフィニル」、「アルキニルスルホニル」および「アルキニルアミノ」のアルキニル部分は上記「アルキニル」と同様である。

「ハロゲノアルキニル」の態様としては、モノフルオロエチニル、ジフルオロエチニル、トリフルオロエチニル、モノクロロエチニル、ジクロロエチニル、トリフルオロエチニル、モノフルオロプロピニル、ジフルオロプロピニル、トリフルオロプロピニル、モノクロロプロピニル、ジクロロプロピニル、トリフルオロプロピニル、モノフルオロブチニル、ジフルオロブチニル

、トリフルオロブチニル、モノクロロブチニル、ジクロロブチニルおよびトリフルオロブチニル等が挙げられる。

[0023] 「置換若しくは非置換のアルケニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルチオ」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルキニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルチオ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル」および「置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0024] 「置換若しくは非置換のアミノ」、「置換若しくは非置換のカルバモイル」、「置換若しくは非置換のチオカルバモイル」および「置換若しくは非置換のスルファモイル」の置換基としては、アルキル、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、炭素環式基および複素環式基等から選択される1～2個の基が挙げられる。

[0025] 「アシル」とは、ホルミル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、ベンゾイル、シクロヘキサンカルボニル、ピリジンカルボニル、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ベンゾチアゾールカルボニル、ピラジンカルボニル、ピペリジンカルボニルおよびチオモルホリノ等が例示される。

[0026] 「アシルオキシ」および「アシルアミノ」のアシル部分も上記「アシル」と同様である。

[0027] 「置換若しくは非置換のアシル」および「置換若しくは非置換のアシルオキシ」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられ

る。また、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルの環部分は、アルキル、置換基群 α 、および置換基群 α から選択される1以上の基により置換されたアルキルから選択される1以上の基により置換されていてもよい。

[0028] 「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等包含する。

[0029] 「シクロアルキル」とは炭素数3～10、例えば、炭素数3～8、例えば、炭素数4～8の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

「シクロアルカン」とは炭素数3～10、例えば、炭素数3～8、例えば、炭素数4～8の炭素環であり、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナンおよびシクロデカン等を包含する。

[0030] 「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルチオ」、「シクロアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルスルファモイル」、「シクロアルキルスルホニル」、「シクロアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」および「シクロアルキルオキシカルボニル」のシクロアルキル部分も上記「シクロアルカン」と同様である。

[0031] 「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

「シクロアルケン」とは、上記シクロアルカンの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンおよびシクロヘキサジエン等が挙げられる。

[0032] 「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが挙げられる。

「芳香族炭素環」とは、ベンゼン、ナフタレン、アントラセンおよびフェナントレンを包含する。

[0033] 「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルカン」、「シクロアルケン」および「芳香族炭素環」から選択される2個以上の環が縮合した非芳香族基であり、少なくとも1個の環が「シクロアルカン」または「シクロアルケン」である。具体的にはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。

[0034] 「非芳香族炭素環」の炭素環部分は上記「シクロアルカン」、「シクロアルケン」、または「非芳香族縮合炭素環式基」の環部分と同様であり、より具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、インダン、インデン、テトラヒドロナフタレン、フルオレン等を包含する。

「炭素環」、「炭素環オキシ」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環チオ」、「炭素環アミノ」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環カルボニル」、「炭素環スルファモイル」、「炭素環スルホニル」、「炭素環カルバモイル」、「炭素環アルキルカルバモイル」、「炭素環オキシカルボニル」、「炭素環スルフィニル」の炭素環部分も「炭素環式基」と同様である。

[0035] 「アリールアルキル」、「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールアルコキシカルボニル」、「アリールチオ」、「アリールアミノ」、「アリールアルコキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールスルファモイル」、「アリールカルバモイル」および「アリールアルキルカルバモイル」のアリール部分も上記「アリール」と同様である。

[0036] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリルおよびチアジアゾリル等の5～6員のヘテロアリール；

ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ジオキサラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキサリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニルおよびチアジニル等の非芳香族複素環式基；

インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノピラゾリル、チエノピラジニル、フロピロリル、フロピリジル、チエノチエニル、イミダゾピリジル、イミダゾピラゾリル、ピラゾロピリジル、ピラゾロピラジニル、チアゾロピリジル、オキサゾ

ロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアニジル、ピリダゾロピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ジヒドロフロピリジル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニルおよびジヒドロジオキシノピリジル等の2環の縮合複素環式基；

カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリルおよびテトラヒドロカルバゾリル等の3環の縮合複素環式基等を包含する。

例えば、5～6員のヘテロアリールまたは非芳香族複素環式基である。

[0037] 「複素環」、「複素環アルキル」、「複素環オキシ」、「複素環チオ」、「複素環カルボニル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アミノ」、「複素環スルファモイル」、「複素環スルホニル」、「複素環カルバモイル」、「複素環オキシカルボニル」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコキシカルボニル」、「複素環アルキルカルバモイル」および「複素環スルフィニル」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。

「非芳香族複素環」の複素環部分は、上記「非芳香族複素環式基」の複素環部分と同様であり、より具体的にはジオキサン、チイラン、オキシラン、オキセタン、オキサチオラン、アゼチジン、チアン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン

およびテトラヒドロピリダジン等を包含する。

[0038] 上記「複素環式基」の結合手はいずれの環に位置していてもよい。

[0039] 「ヘテロアリアル」とは、上記「複素環式基」のうち、芳香族環式基であるものを包含する。

[0040] 環Bにおける「置換若しくは非置換の炭素環」、「置換若しくは非置換のベンゼン」、「置換若しくは非置換の複素環」、「置換若しくは非置換のピリジン」、「置換若しくは非置換のピリミジン」、「置換若しくは非置換のピラジン」、「置換若しくは非置換のオキサゾール」、「置換若しくは非置換のチアゾール」、「置換若しくは非置換のピラゾール」、「置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール」、「置換若しくは非置換のベンゾチアゾール」、「置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン」、「置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジン」および「置換若しくは非置換のフロピリジン」の置換基としては、

置換基群 α から選択される基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アミノ、シアノ、アルキルアミノおよび／またはアルキルチオ等）；

置換基群 α 、ヒドロキシイミノおよびアルコキシイミノから選択される1以上の基で置換されたアルキル（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシおよび／またはアルコキシカルボニル等）、若しくは非置換アルキル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアミノアルキル（ここで置換基としては例えば、アシル、アルキルおよび／またはアルコキシ等）；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニル（ここで置換基としては例えば、アルコキシカルボニル、ハロゲンおよび／またはハロゲンアルコキシカルボニル等）、若しくは非置換アルケニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニル（ここで置換基としては例えば、アルコキシカルボニル等）、若しくは非置換アルキニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、カルバモイル、アルキルカルバモイルおよび／またはヒドロキシアルキルカルバモイル等）；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコシアルコキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルオキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノおよび／またはアルキルアミノ等）、若しくは非置換アルケニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコシアルケニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルオキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲンおよび／またはヒドロキシ等）、若しくは非置換アルキニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコシアルキニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルチオ、若しくは非置換アルキルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルチオ、若しくは非置換アルケニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルチオ、若しくは非置換アルキニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルアミノ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルアミノ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルアミノ；

置換基群 α およびアルキリデンから選択される1以上の基で置換されたアミノオキシ、若しくは非置換アミノオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアシル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルカルバモイル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコシカルボニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルスルホニル、若しくは非置換アルキルスルホニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルスルフィニル、若しくは非置換アルキルスルフィニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルスルファモイル；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環式基（例えばシクロアルキル、アリール等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環式基；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アルキル（例えばシクロアルキルアルキル、アリールアルキル等）、若しくは非置換炭素環アルキル；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アルキル、若しくは非置換複素環アルキル；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環オキシ（例えばシクロアルキルオキシ、アリールオキシ等）、若しくは非置換炭素環オキシ（例えばシクロアルキルオキシ、アリールオキシ等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環オキシ、若しくは非置換複素環オキシ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アルコキシ（例えばシクロアルキルアルコキシ、アリールアルコキシ等）、若しくは非置換炭素環アルコキシ（例えばシクロアルキルアルコキシ、アリールアルコキシ等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換されが複素環アルコキシ、若しくは非置換複素環アルコキシ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以

上の基で置換された炭素環アルコキシカルボニル（例えばシクロアルキルアルコキシカルボニル、アリールアルコキシカルボニル等）、若しくは非置換炭素環アルコキシカルボニル（例えばシクロアルキルアルコキシカルボニル、アリールアルコキシカルボニル等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アルコキシカルボニル、若しくは非置換複素環アルコキシカルボニル；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環チオ（例えばシクロアルキルチオ、アリールチオ等）、若しくは非置換炭素環チオ（例えばシクロアルキルチオ、アリールチオ等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環チオ、若しくは非置換複素環チオ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アミノ（例えばシクロアルキルアミノ、アリールアミノ等）、若しくは非置換炭素環アミノ（例えばシクロアルキルアミノ、アリールアミノ等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アミノ、若しくは非置換複素環アミノ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アルキルアミノ（例えばシクロアルキルアルキルアミノ、アリールアルキルアミノ等）、若しくは非置換炭素環アルキルアミノ（例えばシクロアルキルアルキルアミノ、アリールアルキルアミノ等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アルキルアミノ、若しくは非置換複素環アルキルアミノ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環スルファモイル（例えばシクロアルキルスルファ

モイル、アリールスルファモイル等)、若しくは非置換炭素環スルファモイル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環スルファモイル、若しくは非置換複素環スルファモイル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環スルホニル(例えばシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル等)、若しくは非置換炭素環スルホニル(例えばシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル等);

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環スルホニル、若しくは非置換複素環スルホニル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環カルバモイル(例えばシクロアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル等)、若しくは非置換炭素環カルバモイル(例えばシクロアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル等);

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環カルバモイル、若しくは非置換複素環カルバモイル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アルキルカルバモイル(例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル)、若しくは非置換炭素環アルキルカルバモイル(例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル);

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アルキルカルバモイル、若しくは非置換複素環アルキルカルバモイル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環オキシカルボニル(例えばシクロアルキルオキシ

カルボニル、アリアルオキシカルボニル等)、若しくは非置換炭素環オキシカルボニル(例えばシクロアルキルオキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル等) ;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲンアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環オキシカルボニル、若しくは非置換複素環オキシカルボニル ;

ハロゲンで置換されたアルキレンジオキシ、若しくは非置換アルキレンジオキシ ;

オキソ ; および

アジド等が挙げられる。これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0041] 環Bにおける「置換若しくは非置換の炭素環」、「置換若しくは非置換のベンゼン」、「置換若しくは非置換の複素環」、「置換若しくは非置換のピリジン」、「置換若しくは非置換のピリミジン」、「置換若しくは非置換のピラジン」、「置換若しくは非置換のフラン」、「置換若しくは非置換のオキサゾール」、「置換若しくは非置換のチアゾール」、「置換若しくは非置換のピラゾール」、「置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール」、「置換若しくは非置換のベンゾチアゾール」、「置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン」、「置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジン」または「置換若しくは非置換のフロピリジン」の置換基としては、例えば、

ハロゲン ;

シアノ ;

ヒドロキシ ;

ニトロ ;

カルボキシ ;

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル ;

非置換アルキル ;

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニル ;

非置換アルケニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニル；

非置換アルキニル

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシ；

非置換アルコキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルオキシ；

非置換アルケニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルオキシ；

非置換アルキニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルチオ；

非置換アルキルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルチオ；

非置換アルケニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルチオ；

非置換アルキニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアミノ；

非置換アミノ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルアミノ；

非置換アルキルアミノ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたシクロアルキルアミノ；

非置換シクロアルキルアミノ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたカルバモイル；

非置換カルバモイル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルカルバモイル；

非置換アルキルカルバモイル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシカルボニル；

非置換アルコキシカルボニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキ

ルおよび置換基群 α から選択される1以上の基で置換された炭素環式基；および

非置換炭素環式基；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α から選択される1以上の基で置換された炭素環式基；および

非置換複素環式基

から選択される1以上の基が挙げられる。

より具体的には、例えばハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基が挙げられる。

[0042] 環Bにおいて、「ジハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノ、アミノおよびシクロアルキルから選択される少なくとも1の置換基を有し、さらに他の置換基で置換されていてもよいピリジン」とは、ジハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノ、アミノおよびシクロアルキルから選択される少なくとも1の置換基を有しており、かつ、上記「置換若しくは非置換のピリジン」において定義された置換基から選択される1以上を有していてもよいピリジンを包含する。

環Bにおいて、「ハロゲン、ハロゲノアルキル、モノハロゲノメトキシ、

モノハロゲノプロピルオキシ、ジハロゲノアルコキシ、トリハロゲノアルコキシ、エトキシエトキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノおよびアミノから選択される1以上の基で置換されていてもよいピラジン」とは、ハロゲン、ハロゲノアルキル、モノハロゲノメトキシ、モノハロゲノプロピルオキシ、ジハロゲノアルコキシ、トリハロゲノアルコキシ、エトキシエトキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノおよびアミノから選択される1以上の基のみで置換されていてもよいピラジンを包含する。

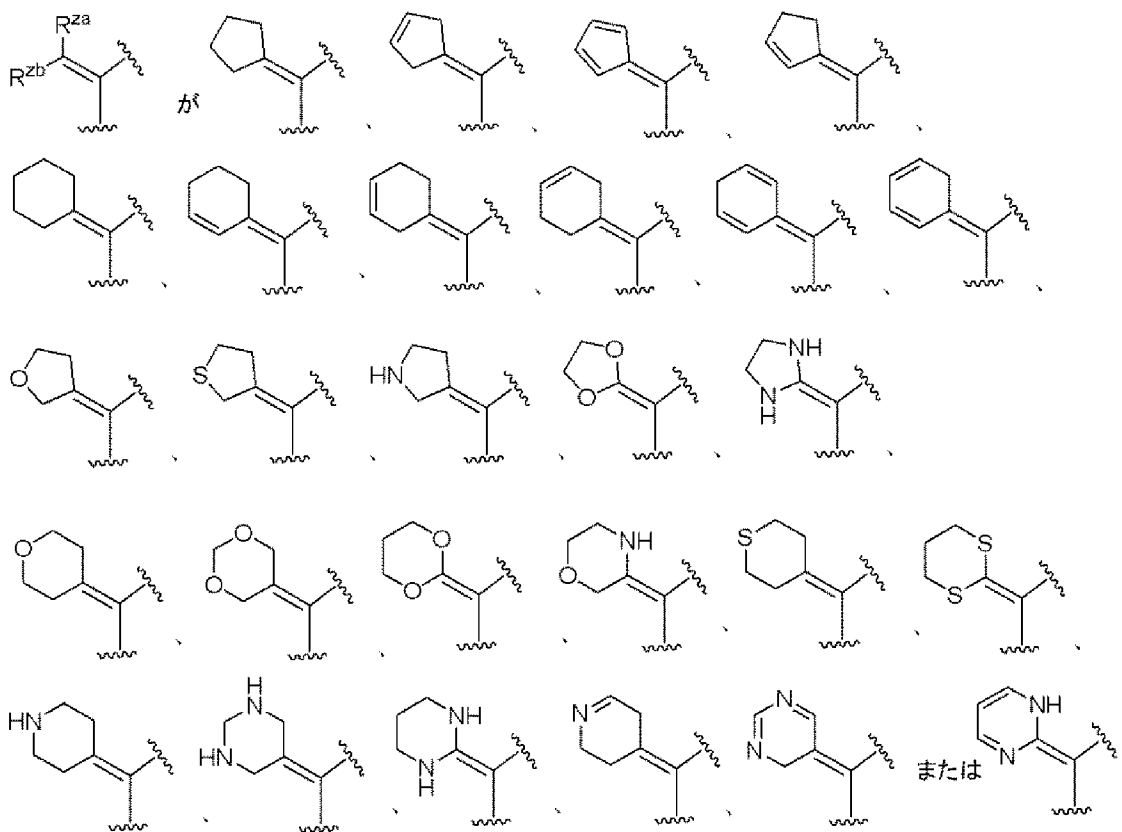
[0043] 上記の環B以外において「置換若しくは非置換の炭素環式基」、「置換若しくは非置換の炭素環チオ」、「置換若しくは非置換の炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の複素環式基」、「置換若しくは非置換の炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の炭素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の炭素環」、「置換若しくは非置換の炭素環アルキル」、「置換若しくは非置換の炭素環アルコキシ」、「置換若しくは非置換の複素環式基」、「置換若しくは非置換の複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の複素環チオ」、「置換若しくは非置換の複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の複素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の複素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の複素環」、「置換若しくは非置換の複素環アルキル」および「置換若しくは非置換の複素環アルコキシ」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0044] 「アルキレンジオキシ」のアルキレン部分は、炭素数1～10、例えば、炭素数1～6、例えば、炭素数1～3の直鎖状または分枝状の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはメチレンジオキシおよびジメチレンジオキシ等である。

[0045] 「 R^{z^a} および R^{z^b} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって置換若し

くは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成」する場合とは、例えば

[0046] [化9]

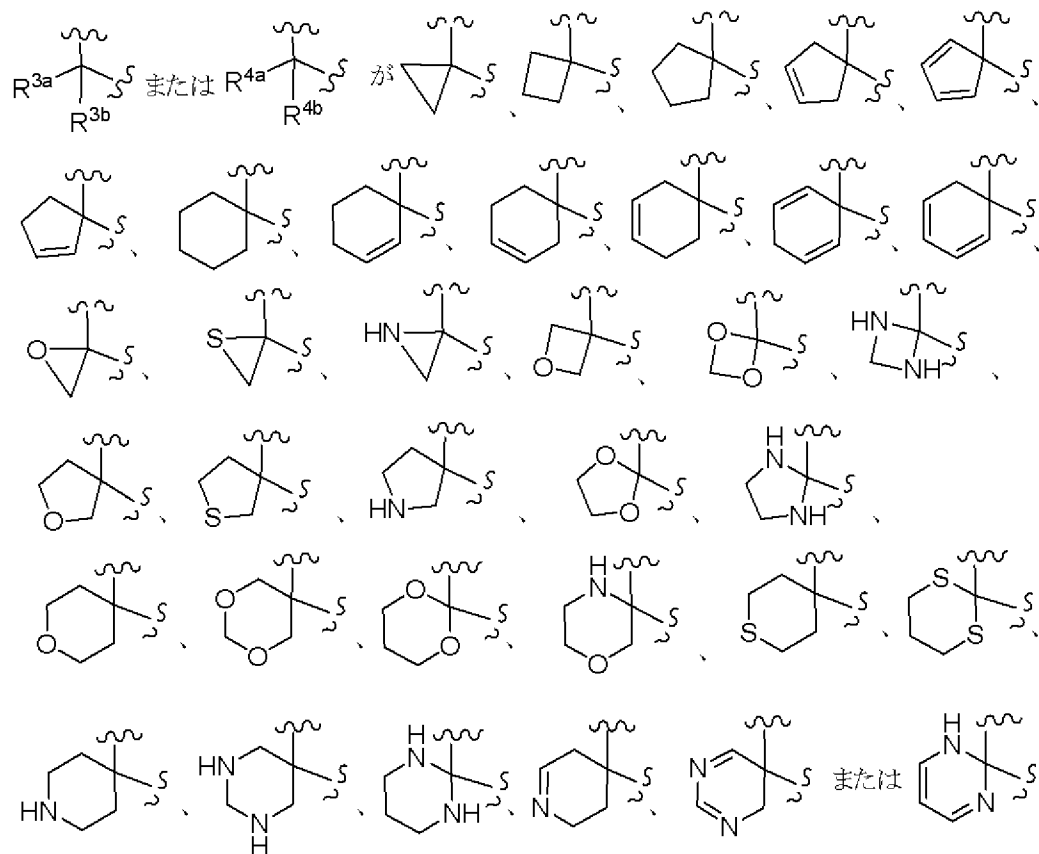


[0047] である場合等を包含する。これらは、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α から選択される1以上の基で任意の位置が置換されていてもよい。

[0048] 「 R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環を形成」する場合および「 R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環を形成」する場合とは、

[0049]

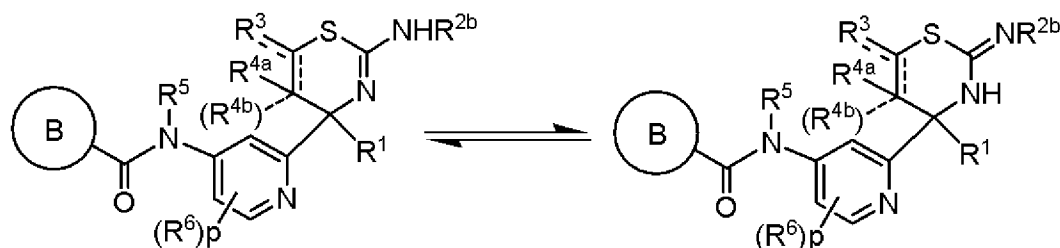
[化10]



[0050] である場合等を包含する。これらは、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α から選択される 1 以上の基で任意の位置が置換されていてもよい。

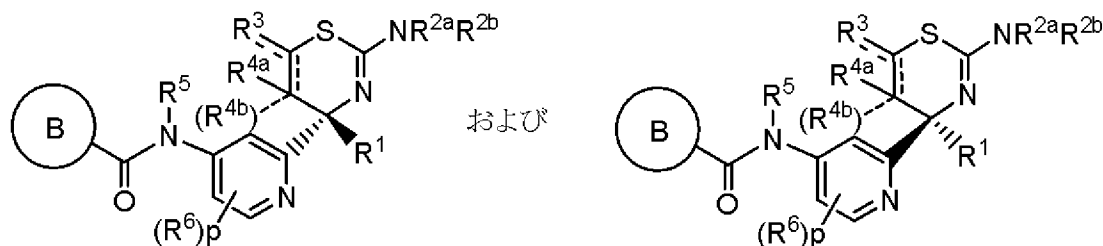
[0051] 式 (1) で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等）、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。例えば R^{2a} が水素である式 (1) で示される化合物は、以下のような互変異性体を包含する。

[0052] [化11]



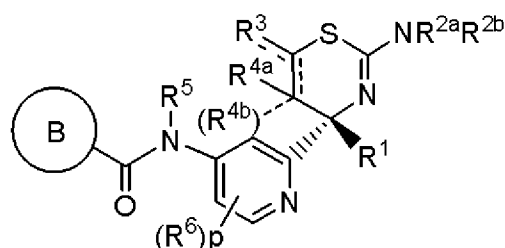
[0053] また、式（I）で示される化合物は、不斉炭素原子を有しており、以下のような光学異性体のいずれをも包含する。

[化12]



好ましくは

[化13]



である。

式（I）の化合物の光学異性体は、キラルクロマトグラフィー、または光学活性な酸若しくは塩基からのジアステレオマー塩の形成のような、既知の技術によって得ることができる。

[0054] 式（I）で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式（I）で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式（I）で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツ-

ルとして有用である。

式（１）で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（１）で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（１）で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式（１）で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *I s o t o p e s i n t h e P h y s i c a l a n d B i o m e d i c a l S c i e n c e s , V o l . 1 , L a b e l e d C o m p o u n d s (P a r t A) , C h a p t e r 6*（１９８７年）を参照にできる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素有する原料を用いることによって調製できる。

[0055] 式（１）で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式（１）で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

本発明の式（１）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式（１）で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式（１）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式（１）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

本発明の式（１）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります。本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解などを受けて式（１）で示される化合物に変換される化合物、胃酸などにより加水分解されて式（１）で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985* に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

式（１）で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックストアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば $\text{C}_1\text{H}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $t\text{-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 P

hCOO- 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO-}$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO-}$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO-}$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{-}$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3\text{-}$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{-}$ 、 $\text{CH}_2\text{FSO}_3\text{-}$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3\text{-}$ 、 $\text{p-CH}_3\text{-O-PhSO}_3\text{-}$ 、 $\text{PhSO}_3\text{-}$ 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3\text{-}$ が挙げられる。

[0056] 本発明に係る式(1)で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。また、抽出、精製等は、有機化学の実験で行う通常の実行を行えばよい。

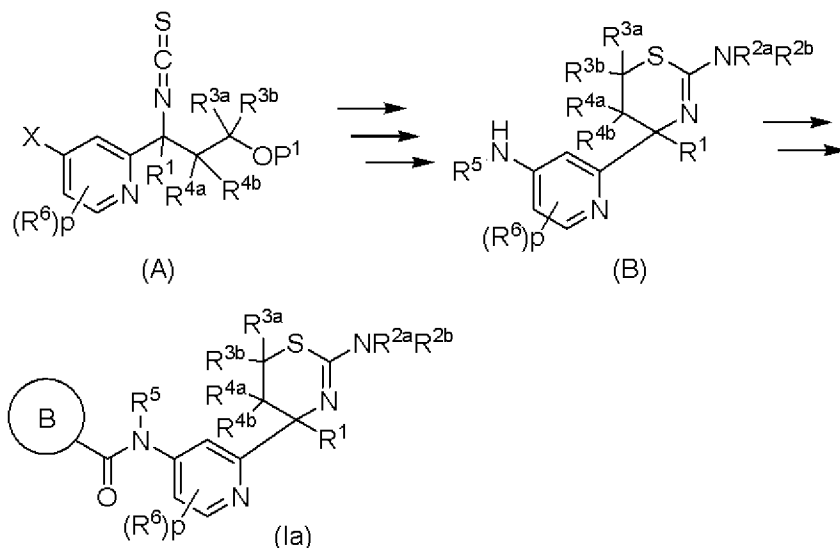
本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

下記の工程において、反応の障害となる置換基（例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボニル、カルボキシル等）を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene(John Wiley & Sons)（以下文献Aとする）等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去してもよい。また、下記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。反応時間、反応温度、溶媒、試薬、保護基等は全て単なる例示であり、反応に支障が無い限り、特に限定されない。

[0057] (一般合成法1)

一般合成法1は、公知の方法で合成できる式(A)で示される化合物より、式(1a)で示される化合物を合成する方法である。

[化14]



(式中、Xは脱離基であり、P¹はヒドロキシ保護基であり、その他の記号は前記と同義である)

式(A)で示される化合物から式(B)で示される化合物の合成は、特許文献3等に記載されている公知の方法に従うことにより実施できる。例えば、化合物(A)の酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、約−30度〜約50度、好ましくは約−10度〜約30度にて15〜30%アンモニア水またはtert-ブチルアミン等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬を加え、約−10度〜30度、好ましくは約0度〜約30度にて、約0.5時間〜72時間反応させる。得られた化合物のR^{2a}および／またはR^{2b}が水素である場合には、必要に応じ、常法により置換基R^{2a}および／またはR^{2b}を導入すればよい。得られた化合物のP¹の保護基を常法により脱保護し、水酸基を脱離基に変換することにより化合物(B)を得る。

脱離基としては、例えばハロゲン、トリフルオロメタンスルホンルなどが挙げられる。ヒドロキシ保護基としては、例えばtert-ブチル、トリフェニルメチル、ベンジル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、メトキシメチル、1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオ

ピラニル、ベンジルオキシメチル、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニル、アセチル等、公知のものを使用すればよい。

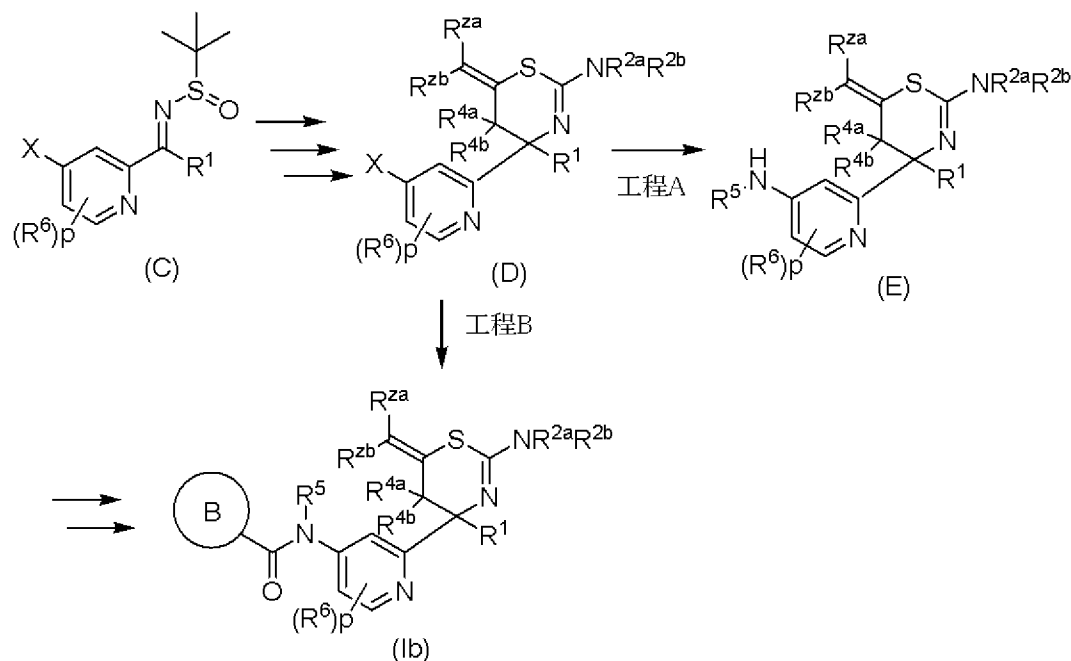
式(B)で示される化合物から式(1a)で示される化合物の合成も同様に、特許文献3等に記載されている方法に従うことにより実施できる。例えば、式(B)で示されるアミンと環B-CO₂Hまたは環B-COClで示されるカルボン酸、または酸クロライドを公知の条件下で反応させる。環B-CO₂Hで示されるカルボン酸との縮合反応の場合、縮合剤として好ましくは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)、及びジフェニルホスホリルクロライドなどが挙げられる。また反応促進のためにN,N-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)などの添加剤を添加してもよい。反応は、通常約-30℃～室温付近、好ましくは約0℃～室温付近で約0.1時間～約24時間、好ましくは約30分～約3時間行なう。

得られた式(1a)のR^{2a}および／またはR^{2b}がアミノ基の保護基である場合、例えば文献A等に記載の方法などを用いて適宜除去することもできる。

[0058] (一般合成法2)

一般合成法2は、式(C)に示される化合物から式(1b)で示される化合物を合成する方法である。

[化15]



(式中、各記号は前記と同義である。)

式 (C) で示される化合物から式 (D) で示される化合物の合成は、特許文献 4 等に記載されている方法に従うことにより実施できる。例えば、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基の存在下で、対応するアルキルケトン（例えば、3-メチル-2-ブタノン等）を反応させて得たエノラートに、公知の方法により調製できる化合物 (C) を加えて、約 -80°C ～約 30°C 、好ましくは約 -80°C ～約 0°C で、約0.1時間～約24時間、好ましくは、約0.1時間～約12時間反応させる。得られた化合物に塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等を加え、約 0°C ～約 60°C 、好ましくは約 0°C ～約 30°C で、約0.1時間～約24時間、好ましくは約0.5時間～約12時間反応させる。得られた化合物をジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソチオシアネート（例えば、ベンゾイルイソチオシアネート）を加え、約 -30°C ～約 70°C 、好ましくは約 -20°C ～約 50°C で、約0.

1時間～約12時間、好ましくは、約0.1時間～約6時間反応させ、続いて、溶媒留去後に濃硫酸、濃硝酸等を加え約-30度～約70度、好ましくは約-20度～約50度で、約1時間～約12時間、好ましくは、約1時間～約6時間反応させることにより化合物(D)を得ることができる。

[0059] 工程A:

本工程は、式(D)で示される化合物を、アミンとの求核付加反応、またはパラジウム触媒を用いたブッフヴァルト(Buchwald)アミノ化反応により式(E)で示される化合物を得る工程である。

求核付加反応によりアミノ基を導入する場合、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒中で、アンモニア水、または式 NH_2R^5 で示される化合物と反応させることにより実施できる。本反応は、公知の方法であり、上記の方法に限られることなく、各種文献の方法に従って実施できる。

ブッフヴァルト(Buchwald)アミノ化反応によりアミノ基を導入する場合、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等のパラジウム触媒存在下、ホスフィン配位子としてキサントホス(Xantphos)、塩基として炭酸セシウム等を用い、ジオキサン等の溶媒中、約0℃～約120℃、好ましくは約80～約90℃で、約0.1時間～約24時間、好ましくは約2時間～約4時間反応を行うことにより実施できる。本反応は、公知の方法であるので、上記の方法に限られることなく、各種文献(たとえばMetal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere (WILEY-VCH)に記載の方法)に従って合成することができる。

式(E)で示される化合物から式(Ib)に示される化合物の合成は、一般合成法1記載の方法、または特許文献3または4等に記載されている方法に従うことにより実施できる。

[0060] 工程B:

本工程は、式(D)で示される化合物から、パラジウム触媒を用いたブッフヴァルト(Buchwald)アミド化反応により式(Ib)で示される化合物を得る工程である。本反応は、上記に記載の工程Aのブッフヴァルト

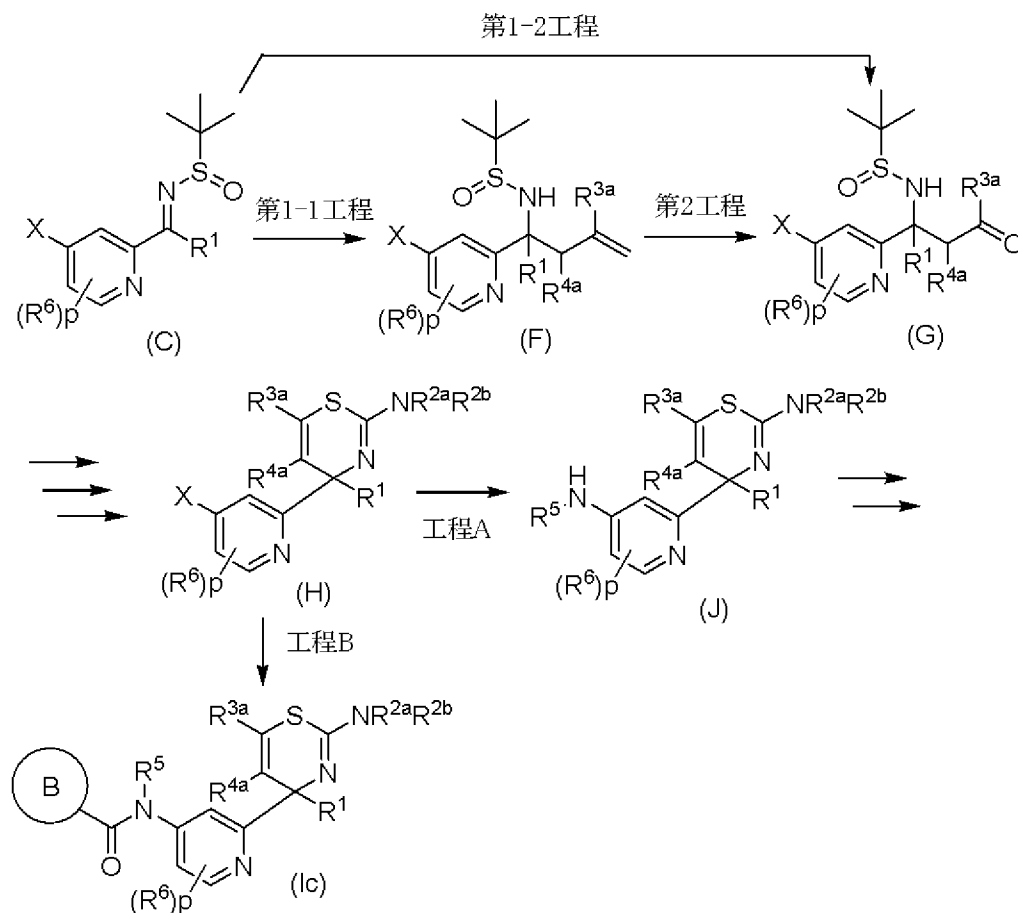
(Buchwald) アミノ化反応の方法と同様に実施することができる。
 本反応は、公知の方法であるので、上記の方法に限られることなく、各種文献（たとえばMetal-catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere (WILEY-VCH) に記載の方法）に従って合成することができる。

得られた式 (I a) の R^{2a} および／または R^{2b} がアミノ基の保護基である場合、例えば文献 A に記載の方法などを用いて適宜除去することもできる。

[0061] (一般合成法 3)

一般合成法 3 は、上記記載の式 (C) に示される化合物から式 (I c) で示される化合物を合成する方法である。

[化16]



(式中、各記号は前記と同義である。)

第 1 - 1 工程：

本工程は出発原料 (C) より、アリルグリニャー (Grignard) 試

薬誘導体と反応させることにより、式（F）で示される化合物を得る工程である。反応溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどエーテル系のものが好ましい。反応は、通常約 -80°C ～約 0°C 、好ましくは約 -80°C ～約 -45°C で、約0.1時間～約24時間、好ましくは約30分～約3時間で行なう。本反応は、スルフィニルイミンにグリニャー（Grignard）試薬を付加させる通常の条件（例えばChem. Rev. 2010, 110, 3600-3740に記載の方法）を用いても同様に行なうことができる。

第1－2工程：

本工程は、式（C）で示される化合物から、ケトン由来のエノラートと反応させるマンニッヒ反応により式（G）で示される化合物を得る工程である。例えば、トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基の存在下で、対応するフェニルアルキルケトン（例えば、アセトフェノン等）を反応させて得たエノラートに、化合物（C）を加えて、約 -80°C ～約 30°C 、好ましくは約 -80°C ～約 0°C で、約0.1時間～約24時間、好ましくは、約0.1時間～約12時間反応させることにより化合物（G）を得ることができる。

本工程は、上記の工程1－1と同様に公知の方法であり、例えばChem. Rev. 2010, 110, 3600-3740に記載の方法）を用いても同様に行なうことができる。

[0062] 第2工程：

本工程は、式（F）で示される化合物から、オゾン分解反応により式（G）で示される化合物を得る工程である。反応溶媒は、通常メタノールなどのアルコール系溶媒、またはジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒を用い、反応温度は約 -80°C ～約 0°C 、好ましくは約 -80°C ～約 -45°C である。反応時間は、オゾンの吹き込み量や、用いる式（F）の化合物の量にも依存するが、通常約0.1時間～約24時間、好ましくは約30分～約2時間である。

[0063] 工程 A :

本工程は、式 (H) で示される化合物を、式 (J) で示される化合物に変換する工程である。本工程は、一般合成法 2 の工程 A と同様に実施できる。

工程 B :

本工程は、式 (H) で示される化合物を、式 (I c) で示される化合物に変換する工程である。本工程は、一般合成法 2 の工程 B と同様に実施できる。

得られた式 (I c) の R^{2a} および R^{2b} がアミノ基の保護基である場合、例えば文献 A に記載の方法などを用いて適宜除去することもできる。

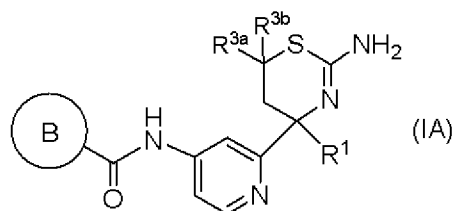
[0064] 上記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。

[0065] また、化合物 (I) の光学活性体は、光学活性な出発原料を用いる、適当な段階で不斉合成を行い光学活性な中間体を得る、または各ラセミ体である中間体若しくは最終物を適当な段階で光学分割することにより製造することができる。光学分割の手法としては、光学活性カラムを用いて光学異性体を分離する方法、酵素反応等を利用した速度論的光学分割、キラルな酸、キラルな塩基を用いての塩形成によるジアステレオマーの晶析分割、優先晶出法等がある。

[0066] 本発明の具体的実施形態を、以下に例示する。

[0067] 式 (I A) :

[化17]



(式中、各記号は前記と同義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

以下に、環 B、 R^1 、 R^{3a} および R^{3b} の具体的例を示す。式 (I A) で示さ

れる化合物としては、これら具体例の全ての組合せが例示される。

環Bとしては、置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環が挙げられる。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換の複素環である。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール、置換若しくは非置換のベンゾチアゾール、置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン、置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジンまたは置換若しくは非置換のフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の炭素環式基および置換若しくは非置換の複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンである。

環Bとしては、例えばそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、ア

ルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンである。

環 B としては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンである。

[0068] R^{3a} および R^{3b} としては、各々独立して水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルが挙げられる。

R^{3a} および R^{3b} としては、例えば共に水素である。

R^{3a} および R^{3b} としては、例えば一方が水素であり、他方が置換若しくは非置換のアルキルである。

R^{3a} および R^{3b} としては、例えば一方が水素であり、他方がハロゲノアルキルである。

R^{3a} および R^{3b} としては、例えば一方が水素であり、他方がアルコキシアルキルである。

R^{3a} および R^{3b} としては、例えば一方が水素であり、他方がハロゲノアルコキシアルキルである。

R^{3a} および R^{3b} としては、例えば共にアルキルである。

R^{3a} および R^{3b} としては、例えば共にメチルである。

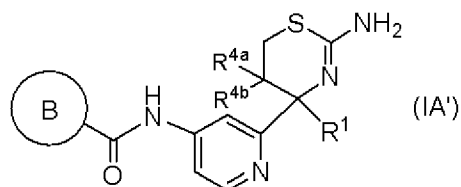
[0069] R^1 としては、例えば、メチルである。

R¹としては、例えば、エチルである。

R¹としては、例えば、ハロゲノメチルである。

[0070] 式 (I A') :

[0071] [化18]



(式中、各記号は前記と同義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

以下に、環B、R¹、R^{4a}およびR^{4b}の具体的例を示す。式 (I A') で示される化合物としては、これら具体例の全ての組合せが例示される。

環Bとしては、置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環が挙げられる。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換の複素環である。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール、置換若しくは非置換のベンゾチアゾール、置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン、置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジンまたは置換若しくは非置換のフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアミノ、置

換若しくは非置換の炭素環式基および置換若しくは非置換の複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンである。

[0072] R^{4a} および R^{4b} としては、各々独立して水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキルまたは置換若しくは非置換のアルコキシである。

R^{4a} および R^{4b} としては、例えば一方が水素であり、他方が置換若しくは非置換のアルコキシである。

R^{4a} および R^{4b} としては、例えば一方が水素であり、他方がハロゲンであ

る。

R^{4a} および R^{4b} としては、例えば共にハロゲンである。

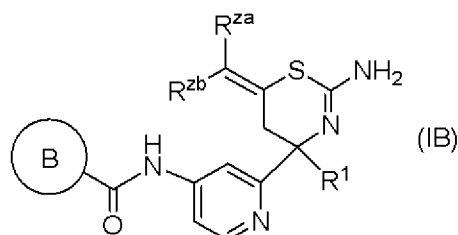
[0073] R^1 としては、例えば、メチルである。

R^1 としては、例えば、エチルである。

R^1 としては、例えば、ハロゲノメチルである。

[0074] 式 (I B) :

[0075] [化19]



(式中、各記号は前記と同義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

以下に、環B、 R^1 、 R^{za} および R^{zb} の具体的例を示す。式 (I B) で示される化合物としては、これら具体例の全ての組合せが例示される。

環Bとしては、置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環が挙げられる。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換の複素環である。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール、置換若しくは非置換のベンゾチアゾール、置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン、置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジンまたは置換若しくは非置換のフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換

若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の炭素環式基および置換若しくは非置換の複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンである。

[0076] R¹としては、例えば、メチルである。

R^1 としては、例えば、エチルである。

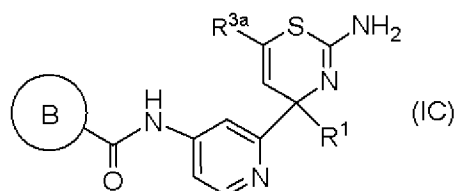
R^1 としては、例えば、ハロゲノメチルである。

R^{2a} および R^{2b} としては、例えば、共に水素である。

R^{2a} および R^{2b} としては、例えば、共にメチルである。

[0077] 式 (IC) :

[化20]



(式中、各記号は前記と同義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

以下に、環B、 R^1 および R^{3a} の具体的例を示す。式 (IC) で示される化合物としては、これら具体例の全ての組合せが例示される。

環Bとしては、置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環が挙げられる。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換の複素環である。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール、置換若しくは非置換のベンゾチアゾール、置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン、置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジンまたは置換若しくは非置換のフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、

置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の炭素環式基および置換若しくは非置換の複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンである。

環Bとしては、例えば、それぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンである。

[0078] R^{3a} としては、水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルが挙げられる。

R^{3a} としては、例えば水素である。

R^{3a} としては、例えばアルキルである。

R^{3a} としては、例えばハロゲノアルキルである。

R^{3a} としては、例えばアルコキシアルキルである。

R^{3a} としては、例えばハロゲノアルコキシアルキルである。

[0079] R^1 としては、例えば、メチルである。

R^1 としては、例えば、エチルである。

R^1 としては、例えば、ハロゲノメチルである。

[0080] 式 (I A) で示される化合物の置換基の好ましい組合せとして、以下の化合物が挙げられる。

1) 環 B がそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{3a} および R^{3b} が共に水素であり、 R^1 がメチルである化合物。

2) 環 B がそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジン

であり、 R^{3a} および R^{3b} が共に水素であり、 R^1 がメチルである化合物。

3) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{3a} および R^{3b} が共にアルキルであり、 R^1 がメチルである化合物。

4) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方がアルキルであり、 R^1 がメチルである化合物。

5) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方がアルキルであり、 R^1 が

メチルである化合物。

6) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方がハロゲノアルキルであり、 R^1 がメチルである化合物。

7) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方がハロゲノアルキルであり、 R^1 がメチルである化合物。

8) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジン

であり、 R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方がアルコシアルキルであり、 R^1 がメチルである化合物。

9) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方がハロゲノアルコシアルキルであり、 R^1 がメチルである化合物。

10) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{3a} および R^{3b} が共に水素であり、 R^1 がハロゲノメチルである化合物。

11) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基

から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{3a} および R^{3b} が共に水素であり、 R^1 がハロゲノメチルである化合物。

[0081] 式(I A')で示される化合物の好ましい置換基の組合せとして、以下の化合物が挙げられる。

1) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{4a} および R^{4b} の一方が水素であり、他方がアルコキシであり、 R^1 がメチルである化合物。

2) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{4a} および R^{4b} の一方が水素であり、他方がアルコキシであり、 R^1 がメチルである化合物。

3) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、ア

ルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{4a} および R^{4b} が共にハロゲンであり、 R^1 がメチルである化合物。

4) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{4a} および R^{4b} が共にハロゲンであり、 R^1 がメチルである化合物。

[0082] 式(1B)で示される化合物の好ましい置換基の組合せとして、以下の化合物が挙げられる。

1) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{2a} および R^{2b} が共に水素で

あり、 R^1 がメチルである化合物。

2) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{Za} および R^{Zb} が共に水素であり、 R^1 がメチルである化合物。

3) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{Za} および R^{Zb} が共にメチルであり、 R^1 がメチルである化合物。

4) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{Za} および R^{Zb} が共にメチルであり、 R^1 がメチルである化合物。

[0083] 式 (I C) で示される化合物の好ましい置換基の組合せとして、以下の化合物が挙げられる。

1) 環 B がそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{3a} が水素であり、 R^1 がメチルである化合物。

2) 環 B がそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{3a} が水素であり、 R^1 がメチルである化合物。

3) 環 B がそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、

ピラジン、フラン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ジヒドロフロピリジン、ジヒドロジオキシノピリジンまたはフロピリジンであり、 R^{3a} がアルキルであり、 R^1 がメチルである化合物。

4) 環Bがそれぞれハロゲン、シアノ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、ベンジル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルコキシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アルキニルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキル、フェニルおよび複素環式基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジンまたはピラジンであり、 R^{3a} がアルキルであり、 R^1 がメチルである化合物。

[0084] 本発明化合物は、BACE1阻害作用を有するため、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患に有用であり、例えばアルツハイマー型認知症（アルツハイマー症、アルツハイマー型老年認知症等）、ダウン症、記憶障害、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病等）、軽度認知障害（MCI）、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性認知症、混合型認知症（たとえばアルツハイマー症と血管性認知症の併発など）、パーキンソン病に随伴する認知症、進行性核上麻痺に随伴する認知症、皮質基底核変性症に随伴する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病、加齢黄斑変性症、パーキンソン病、アミロイドアンジオパシー等の治療剤、予防剤および／または症状改善剤として有用である。

「アルツハイマー症の治療」という場合、MCIの重症化の予防、および家族性アルツハイマー症の発症予防等を包含する。「アルツハイマー症治療用医薬組成物」という場合、MCIの重症化を予防するための医薬組成物、および家族性アルツハイマー症の発症を予防するための医薬組成物等を包含する。

[0085] 本発明化合物は、BACE 1 阻害活性のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記のいずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

- a) CYP 酵素（例えば、CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 3A4 等）に対する阻害作用が弱い。
- b) 高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。
- c) 代謝安定性が高い。
- d) CYP 酵素（例えば、CYP 3A4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。
- e) 変異原性を有さない。
- f) 心血管系のリスクが低い。
- g) 高い溶解性を示す。
- h) 脳移行性が高い。
- i) 経口吸収性が高い。
- j) 半減期が長い。
- k) 非タンパク結合率が高い。
- l) Ames 試験が陰性である。

本発明化合物は、BACE 1 に対する阻害活性が高い、および／または他の酵素に対する選択性が高いため、副作用が軽減された医薬品となりうる。さらに細胞系でのアミロイドβ 産生抑制効果が高い、とりわけ脳内でのアミロイドβ 産生抑制効果が高いため、優れた医薬品となりうる。また、適切な立体化学を有する光学活性体とすることで、副作用に対するより安全マージンの広い医薬品となりうる。

[0086] 本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与製剤は、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に常法に従って調製して投与すればよい。非経口投与製剤は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として

好適に使用できる。

[0087] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

[0088] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤等の他のアルツハイマー症治療剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

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

併用薬剤としては、例えば、塩酸ドネペジル、タクリン、ガランタミン、リバスチグミン、ザナペジル、メマンチン、ビンポセチン等が挙げられる。

実施例

[0089] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本

発明はこれらにより限定されるものではない。

[0090] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

Me メチル

t-Bu tert-ブチル

Bz ベンゾイル

Bn ベンジル

Boc tert-ブトキシカルボニル

DMSO ジメチルスルホキシド

TFA トリフルオロ酢酸

[0091] 各実施例で得られたNMR分析は300MHzで行い、DMSO-d₆、CDCl₃を用いて測定した。

表中にRTとあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー／質量分析でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。

条件A

カラム：XBridge（登録商標） C18（5μm、i.d. 4.6 x 50mm）（Waters）

流速：3 mL／分

UV検出波長：254nm

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

グラジエント：3分間で10%－100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、1分間、100%溶媒[B]を維持した。

条件B

カラム：Shim-pack XR-ODS（2.2μm、i.d. 5.0 x 3.0mm）（Shimadzu）

流速：1.6 mL／分

カラムオーブン：50℃

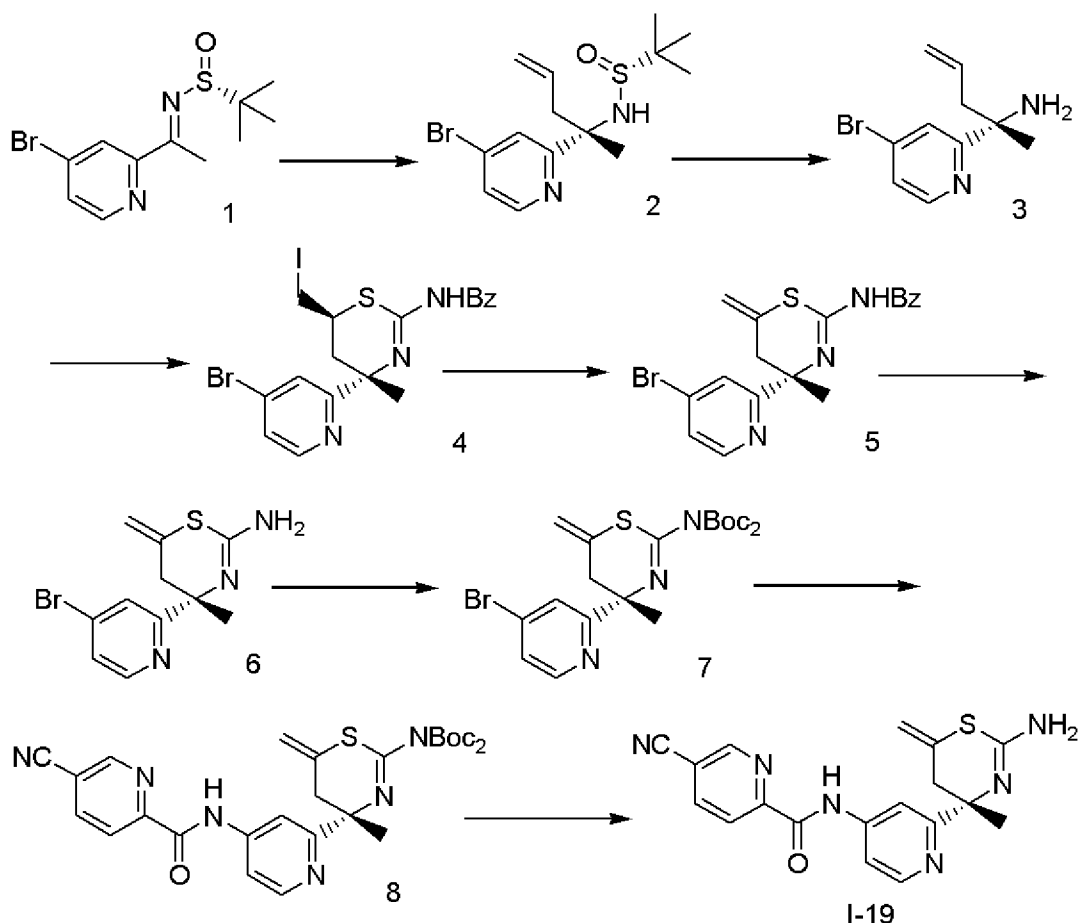
UV検出波長：254nm

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

グラジエント：3分間で10%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、1分間、100%溶媒[B]を維持した。

[0092] 実施例1 化合物(I-19)の合成

[化21]



第一工程

1Mアリルマグネシウムブロミドテトラヒドロフラン溶液(64.6 ml)をテトラヒドロフラン(120 ml)およびジエチルエーテル(180 ml)に溶解し、 -70°C で、テトラヒドロフラン(60 ml)に溶解した化合物(1)(9.80 g)を加え、30分間攪拌した。その後、塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(2)(7.01 g)を得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.14 (9H, s), 1.59 (3H, s), 2.63–2.81 (2H, m), 4.93–4.97 (1H, m), 4.99 (1H, s), 5.44 (1H, s), 5.55–5.70 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

第二工程

化合物(2) (7.01 g) をメタノール (15 mL) に溶解し、室温下 1.16M 塩酸メタノール溶液を (70.0 mL) を加え、20 分間攪拌した。その後、炭酸カリウム水溶液、次いで酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、化合物(3) (3.72 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.34 (3H, s), 2.33–2.43 (1H, m), 2.49–2.59 (1H, m), 3.32 (2H, brs), 4.93 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.96 (1H, s), 5.66–5.53 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.41 (1H, d, $J = 5.1$ Hz).

第三工程

化合物(3) (3.90 g) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、0 °C でイソチオシアン酸ベンゾイル (2.22 mL) を加え、20 分間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去後、アセトニトリル (20 mL) に溶解し、トシル酸一水和物 (3.69 g) を加えた。別容器にヨウ素 (8.21 g) をアセトニトリル (140 mL) に溶解し、氷冷下で本溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。その後、重曹水、亜硫酸水素ナトリウムおよび酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(4) (5.82 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.65 (3H, s), 1.83 (1H, brs), 2.70–2.82 (1H, m), 3.06 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.42 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.44–7.66 (5H, m), 8.09 (2H, br s), 8.53 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 10.59 (1H, br s).

第四工程

1M カリウム *tert*-ブトキシド *tert*-ブタノール溶液 (25.9 mL) をジメトキシエタン (85 mL) に溶解し、室温下でジメトキシエタン (80 mL) に溶解した化合物(

4) (5.50 g)を加え、10分間攪拌した。その後、クエン酸水溶液および酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(5) (3.60 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.54 (3H, s), 2.43–2.55 (1H, m), 3.01 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.24 (2H, s), 7.45–7.64 (4H, m), 7.86 (1H, brs), 8.06 (2H, d, J = 6.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 4.5 Hz), 11.12 (1H, br s).

第五工程

化合物(5) (3.60 g)をエタノール(22 ml)に溶解し、室温下ヒドラジン–水和物(2.17 ml)を加え、3時間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(6) (2.08 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.31 (3H, s), 2.40 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.67 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.03 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.26 (2H, s), 7.49 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.81 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 4.5 Hz).

第六工程

化合物(6) (2.08 g)をジクロロメタン(20 ml)に溶解し、室温下で二炭酸ジ-tert-ブチル(4.05 ml)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(43.0 mg)を加え、30分間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(7) (3.19 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.39 (3H, s), 1.45 (18H, s), 2.30 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.87 (1H, d, J = 13.6 Hz), 5.37 (1H, s), 5.46 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.66 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 5.1 Hz).

第七工程

4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(711 mg)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (375 mg)を脱気し、窒素置換した1,4-ジオキサン(20 ml)に溶解し室温下、10分間攪拌した。その後、炭酸セシウム(1.55 g)、1,4-ジオキサン(50 ml)に溶解した化合物(7) (1.98 g)

および5-シアノピコリン酸アミド(701 mg)を加え、80 °Cで1時間攪拌した後、90°Cで6時間15分攪拌した。さらに100 °Cで1時間攪拌した。クエン酸水溶液および酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(8)(1.12 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, s), 1.42 (18H, s), 2.24 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.00 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 5.35 (1H, s), 5.48 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.20 (1H, s), 11.15 (1H, s).

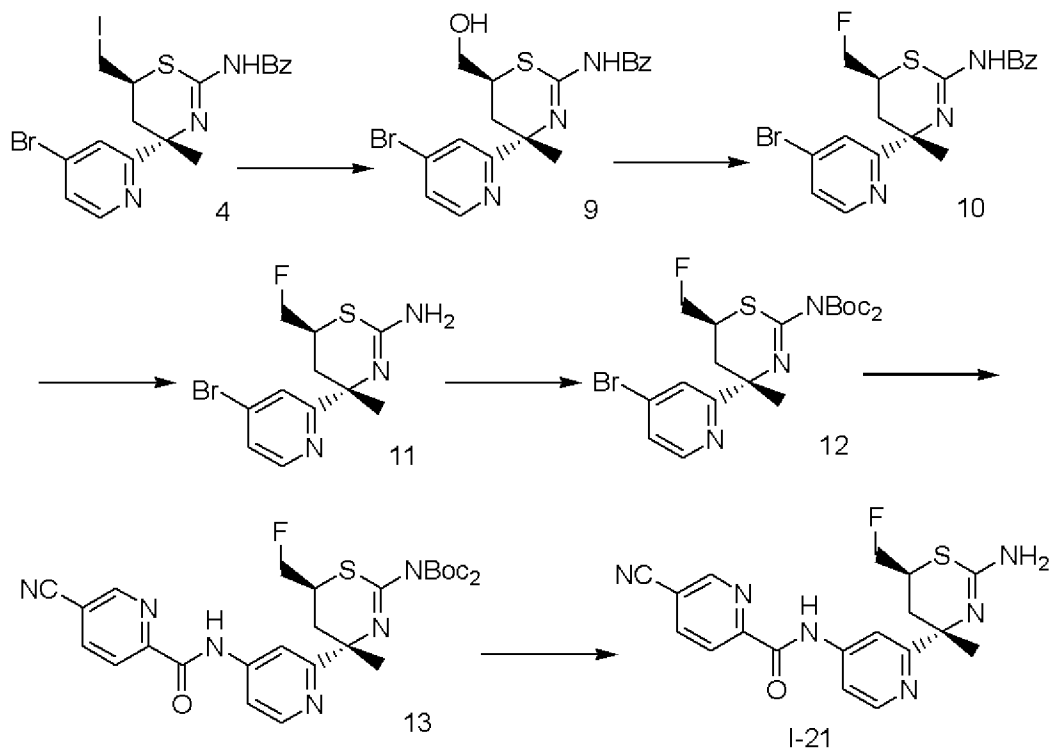
第八工程

化合物(8)(1.26 g)をギ酸(1.37 ml)に溶解し、室温下で3時間半攪拌した。その後、炭酸カリウム水溶液に反応液を加え得られた固体をろ取し、さらにヘキサン-酢酸エチルを用いて固化することで化合物(1-19)(634 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, s), 2.53-2.62 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.13 (2H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 5.3, 2.3$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.60 (1H, dd, $J = 2.3, 8.1$ Hz), 9.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 11.04 (1H, s).

[0093] 実施例2 化合物1-21の合成

[化22]



[0094] 第一工程

過酸化カリウム(1.07 g)および18-クラウン-6(3.99 g)をジメチルスルホキシド(10 ml)に溶解し、室温下、ジメチルスルホキシド(10 ml)に溶解した化合物(4)(2.00 g)を加え、10分間攪拌した。その後、クエン酸水溶液および酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(9)(1.05 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.65 (3H, s), 1.72–1.83 (1H, m), 2.72–2.82 (1H, m), 2.88 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.37–3.45 (1H, m), 3.54–3.63 (1H, m), 5.09 (1H, s), 7.42–7.57 (3H, m), 7.60–7.67 (2H, m), 8.10 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 10.87 (1H, s)..

第二工程

化合物(9)(968 mg)をジクロロメタン(10 ml)に溶解し、 -78°C で三フッ化N,N-ジエチルアミノ硫黄(1.83 ml)を加え、氷冷下で1時間半攪拌した。その後、炭酸カリウム水溶液、次いで酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後

、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(10)(139 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.65 (3H, s), 1.79–1.96 (1H, m), 2.87–2.98 (1H, m), 3.00–3.14 (1H, m), 4.40–4.64 (2H, m), 7.43–7.58 (3H, m), 7.66 (2H, s), 8.09 (2H, br s), 8.52 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 10.69 (1H, br s).

第三工程

化合物(10)(150 mg)をメタノール(3.0 ml)に溶解し、室温下ヒドラジーン水和物(0.0860 ml)を加え、2時間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(11)(100 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.25 (1H, t, $J = 13.1$ Hz), 1.43 (3H, s), 2.68 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 2.90–3.03 (1H, m), 4.26–4.55 (2H, m), 6.18 (2H, br s), 7.44 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 3.5$ Hz).

.

第四工程

化合物(11)(100 mg)をジクロロメタン(1 ml)に溶解し、室温下で二炭酸ジ-tert-ブチル(0.182 ml)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(1.92 mg)を加え、30分間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(12)(154 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.38–1.44 (1H, m), 1.46 (18H, s), 1.55 (3H, s), 2.82–2.89 (1H, m), 3.17–3.35 (1H, m), 4.41–4.66 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 4.5$ Hz).

第五工程

4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(53.2 mg)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(28.0 mg)を脱気し、窒素置換した1,4-ジオキサン(1.5 ml)に溶解し室温下、10分間攪拌した。その後、炭酸セシウム(116 mg)、1,4-ジオキサン(4 ml)に溶解した化合物(12)(154 mg)および5-シアノピコリン酸アミド(52.4 mg)を加え、80 °Cで1時間攪拌

した後に100 °Cで7時間半撈拌した。その後、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(53.2 mg)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(28.0 mg)を1,4-ジオキサン(1 ml)に溶解し室温下、10分間撈拌した溶液を追加し、さらに1時間半撈拌した。クエン酸水溶液および酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(13)(40.0 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.36-1.41 (19H, m), 1.56 (3H, s), 2.94-3.01 (1H, m), 3.31-3.38 (1H, m), 4.44-4.69 (2H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 8.26-8.31 (1H, m), 8.50-8.54 (1H, m), 8.58-8.64 (1H, m), 9.19 (1H, s), 11.05 (1H, s).

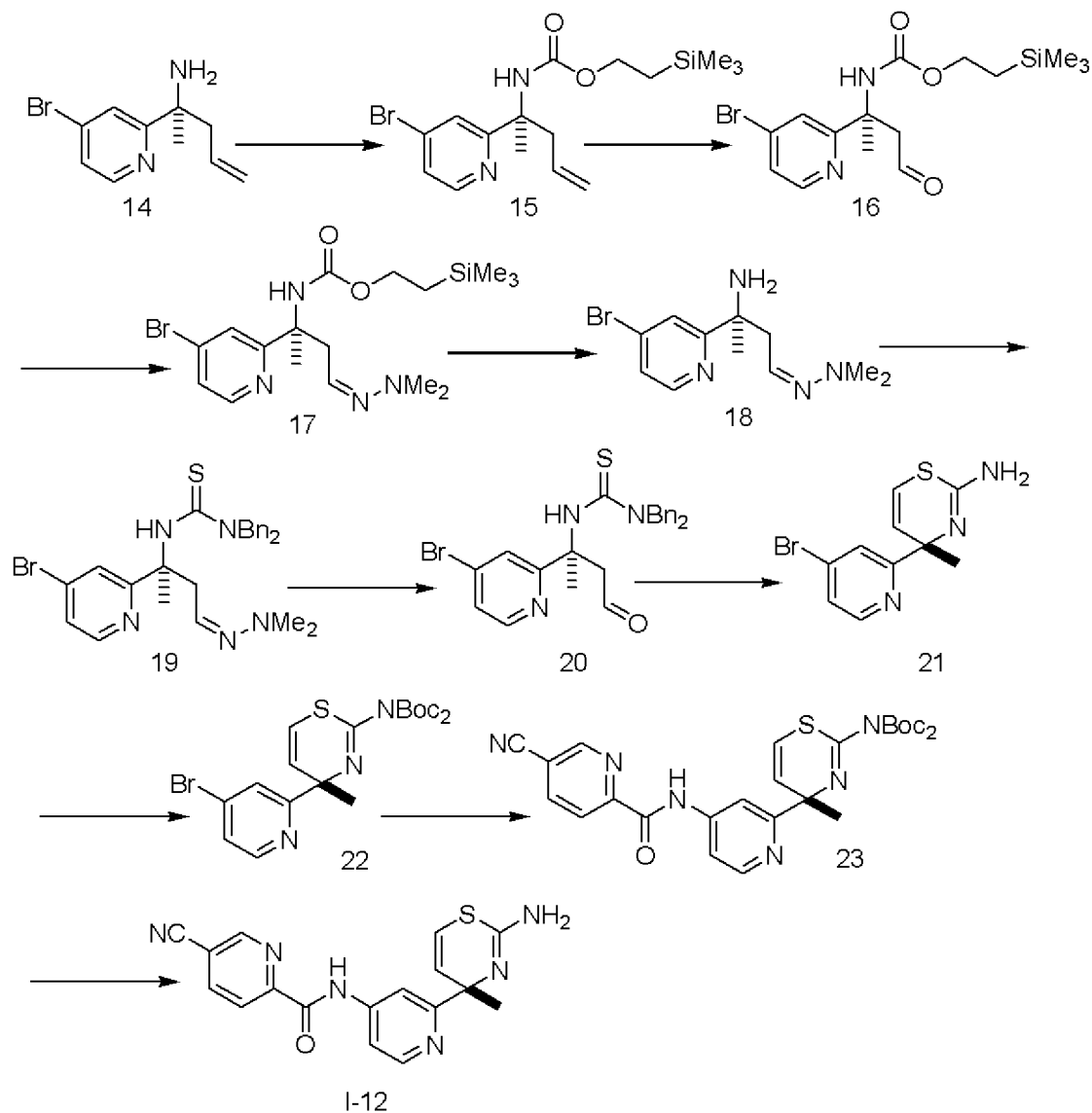
第六工程

化合物(13)(40.0 mg)をギ酸(0.420 ml)に溶解し、室温下で3時間撈拌した。その後、炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルを用いて固化させることで化合物(1-21)(18.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.16-1.27 (1H, m), 1.46 (3H, s), 2.66-2.74 (1H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 4.25-4.57 (2H, m), 6.06 (2H, brs), 7.73-7.78 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.27-8.32 (1H, m), 8.46-8.50 (1H, m), 8.57-8.62 (1H, m), 9.21 (1H, s), 11.13 (1H, s).

[0095] 実施例3 化合物(1-12)の合成

[化23]



第一工程

化合物(14)(23.8 g)を1,4-ジオキサン(500 ml)に溶解し、トリエチルアミン(20.66 ml)およびN-[2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルオキシ]スクシンイミド(38.5 g)を加え、室温で67.5時間攪拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、化合物(15)(47.7g, 粗収量)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.99 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 13.9, 7.0$ Hz), 2.98 (1H, m), 4.12 (2H, m), 5.02 (1H, s), 5.0

7 (1H, m), 5.47 (1H, m), 6.22 (1H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

第二工程

化合物(15) (19.27 g) をテトラヒドロフラン(500 ml)および水(500 ml)に溶解し、氷冷下、酸化オスミウム(VI)カリウム塩2水和物(921 mg)および過ヨウ素酸ナトリウム(32.1 g)を加え、室温で2時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣のうち、不溶物を濾別して除去した。その後、減圧下溶媒を留去し、化合物(16) (19.37 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.99 (2H, m), 1.73 (3H, s), 3.02 (1H, brd, $J = 15.6$ Hz), 3.44 (1H, brd, $J = 15.6$ Hz), 4.12 (2H, m), 6.26 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.62 (1H, brs), 8.50 (1H, brs), 9.29 (1H, brs).

第三工程

化合物(16) (19.37 g) をジクロロメタン(200 ml)に溶解し、 -30°C にて、ジクロロメタン(50 ml)に溶解した1,1-ジメチルヒドラジン(4.18 ml)を滴下し、1時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(17) (14.0 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.04 (9H, s), 0.99 (2H, m), 1.79 (3H, s), 2.67 (6H, s), 2.75 (1H, dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14.0, 5.3$ Hz), 4.13 (2H, m), 6.30 (1H, dd, $J = 6.0, 5.3$ Hz), 6.31 (1H, brs), 7.32 (1H, dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 1.7, 0.5$ Hz), 8.34 (1H, dd, $J = 5.3, 0.5$ Hz).

第四工程

化合物(17) (23.7 g) をテトラヒドロフラン(237 ml)に溶解し、テトラ n -ブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液(193.1 ml, 1M)を加え、室温で6時間攪拌した。水を加えた後、クロロホルム-メタノール(9:1)で抽

出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(18)(14.9 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (3H, s), 2.03 (2H, brs), 2.61 (1H, dd, $J = 14.0$, 6.2 Hz), 2.67 (6H, s), 2.84 (1H, dd, $J = 14.0$, 5.2 Hz), 6.41 (1H, dd, $J = 6.2$, 5.2 Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 5.2$, 1.9 Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

第五工程

化合物(18)(11.9 g)をジクロロメタン(120 ml)に溶解し、 0°C にて、チオカルボニルジイミダゾール(8.18 g)のジクロロメタン(120 ml)溶液を20分かけて滴下した。 0°C で4時間攪拌した後、ジベンジルアミン(10.43 ml)のジクロロメタン(120 ml)溶液を滴下し、 0°C で17時間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(19)(9.77 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.06 (3H, s), 2.51 (6H, s), 2.65 (1H, dd, $J = 14.1$, 6.6 Hz), 3.43 (1H, dd, $J = 14.1$, 5.0 Hz), 4.92 (2H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.07 (2H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.20 (1H, dd, $J = 6.6$, 5.0 Hz), 7.24–7.41 (12H, m), 7.78 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 5.4$ Hz).

[0096] 第六工程

化合物(19)(4.76 g)をテトラヒドロフラン(95 ml)に溶解し、 0°C にて、塩酸(18.15 ml, 5M)を加え、室温で18時間攪拌した。別のナスフラスコに水酸化ナトリウム水溶液(45.5 ml, 2M)と氷(140 g)を加え、これに反応液を1時間かけて滴下した。温度が上昇した時に、氷を追加した(140 g $\times$ 2)。滴下後、炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、化合物(20)(4.48 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.81 (3H, s), 3.28 (1H, dd, $J = 17.0$, 2.4 Hz), 4.63 (1H, d, $J = 17.0$ Hz), 5.04 (4H, s), 7.26–7.40 (12H, m), 8.01 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 9.46 (1H, brs).

第七工程

化合物(20)(1.22 g)を硫酸(12.2 ml, 99.999%)に溶解し、室温で15分撹拌した後、80℃で45分撹拌した。水酸化ナトリウム水溶液(222 ml, 2M)および氷(230 g)に氷冷した反応液を滴下した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して化合物(21)(580 mg, 純度63%)を得た。

第八工程

化合物(21)(2.24 g, 純度61%)をジクロロメタン(34 ml)に溶解し、氷冷下、ジ-*t*-ブチルジカルボネート(14.64 ml)およびジメチルアミノピリジン(192 mg)を加え、室温で1時間撹拌した。その後、0℃にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(22)(796 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (18H, s), 1.65 (3H, s), 6.05 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 5.2, 1.9$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

第九工程

4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(71.0 mg)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(37.4 mg)を1,4-ジオキサン(4 ml)に溶解して窒素置換し、室温下15分間撹拌した。その後、炭酸セシウム(160 mg)を加えた。この反応混合液を、窒素置換した化合物(22)(198 mg)と5-シアノピコリン酸アミド(75 mg)の1,4-ジオキサン(4 ml)溶液中に滴下し、1,4-ジオキサン(2 ml)で洗浄した。反応混合液を再び窒素置換した後、80℃で2時間、90℃で3時間撹拌した。反応液を0℃に冷却した後、水および酢酸エチルを加えて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(23)(122.6 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (18H, s), 1.69 (3H, s), 6.19 (1H, d, $J = 9.6$ Hz),

z), 6.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 5.3, 2.2 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.89 (1H, dd, J = 1.9, 0.8 Hz), 10.03 (1H, s).

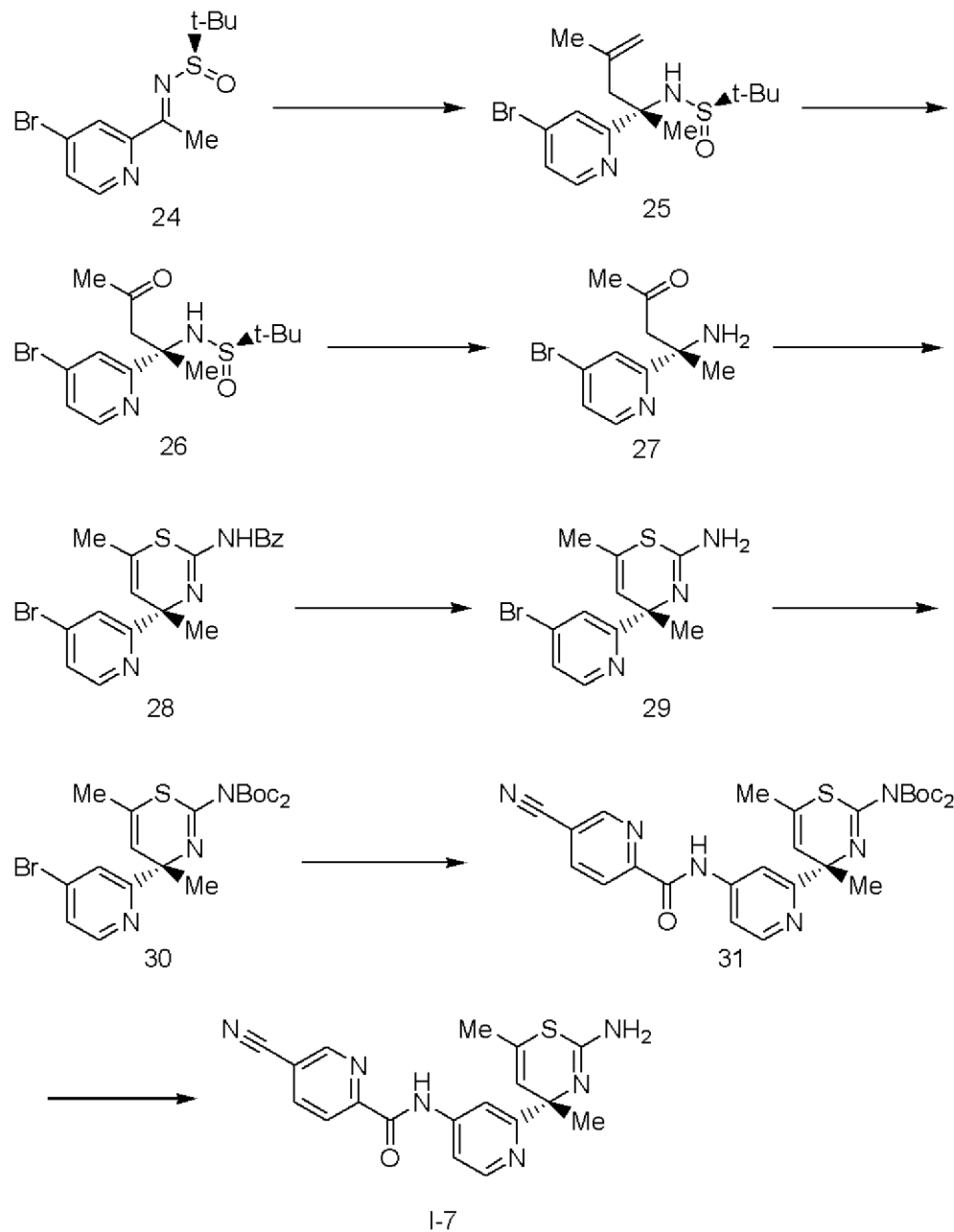
第十工程

化合物(23)(162 mg)にギ酸(2.25 ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を0 °Cに冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーと固化により精製して、化合物 (I-12) (57.0 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 6.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.91 (1H, m), 9.96 (1H, s).

[0097] 実施例4 化合物 (I-7) の合成

[化24]



第一工程

化合物(24) (3.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、2-メチルア
リルマグネシウムクロリド (59 mL, 0.5 M テトラヒドロフラン溶液) を-45
℃で15分間かけて滴下した。滴下後、反応溶液を塩化アンモニウム水溶液に
あけ、酢酸エチルで希釈した後に、有機相を分離した。水相を酢酸エチルで3
回抽出し、合わせた有機相を水および飽和食塩水で洗浄した後に、硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製することにより化合物(25)（１．６ g）を濃緑色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (12H, s), 1.79 (3H, s), 2.73 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 2.92 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.68 (2H, s), 4.87 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.33–7.35 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

第二工程

化合物(25)（１．７ g）のジクロロメタン（３０ mL）溶液に、オゾンを -78°C で１時間吹き込んだ後に、トリエチルアミン（１．９ mL）を加えた。反応溶液を室温に戻した後に、減圧濃縮することにより化合物(26)（２．７ g）を茶色アモルファスとして得た。

MS (ESI) $m/z = 361$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

第三工程

化合物(26)（２．７ g）のメタノール（１５ mL）溶液に、塩酸／ジオキサン溶液（７．５ mL，４ M ジオキサン溶液）を室温にて加えて１０分間攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで洗浄した後に、飽和重曹水を加えて反応液を塩基性にした。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄した後に、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過後、減圧濃縮することにより化合物(27)（４２６ mg）を茶色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 3.50 (1H, d, $J = 17.2$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 5.3$ Hz).

第四工程

化合物(27)（４０８ mg）のテトラヒドロフラン（４ mL）溶液に、 0°C でベンゾイルチオイソシアネート（２８５ mg）を加えて２０分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後に、 0°C で硫酸（３ mL）を加え、終夜で室温まで昇温した。反応液にアンモニア水を加えて塩基性にした後に、酢酸エチルを加えて有機

相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄した後に、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル：10～40%酢酸エチル）で精製することにより化合物(28) (29 mg) を得た。

(ESI) $m/z = 402$ (M+H)⁺.

[0098] 第五工程

化合物(28) (29 mg) のエタノール (0.3 mL) 溶液に、室温でヒドラジン水和物 (35 μ L) を加えて、2時間攪拌した。反応溶液を濃縮することにより化合物(29) (25 mg) を黄色オイルとして得た。

第六工程

化合物(29) (25 mg) のジクロロメタン (0.5 mL) 溶液に、Boc₂O (110 mg) およびDMAP (12 mg) を加えて、50℃で終夜攪拌した。反応溶液を減圧濃縮して、得られた残渣を薄相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製することにより化合物(30) (30 mg) を無色オイルとして得た。

MS (ESI) $m/z = 498$ (M+H)⁺

第七工程

トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム (11 mg) およびXantphos (20 mg) のジオキサン (1.0 mL) 溶液を、窒素雰囲気下で5分間攪拌した後に、化合物(30) (29 mg)、5-シアノピコリンアミド (11 mg) および炭酸セシウム (25 mg) を加えて、90℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温に戻した後に、飽和塩化アンモニウムおよび酢酸エチルを加えて希釈して、有機相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水および飽和食塩水で洗浄した後に、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過し、減圧濃縮した後に、得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィー（ODS C18；アセトニトリル／水／0.3%ギ酸：10～100% アセトニトリル）で分取することにより、化合物(31) (6.2 mg) を茶色オイルとして得た。

MS (ESI) $m/z = 565$ (M+H)⁺.

第八工程

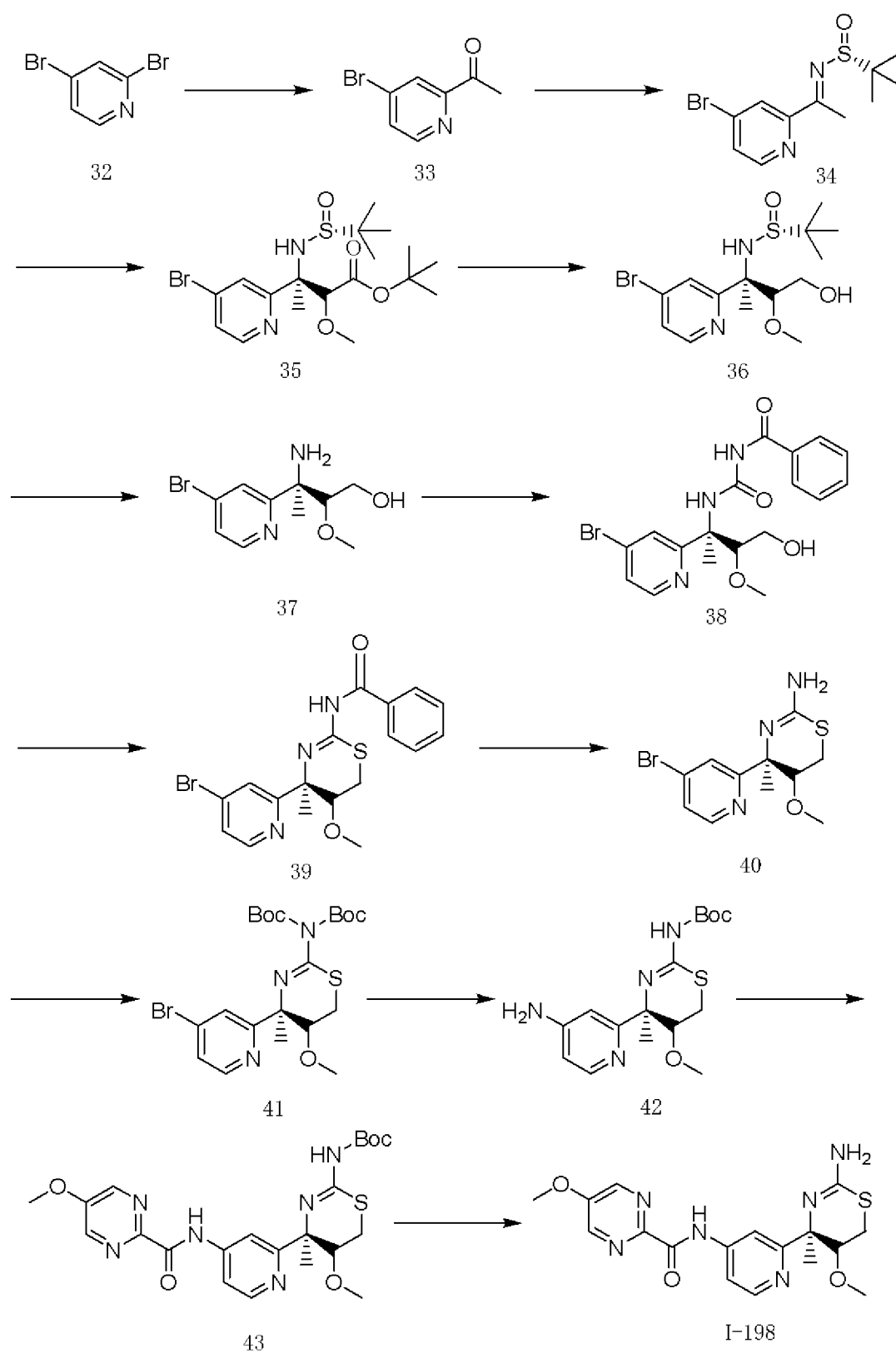
化合物(31) (5.4 mg) にギ酸 (550 μ L) を加えて、室温で50分間攪拌した。反応溶液に2M 水酸化ナトリウム水溶液 (7.2 mL) を加えた後に、酢酸エチルで希釈し、有機相を分離した。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相を水および飽和食塩水で洗浄した後に、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機相をろ過し、減圧濃縮した後に、得られた残渣を薄相シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝9：1) で精製することにより化合物 (I-7) (0.8 mg) を淡黄色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.94 (3H, s), 2.08 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.70-7.71 (1H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 5.3, 1.9$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 8.41 (1H, dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.94 (1H, br s), 10.17 (1H, s).

MS (ESI) $m/z = 365$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0099] 実施例5 化合物 (I-198) の合成

[化25]



第一工程 化合物33の合成

窒素雰囲気下、化合物 32 (60.3 g、255 mmol) をトルエン (1800 mL) に溶解し、 -66°C に冷却した。これに 2.67 mol/L *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (100 mL、267 mmol) を滴下し、40 分間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (79 g、764 mmol) を滴下し、同温度で 40 分間攪拌した。冷却浴を取り 0°C に昇温し、再度 -55°C まで冷却した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を加え室温に昇温し、水 (200 mL) を加え抽出した。有機層を水 (500 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 33 (34.2 g、収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72 (3H, s), 7.64 (1H, dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 1.8, 0.6$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J = 5.1, 0.6$ Hz)

[0100] 第二工程 化合物 34 の合成

窒素雰囲気下、化合物 33 (62.11 g、310 mmol) をテトラヒドロフラン (1240 mL) に溶解し、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (48.9 g、404 mmol) およびオルトチタン酸テトラエチル (13.75 mL) を加え、3 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、氷冷下で飽和重曹水 (1100 mL) および酢酸エチル (500 mL) の混合液に加え、セライト濾過した。酢酸エチル (400 mL) で 4 回洗浄後、濾液を飽和食塩水 (100 mL) と水 (250 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 34 (74.3 g、収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (9H, s), 2.84 (3H, s), 7.55 (1H, dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)

[0101] 第三工程 化合物 35 の合成

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (19.74 mL、139 mmol) のジエチルエーテル (140 mL) 溶液をドライアイス-アセトンで -7

0℃に冷却した。これに1.62 mol/L n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液(83 mL、134 mmol)を滴下し、20分間攪拌した。tert-ブチル-2-メトキシアセテート(16.87 g、115 mmol)のジエチルエーテル(100 mL)溶液を滴下し、-70℃で50分間攪拌した。同温にてクロロチタニウムトリイソプロポキシド(36.1 g、139 mmol)ジエチルエーテル(100 mL)溶液を滴下し、30分間攪拌した。化合物34(14.0 g、46.2 mmol)のジエチルエーテル(100 mL)溶液を滴下し、40分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(90 mL)を加え室温に昇温し、セライト濾過した。ジエチルエーテル(200 mL)で洗浄後、濾液を水(100 mL)で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン-酢酸エチル)により精製して化合物35(15.4 g、収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 1.43 (9H, s), 1.90 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.06 (1H, s), 4.97 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, $J = 5.1, 1.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)

[0102] 第四工程 化合物36の合成

窒素雰囲気下、化合物35(14.28 g、31.8 mmol)をテトラヒドロフラン(140 mL)溶液に蒸留水(14 mL)を加え、氷冷攪拌した。これに2 mol/L水素化ホウ素リチウム-テトラヒドロフラン溶液(79 mL、159 mmol)を滴下し、室温で50分間攪拌した。水(500 mL)を加え、酢酸エチル(200 mL)で2回抽出した。有機層を水(100 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を酢酸エチル(130 mL)に溶解し、ヘキサン(130 mL)を加え固体を析出させた後、濾過することにより化合物36(10.64 g、収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (9H, s), 1.73 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.55-3.64 (2H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.55-4.57 (1H, m), 5.08 (1H, s), 7.39 (

1H, dd, J = 5.1, 1.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.37 (1H, d, J = 5.1 Hz)

[0103] 第五工程 化合物37の合成

化合物36 (10.61 g、28.0 mmol) をメタノール (106 mL) に溶解し、2 mol/L 塩酸メタノール溶液 (140 mL、280 mmol) を加え、室温で35分間攪拌した。反応混合物を重曹 (25 g) および水 (150 mL) 中に加え、メタノールを減圧留去し、クロロホルム (100 mL) で3回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、粗製の化合物37 (9.38 g、収率122%) を得た。精製することなく次反応に使用した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.56 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.41 (1H, dd, J = 6.6, 3.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 12.0, 3.3 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 12.0, 6.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 5.1, 1.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 5.1 Hz)

[0104] 第六工程 化合物38の合成

窒素雰囲気下、前工程で得られた化合物37 (9.38 g) をジクロロメタン (150 mL) に溶解し、ベンゾイルイソチオシアネート (4.60 g、28.2 mmol) を加え、室温で1時間40分攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物38 (7.26 g、収率80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24 (3H, s), 2.78 (1H, Br), 3.40-3.49 (1H, brd), 3.54 (1H, t, J = 3.9 Hz), 3.60 (3H, s), 3.70-3.80 (1H, brd), 7.37 (1H, dd, J = 5.1, 1.8 Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.59-7.63 (2H, m), 7.85-7.88 (2H, m), 8.38 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.82 (1H, brs), 11.81 (1H, brs)

[0105] 第七工程 化合物39の合成

窒素雰囲気下、化合物38 (9.42 g、21.5 mmol) をジクロロメタン (160 mL) に溶解し、1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロペニルアミン (7.18 g、53.7 mmol) のジクロロメタン (18 mL)

L) 溶液を滴下後、室温で20分間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水(50 mL)と水(100 mL)で洗浄した。水層をジクロロメタン(50 mL)で2回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して化合物39(7.26 g、収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (3H, s), 2.71 (1H, dd, $J = 13.5, 2.1$ Hz), 3.09 (1H, dd, $J = 13.5, 4.2$ Hz), 3.53 (3H, s), 4.37 (1H, dd, $J = 4.2, 2.1$ Hz), 7.38–7.52 (4H, m), 7.64 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.22 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)

[0106] 第八工程 化合物40の合成

窒素雰囲気下、化合物39(7.67 g、18.25 mmol)をエタノール(38 mL)に溶解し、ヒドラジン-水和物(4.43 mL、91 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製した。ヘキサン(20 mL)を加え、固体を洗浄し、濾取することにより化合物40(4.27 g、収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (3H, s), 2.72 (1H, dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 12.9, 4.5$ Hz), 3.48 (3H, s), 4.15 (1H, dd, $J = 4.8, 2.4$ Hz), 4.45 (2H, br), 7.31 (1H, dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)

[0107] 第九工程 化合物41の合成

化合物40(4.31 g、13.63 mmol)をジクロロメタン(43 mL)に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート(10.41 g、47.7 mmol)を加え、室温で15分間攪拌後、4-ジメチルアミノピリジン(167 mg、1.363 mmol)を加え、1時間45分攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製した。ヘキサン(20 mL)を加え、固体

を析出させた後、濾取することにより化合物41 (6.00g、収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (18H, s), 1.65 (3H, s), 2.85 (1H, dd, $J = 13.2$, 2.4 Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 13.2$, 6.0 Hz), 3.40 (3H, s), 4.18 (1H, dd, $J = 6.0$, 2.4 Hz), 7.34 (1H, dd $J = 5.1$, 1.5 Hz), 7.69 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)

[0108] 第十工程 化合物42の合成

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (133mg、0.145mmol) およびブチルビス(1-アダマンチル)ホスフィン (104mg、0.290mmol) にトルエン (10mL) を加え脱気窒素置換し、室温で30分間攪拌した。これに1.3mol/L LHMDS-テトラヒドロフラン溶液 (2.3mL、2.99mmol) を加え脱気窒素置換し、室温で10分間攪拌した。化合物10 (500mg、0.968mmol) を加え脱気窒素置換し、80℃で45分間攪拌した。室温まで冷却し、2mol/L 塩酸 (2.42mL) を加え室温で30分攪拌した。2mol/L 炭酸カリウム水溶液 (2.42mL) を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して、得られた残渣をジイソプロピルエーテル (2mL) で洗浄し、濾取することにより化合物42 (249mg、収率73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.67 (3H, s), 2.67 (1H, dd, $J = 13.5$, 2.4 Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 13.5$, 3.9 Hz), 3.51 (3H, s), 4.26 (2H, br), 4.30 (1H, dd, $J = 4.2$, 2.4 Hz), 6.40 (1H, dd $J = 5.4$, 2.1 Hz), 6.64 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 10.01 (1H, br)

[0109] 第十一工程 化合物43の合成

窒素雰囲気下、5-メトキシピラジノー2-カルボン酸 (59.5mmol) をテトラヒドロフラン (1mL) に溶解し、オキサリルクロリド (60 μL 、0.685mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (5 μ

L、0.064 mmol)を加え、室温で15分攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、化合物42(103.1 mg、0.293 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(102 μ L、0.585 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を氷冷下で滴下した。滴下後室温まで昇温し、2.5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して化合物43(89 mg、収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 1.72 (3H, s), 2.64 (1H, dd, $J = 13.5$, 2.1 Hz), 3.00 (1H, dd, $J = 13.5$, 4.2 Hz), 3.53 (3H, s), 4.09 (2H, br), 4.33 (1H, dd, $J = 4.2$, 2.1 Hz), 7.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 5.4$, 1.8 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.74 (1H, brs)

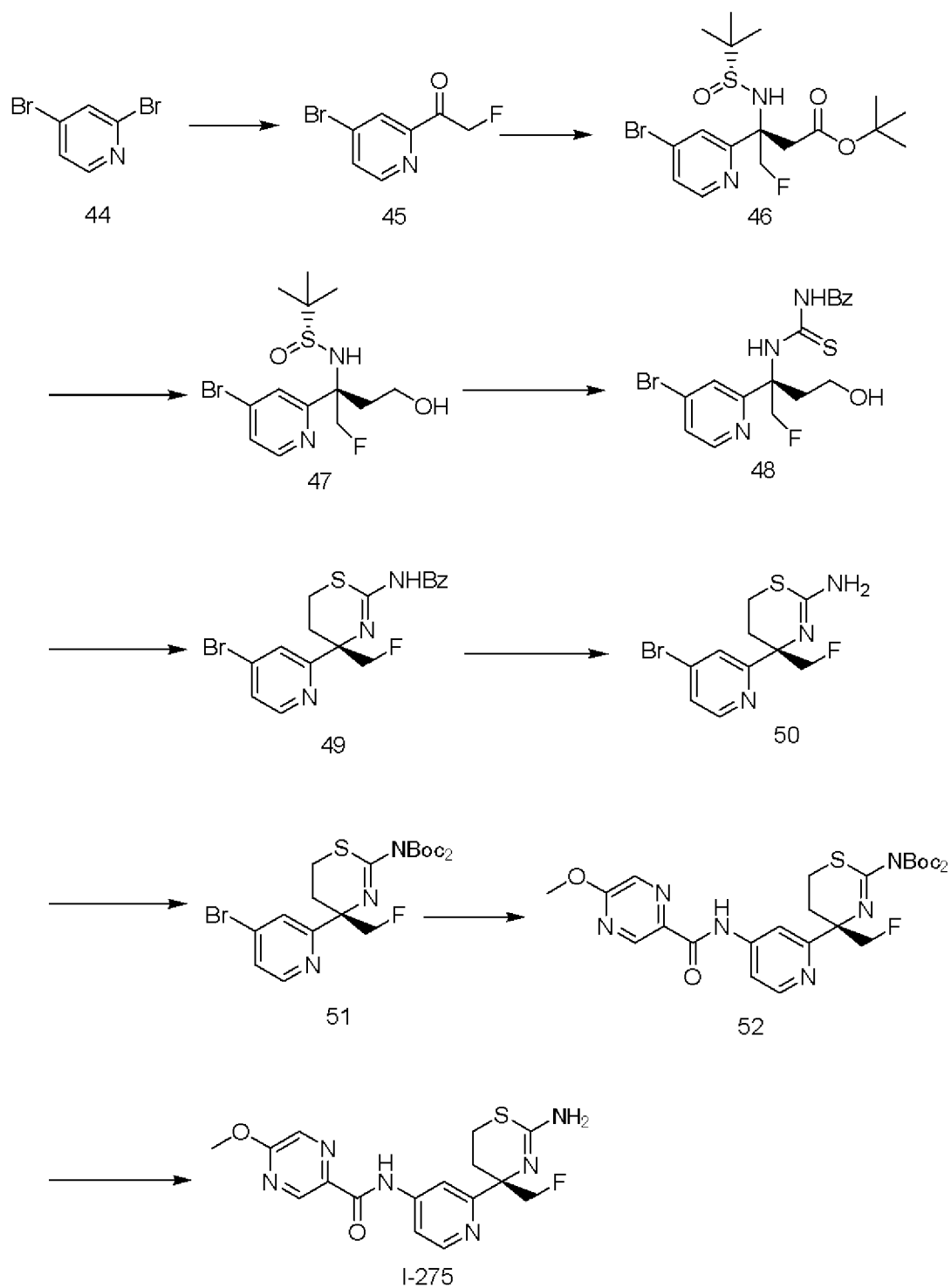
[0110] 第十二工程 化合物I-198の合成

窒素雰囲気下、化合物43(83 mg、0.170 mmol)のジクロロメタン(1.5 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(0.8 mL、10.38 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を2 mol/L炭酸カリウム水溶液(7 mL)中に加え酢酸エチル(15 mL)で抽出した。有機層を水(10 mL)で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製して化合物I-198(89 mg、収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.66 (3H, s), 2.76 (1H, dd, $J = 12.9$, 2.4 Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 12.9$, 4.2 Hz), 3.51 (3H, s), 4.08 (2H, br), 4.22 (1H, dd, $J = 4.2$, 2.4 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 5.4$, 2.1 Hz), 8.16 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.63 (1H, br)

[0111] 実施例6 化合物（I-275）の合成

[化26]



第一工程 化合物45の合成

窒素雰囲気下、化合物44（100mg）をトルエン（4mL）に溶解し、 -78°C で15分間攪拌した。同温にてn-ブチルリチウムヘキサン溶液

(2.64 mol/L, 168 μ L)を滴下した後、5分間攪拌した。反応液を -50°C に昇温し、さらに40分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(4 mL)を用いてクエンチした後、酢酸エチルにて抽出した。有機相を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物45(44.5 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.75 (1H, s), 5.91 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 5.2$, 2.0 Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

[0112] 第二工程 化合物46の合成

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(1.01 mL)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、 -78°C で10分間攪拌した後、同温にて n -ブチルリチウムヘキサン溶液(2.69 mol/L, 2.56 mL)を滴下した。氷温にて30分間攪拌した後、再び -78°C で15分間攪拌した。同温にて t -ブチルアセテート(799 mg)のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液を滴下し、20分間攪拌した。同温にてクロロチタニウムトリイソプロポキシド(2.39 g)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液を滴下し、75分間攪拌した。化合物45(500 mg)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルホンアミド(306 mg)、オルトチタン酸テトラエチル(889 mg)のテトラヒドロフラン(4.5 mL)溶液を165分間還流攪拌し、さらに室温で15分攪拌した後にテトラヒドロフラン(2.5 mL)で希釈したものを、同温にて反応液に滴下し、さらに30分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を用いてクエンチした後、酢酸エチルにて抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物46(295 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s), 1.33 (9H, s), 3.14 (2H, dd, $J = 66.2$, 16.3 Hz), 4.84 (2H, ddd, $J = 79.8$, 46.7, 9.8 Hz), 5.34 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 5.2$, 1.8 Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.35 (1H, d,

$J = 5.2 \text{ Hz}$).

[0113] 第三工程 化合物 4 7 の合成

化合物 4 6 (9.03 g) をテトラヒドロフラン (90 mL) に溶解し、蒸留水 (9 mL) を加えた。氷温にて水素化ホウ素リチウムテトラヒドロフラン溶液 (2 mol/L、51.6 mL) を加えた。室温にて 2.5 時間攪拌した後、蒸留水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物 4 7 (5.68 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (9H, s), 2.30–2.47 (2H, m), 3.15 (1H, dd, $J = 6.6, 4.7 \text{ Hz}$), 3.43–3.54 (1H, m), 3.66–3.75 (1H, m), 4.73 (2H, ddd, $J = 47.1, 17.5, 9.8 \text{ Hz}$), 5.75 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J = 5.3, 1.0 \text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 1.0 \text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J = 5.3 \text{ Hz}$).

[0114] 第四工程 化合物 4 8 の合成

化合物 4 7 (5.68 g) をメタノール (50 mL) に溶解し、室温にて塩酸メタノール溶液 (2 mol/L、50 mL) を加えた。同温にて 45 分間攪拌した後、減圧濃縮し、水に溶解した。ジエチルエーテルで分液洗浄した後、炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルにて抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗精製物 (4.23 g) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、氷温にてイソチオ酸ベンゾイル (2.67 g) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。これを減圧濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物 4 8 (6.59 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (1H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 2.40 (1H, dt, $J = 14.5, 5.8 \text{ Hz}$), 3.03 (1H, dt, $J = 14.5, 5.8 \text{ Hz}$), 3.73 (2H, q, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 5.38 (2H, ddd, $J = 57.6, 47.3, 9.8 \text{ Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J = 5.3, 1.3 \text{ Hz}$), 7.53 (2H, t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), 7.61–7.66 (2H, m), 7.87–7.90 (2H, m), 8.43 (1H, d, $J = 5.3 \text{ Hz}$), 8.92 (1H, s), 11.95 (1H, s).

[0115] 第五工程 化合物49の合成

窒素雰囲気下、化合物48（6.59 g）をジクロロメタン（130 mL）に溶解し、氷温にて1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロペニルアミン（3.96 mL）を加え、同温にて1時間攪拌した。さらに室温にて10分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いてクエンチングした。水層を酢酸エチルにて抽出し、得られた有機相を食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、抽出液を濾過した。濾液を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物49（3.09 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16-2.25 (1H, m), 2.67-2.94 (4H, m), 4.74 (2H, d dd, $J = 59.6, 47.0, 8.8$ Hz), 7.41-7.53 (4H, m), 7.65 (1H, s), 8.18 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

[0116] 第六工程 化合物50の合成

化合物49（3.09 g）をメタノール（50 mL）に溶解し、室温にてヒドラジン-水和物（1.89 g）を加えた。同温で4時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた粗精製物を、ヘキサン/酢酸エチル溶液を用いて固化させ濾取した。得られた白色固体をヘキサン/酢酸エチル溶液で洗浄し、風乾後、真空乾燥することにより化合物50（2.02 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95 (1H, ddd, $J = 13.2, 11.7, 3.6$ Hz), 2.54-2.74 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 4.58 (2H, ddd, $J = 46.8, 11.1, 8.7$ Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 8.37 (1H, d, $J = 5.0$ Hz).

[0117] 第七工程 化合物51の合成

化合物50（2.01 g）をジクロロメタン（20 mL）に溶解し、室温にて Boc_2O （3.61 g）およびDMA P（40 mg）を加えた。同温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた粗精製物を、ヘキサンを用いて固化させ濾取した。得られた白色固体をヘキサンで洗浄し、風乾後、真空乾燥することにより化合物51（2.82 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (9H, s), 1.55 (9H, s), 2.08–2.17 (1H, m), 2.62–2.70 (1H, m), 2.76–2.85 (1H, m), 2.98–3.05 (1H, m), 4.66 (2H, ddd, $J = 47.7, 23.4, 8.7$ Hz), 7.38 (1H, ddd, $J = 5.3, 1.8, 0.7$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.3$ Hz).

[0118] 第八工程 化合物 5 2 の合成

窒素雰囲気下、Xantphos (42 mg) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg) を、脱気した 1, 4-ジオキサン (1.5 mL) に溶解し、室温下、20 分間攪拌した。その後、炭酸セシウム (94 mg) と 1, 4-ジオキサン (3.8 mL) に溶解した化合物 5 1 (121 mg)、5-メトキシピラジン-2-カルボン酸アミド (44 mg) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。さらに 90 °C で 7 時間攪拌した後、室温で一晩静置した。クエン酸水溶液を用いてクエンチングし、酢酸エチルにて抽出した。有機相を水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物 5 2 (131 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (9H, s), 1.56 (9H, s), 2.04–2.13 (1H, m), 2.70–2.83 (2H, m), 2.93–3.01 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.75 (2H, ddd, $J = 47.6, 31.6, 8.6$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 1.4, 0.5$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J = 5.5, 2.1$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.00 (1H, dd, $J = 1.4, 0.5$ Hz), 9.75 (1H, s).

[0119] 第九工程 化合物 (1-275) の合成

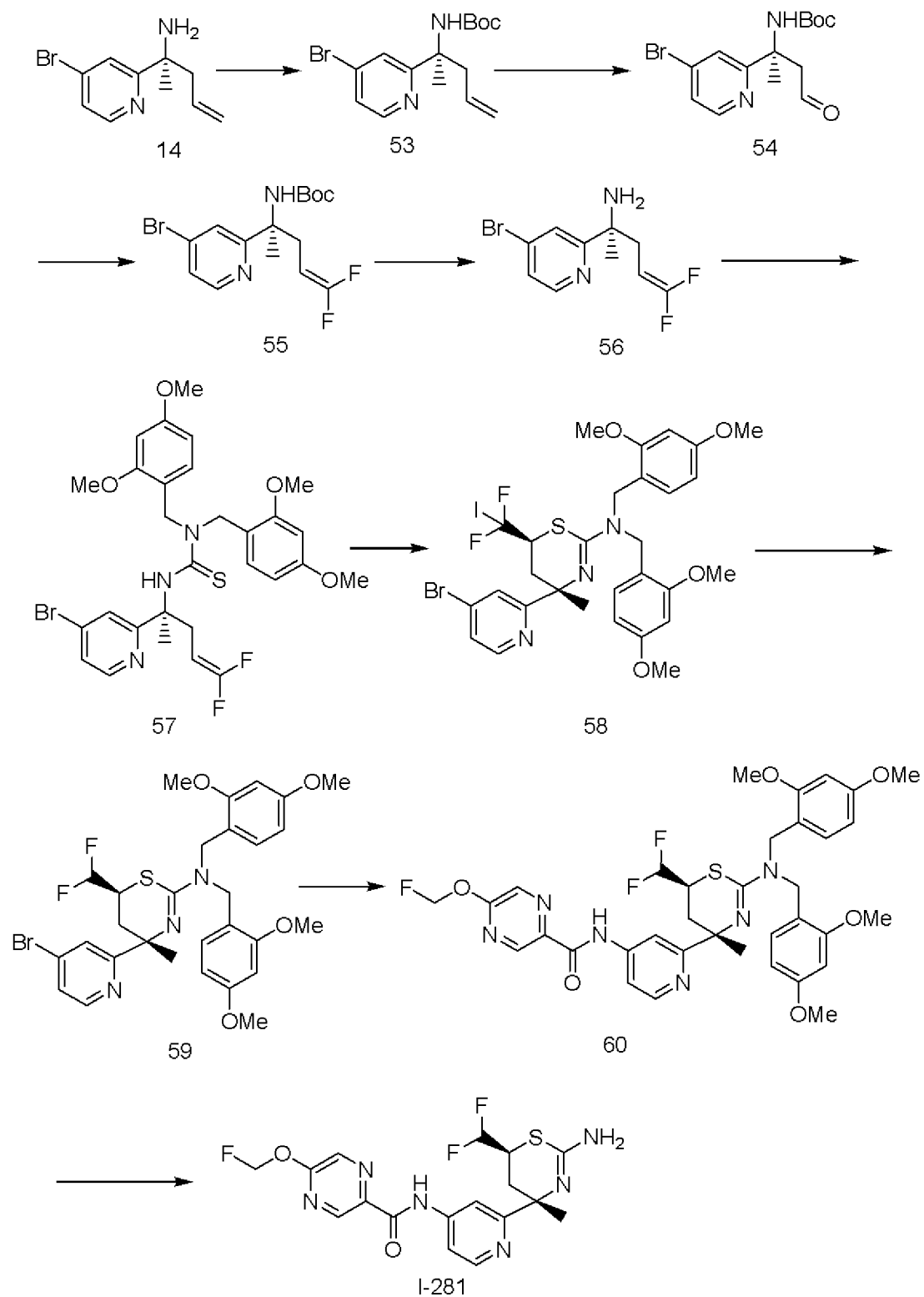
化合物 5 2 (130 mg) をギ酸 (863 μL) に溶解し、室温下で 3.5 時間攪拌した。水、ジエチルエーテルを加え、分液後、水相に炭酸ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルにて抽出し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、クロマトグラフィーで精製した。得られた粗精製物をヘキサン-酢酸エチル溶液を用いて固化させ濾取した。得られた白色固体をヘキサン-酢酸エチル溶液で洗浄し、風乾後、真空乾燥することにより化合物 (1-275) (68 mg)

)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (1H, ddd, $J = 12.6, 11.7, 4.2$ Hz), 2.62–2.79 (2H, m), 2.88–2.95 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.64 (2H, ddd, $J = 47.5, 16.1, 8.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 5.5, 2.1$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 1.2, 0.6$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.01 (1H, dd, $J = 1.2, 0.6$ Hz), 9.63 (1H, s).

[0120] 実施例7 化合物 (I-281) の合成

[化27]



[0121] 第一工程 化合物 53 の合成

化合物 14 (5.4 g) をジクロロメタン (70 mL) に溶解し、室温で

Boc₂O (5.2 mL)を加えた。室温で19時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物53 (7.5 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.69 (3H, s), 2.64 (1H, dd, J = 13.9, 6.9 Hz), 2.94 (1H, brs), 5.06 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.50 (1H, m), 5.98 (1H, brs), 7.32 (1H, dd, J = 5.3, 1.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.34 (1H, d, J = 5.3 Hz).

[0122] 第二工程 化合物54の合成

化合物53 (7.5 g)をテトラヒドロフラン (150 mL)に溶解し、水 (150 mL)を加えた。氷冷下、酸化オスミウム (VI) カリウム塩2水和物 (405 mg)と過ヨウ素酸ナトリウム (14.1 g)を加え、室温で2時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物54 (3.1 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (9H, s), 1.68 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 16.2, 2.2 Hz), 3.44 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.04 (1H, brs), 7.37 (1H, dd, J = 5.4, 1.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.69 (1H, s).

[0123] 第三工程 化合物55の合成

化合物54 (3.1 g)をDMF (31 mL)に溶解し、室温にてトリフェニルホスフィン (9.48 g)と2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (6.89 g)を加え、80℃にて1.5時間攪拌した。氷冷した後、水を加えて酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物55 (1.81 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s), 1.65 (3H, s), 2.61 (1H, dd, J = 14.4, 7.9 Hz), 3.06 (1H, brs), 3.94 (1H, m), 6.13 (1H, brs), 7.35 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.54 (1H, brs), 8.34 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[0124] 第四工程 化合物 5 6 の合成

化合物 5 5 (1.81 g) をジクロロメタン (36 mL) に溶解し、氷冷下、TFA (3.7 mL) を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、氷冷下、飽和重曹水を加えて酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物 5 6 (1.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, s), 2.42 (1H, dddd, $J = 14.3, 8.6, 1.7, 0.8$ Hz), 2.54 (1H, ddt, $J = 14.3, 7.7, 2.0$ Hz), 4.02 (1H, dddd, $J = 25.2, 8.6, 7.7, 2.5$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 5.2, 1.9$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

[0125] 第五工程 化合物 5 7 の合成

化合物 5 6 (1.18 g) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下、チオカルボニルジイミダゾール (1.14 g) を加えて室温にて 3 時間攪拌した。ビス (2, 4-ジメトキシベンジル) アミン (2.03 g) を加えて室温にて 2 時間攪拌した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物 5 7 (1.69 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (3H, s), 2.92 (1H, dd, $J = 14.5, 8.0$ Hz), 3.57 (1H, ddt, $J = 14.5, 8.0, 1.9$ Hz), 3.71 (1H, td, $J = 8.0, 2.7$ Hz), 3.79 (6H, s), 3.79 (6H, s), 4.93 (4H, brs), 6.44–6.51 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 1.7, 0.5$ Hz), 7.43 (1H, s), 8.10 (1H, dd, $J = 5.3, 0.5$ Hz).

[0126] 第六工程 化合物 5 8 の合成

ヨウ素 (134 mg) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、氷冷下、化合物 5 7 (280 mg) とパラトルエンスルホン酸 1 水和物 (100 mg) のアセトニトリル (15 mL) 溶液を加え、アセトニトリル (5 mL) で洗い込んだ。0℃で 2 時間攪拌した後、亜硫酸水素ナトリウム (92 mg) と炭酸水素ナトリウム (185 mg) の水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得

られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物58 (47.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (1H, dd, $J = 12.5, 11.8$ Hz), 1.55 (3H, s), 3.17 (1H, dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz), 3.30 (1H, ddt, $J = 11.8, 7.7, 5.4$ Hz), 3.75 (6H, s), 3.80 (6H, s), 4.62 (2H, d, $J = 16.3$ Hz), 4.71 (2H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.43 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.48 (2H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 8.32 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

[0127] 第七工程 化合物59の合成

化合物58 (54.9 mg) をトルエン (5 mL) に溶解し、室温にて水素化トリブチルスズ (114 μL) とアゾビスイソブチロニトリル (4.7 mg) を加えた。60°Cで3時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物59 (15.6 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (1H, m), 1.54 (3H, s), 2.98 (1H, dd, $J = 12.9, 4.5$ Hz), 3.25 (1H, m), 3.75 (6H, s), 3.81 (6H, s), 4.58 (2H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.75 (2H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.58 (1H, td, $J = 56.3, 5.2$ Hz), 6.44 (2H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.49 (2H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 5.2, 1.8$ Hz), 7.39 (1H, brs), 8.32 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

[0128] 第八工程 化合物60の合成

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.0 mg)、Xantphos (9.4 mg) を1, 4-ジオキサン (1 mL) に溶解して窒素置換し、室温で20分間攪拌した後、炭酸セシウム (26.4 mg) を加えた。この反応混合液を、窒素置換した化合物59 (17.2 mg) と5-フルオロメトキシピラジーン-2-カルボン酸アミド (5.6 mg) の1, 4-ジオキサン (1 mL) 溶液中に滴下し、1, 4-ジオキサン (1 mL) で洗い込んだ。反応混合物を再び窒素置換した後、80°Cで3時間、90°Cで4.5時間攪拌した。氷冷下、水

を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物 60 (6.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (1H, m), 1.60 (3H, s), 3.02 (1H, dd, $J = 12.8$, 4.4 Hz), 3.30 (1H, m), 3.70 (6H, s), 3.78 (6H, s), 4.53 (2H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.86 (2H, d, $J = 16.5$ Hz), 5.60 (1H, td, $J = 56.3$, 5.3 Hz), 6.18 (2H, d, $J = 51.0$ Hz), 6.43–6.51 (4H, m), 6.97 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 5.5$, 2.2 Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.09 (1H, d, $J = 1.3$ Hz) 9.28 (1H, s).

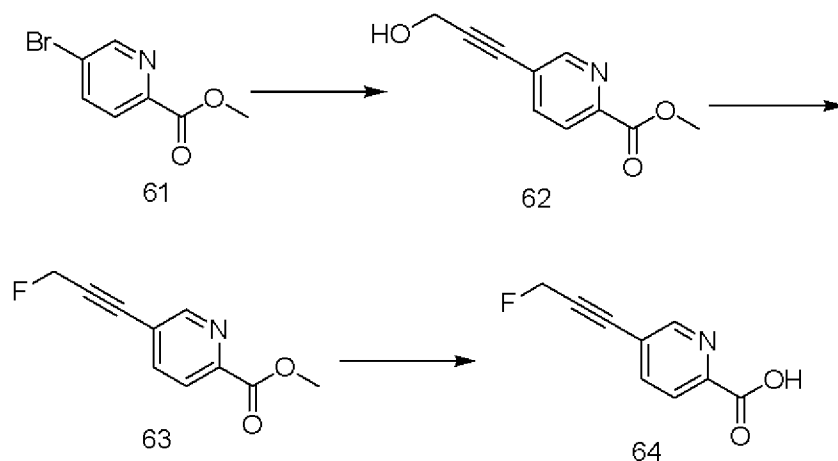
[0129] 第九工程 化合物 (1-281) の合成

化合物 60 (6.7 mg) を TFA (657 μL) に溶解し、アニソール (9.3 μL) を加えて 80°C で 13.5 時間攪拌した。氷冷下、飽和重曹水を加え、酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。得られた粗生成物をジイソプロピルエーテル／ヘキサンで洗浄して固化させ、濾取した。風乾後、真空乾燥することにより化合物 (1-281) (1.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (1H, dd, $J = 13.0$, 13.0 Hz), 1.67 (3H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 13.0$, 4.6 Hz), 3.49 (1H, m), 3.85 (2H, s), 5.75 (1H, td, $J = 55.7$, 4.9 Hz), 6.16 (2H, d, $J = 50.9$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 5.5$, 2.0 Hz), 8.32 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.08 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 9.68 (1H, s).

[0130] 参考例 1 化合物 64 の合成

[化28]



[0131] 第一工程

5-ブロモピコリン酸メチルエステル(61)(2.5 g)をテトラヒドロフラン(50 ml)に溶解し、室温にてプロパルギルアルコール(828 μ l)、トリエチルアミン(4.81 ml)とジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (406 mg)を加え、70度にて3時間撹拌した。反応液をろ過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(62)(1.32 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.01 (3H, s), 4.55 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.80 (1H, s).

第二工程

化合物(62)(1.30 g)をジクロロメタン(40 ml)に溶解し、0度にてビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(1.88 ml)を加え、40分間撹拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水、クロロホルムを加えてろ過した。食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(63)(202 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.02 (3H, s), 5.22 (2H, d, $J = 47.2$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

Hz).

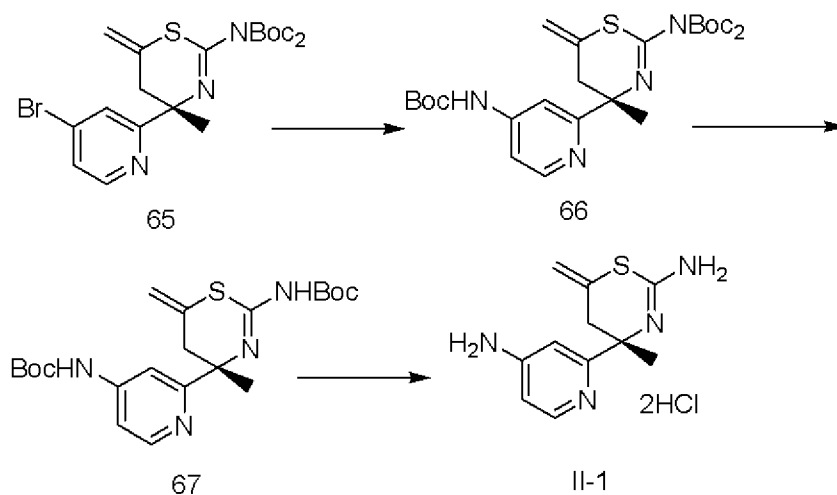
第三工程

化合物(63)(238 mg)をテトラヒドロフラン(2.4 ml)とメタノール(2.4 ml)に溶解し、室温にて2.0 M 水酸化ナトリウム水溶液(922 μ l)を加え、25分間攪拌した。反応液にエーテルを加え、水で抽出した。0度にて2.0 M 塩酸水溶液を加え、析出した固体を集めて化合物(64)(197 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.42 (2H, d, $J = 46.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 13.43 (1H, brs).

[0132] 参考例2 化合物 (II-1) の合成

[化29]



第一工程

4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(1.045 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(551 mg)を1,4-ジオキサン(20 ml)に溶解して窒素置換し、室温下20分間攪拌した。その後、炭酸セシウム(5.88 g)を加えた。この反応混合液を、窒素置換した化合物(65)(3.0 g)と α -ブチルカルバメート(776 mg)の1,4-ジオキサン(20 ml)溶液中に滴下した。このとき、フラスコの洗浄に1,4-ジオキサン(20 ml)を用いた。反応混合物を再び窒素置換した後、80 $^{\circ}\text{C}$ で1時間、90 $^{\circ}\text{C}$ で5.5時間攪拌した。反応液を0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、水と酢酸エチルを加えてセライト濾過し、濾液を酢酸エチル

で抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(66)(1.78 g, t-ブチルカルバメートとの混合物)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, s), 1.50 (18H, s), 1.51 (9H, s), 2.32 (1H, brd, $J = 14.0$ Hz), 2.95 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 5.22 (1H, brs), 5.30 (1H, brs), 6.78 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 5.5, 2.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

第二工程

化合物(66)(1.25 g, t-ブチルカルバメートとの混合物)をテトラヒドロフラン(5 ml)に溶解し、4M塩酸-1,4-ジオキサン(5 ml)を加え、室温で6時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチルとヘキサンを用いて固化させることにより化合物(67)(567 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (18H, s), 1.62 (3H, s), 2.80 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.09 (1H, brd, $J = 13.6$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.72 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 5.5, 2.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 5.5$ Hz).

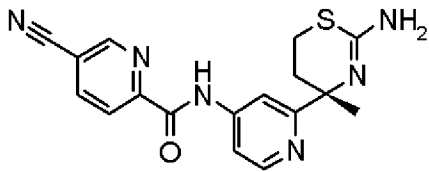
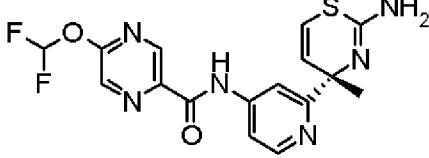
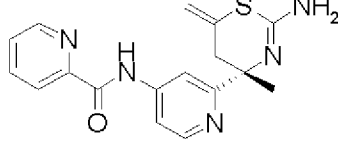
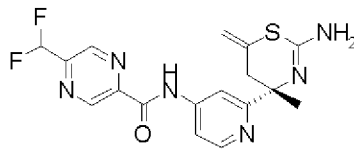
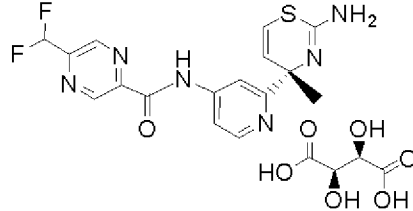
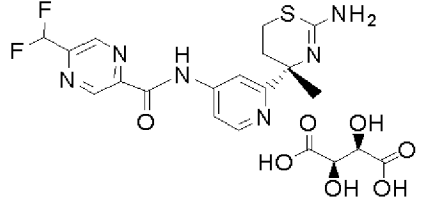
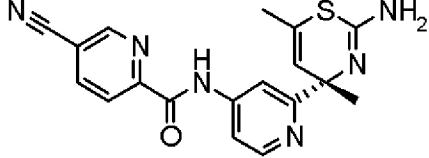
第三工程

化合物(67)(335 mg)を4M塩酸-酢酸エチル(9.64 ml)に溶解し、室温で28時間攪拌した。その後、析出した固体を濾別して酢酸エチルで洗浄し、化合物(11-1)(191 mg)を得た。

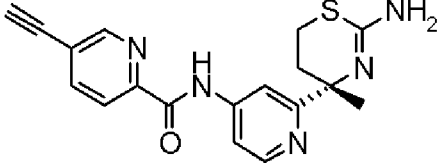
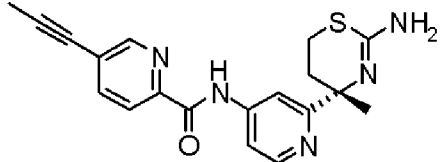
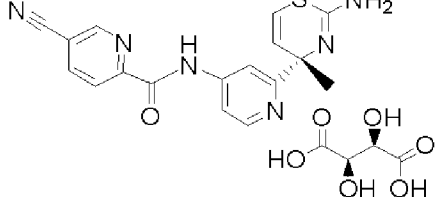
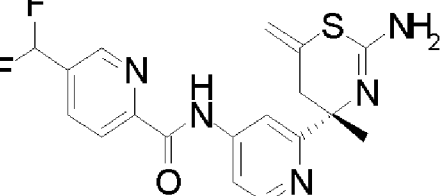
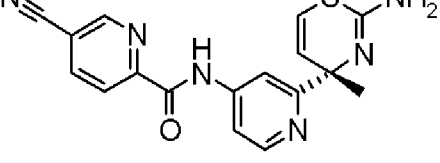
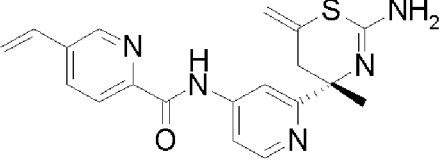
[0133] 上記と同様にして以下の化合物を合成する。表中、RTは保持時間(分)を表す。

[0134]

[表1-1]

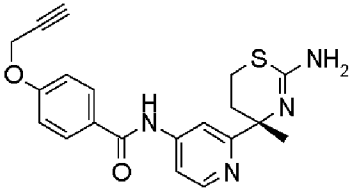
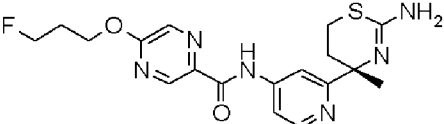
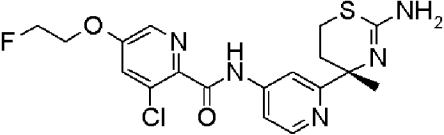
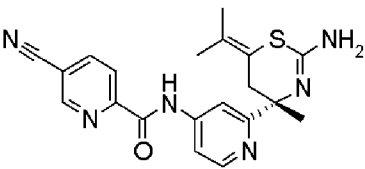
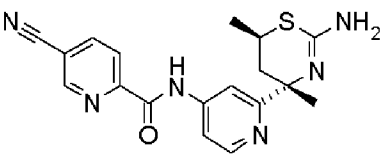
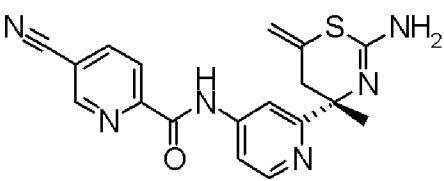
化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-1		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.41(3H, s), 1.67-1.76(1H, m), 1.99-2.28(1H, m), 2.54-2.60(1H, m), 2.78-2.93(1H, m), 1.79(2H, bs), 7.74(1H, dd, J = 3.0, 6.0Hz), 7.99(1H, d, J = 1.8Hz), 8.28(1H, dd, J = 0.9, 8.1Hz), 8.44(1H, d, J = 5.7Hz), 8.59(1H, dd, J = 2.1, 8.1Hz), 9.21(1H, dd, J = 0.9, 2.1Hz), 11.07(1H, bs).	353	0.77	A
I-2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.55 (2H, br), 6.30 (1H, d, J = 9.60 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.60 Hz), 7.51 (1H, t, J = 71.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.07 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.58 (1H, brs)	393	1.1	B
I-3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.55 (3H, s), 2.76 (2H, s), 5.08 (1H, s), 5.19 (1H, s), 7.50-7.54 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.90-7.95 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.63 (1H, d, J = 4.6 Hz), 10.18 (1H, s).	340	1.14	A
I-4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 1.84 (3H, s), 2.69-2.74 (2H, m), 5.18 (1H, s), 5.32 (1H, s), 6.80 (1H, t, J = 53.9 Hz), 7.51 (1H, s), 8.05 (1H, br s), 8.56 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.96 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.95 (1H, s).	391	1.24	A
I-5		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.87 (3H, s), 4.45 (2H, s), 6.53 (2H, s), 7.88-7.93 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 13.2, 1.6 Hz), 8.34-8.43 (2H, m), 8.48-8.51 (1H, m), 9.06-9.07 (1H, m).	351	0.85	A
I-6		¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.75 (3H, s), 2.15-2.25 (1H, m), 2.76-2.94 (2H, m), 3.10-3.17 (1H, m), 4.45 (2H, s), 6.95 (1H, t, J = 54.2 Hz), 7.95-7.97 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 9.04 (1H, s), 9.40 (1H, s).	379	0.87	A
I-7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.94 (3H, s), 2.08 (3H, d, J = 1.5 Hz), 6.24 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70-7.71 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 5.3, 1.9 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 8.1, 0.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.94 (1H, br s), 10.17 (1H, s).	365	0.92	A

[表1-2]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-8		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.25 (2H, s), 1.65 (3H, s), 1.89-1.98 (1H, m), 2.71-2.83 (2H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.41 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98-8.02 (2H, m), 8.25 (1H, dd, J = 8.1, 0.8 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.71-8.72 (1H, m), 10.10 (1H, s).	352	0.98	A
I-9		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.82 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.28-2.35 (1H, m), 2.82-3.02 (2H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.86-7.88 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (2H, d, J = 5.4 Hz), 8.63 (2H, s), 10.20 (1H, s).	366	1.15	A
I-10			351	0.85	A
I-11		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (9H, s), 2.76 (3H, d, J = 13.9 Hz), 2.83 (3H, d, J = 13.9 Hz), 5.09 (3H, s), 5.20 (3H, s), 6.81 (4H, t, J = 55.3 Hz), 7.66 (3H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (3H, dd, J = 5.6, 2.0 Hz), 8.08 (3H, d, J = 8.2 Hz), 8.39 (3H, d, J = 8.2 Hz), 8.55 (3H, d, J = 5.6 Hz), 8.78 (2H, s), 10.11 (2H, s).	390	1.21	A
I-12		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.56 (2H, brs), 6.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.91 (1H, m), 9.96 (1H, s).	351	0.82	A
I-13			366	1.44	A

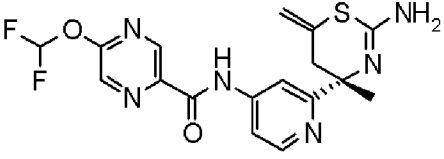
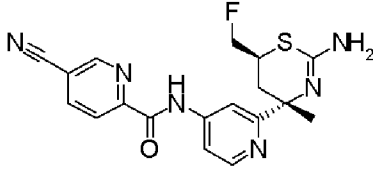
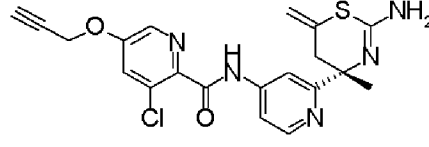
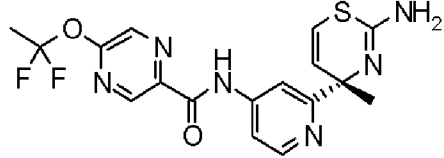
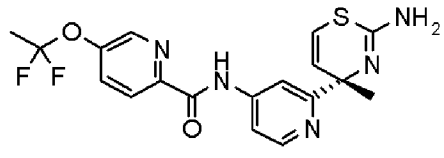
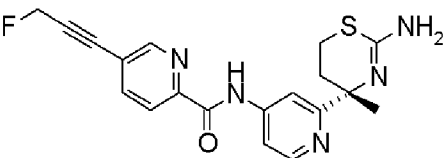
[0136]

[表1-3]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-14		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.60 (1H, s), 4.91 (2H, s), 5.79 (2H, br s), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.77 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.6 Hz), 10.48 (1H, s).	381	1.11	B
I-15		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.65-1.76 (1H, m), 2.10-2.28 (3H, m), 2.53-2.61 (1H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 4.48-4.60 (3H, m), 4.66-4.72 (1H, m), 5.78 (2H, brs), 7.71 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.96 (1H, s), 8.38-8.45 (2H, m), 8.89 (1H, s), 10.73 (1H, brs).	405	1.08	B
I-16		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 2.21-2.29 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 4.41-4.45 (1H, m), 4.48-4.53 (1H, m), 4.71-4.75 (1H, m), 4.82-4.87 (1H, m), 5.82 (2H, br s), 7.66-7.74 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.37-8.45 (2H, m), 10.87 (1H, br s).	424	1.05	B
I-17		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.35 (3H, s), 1.63 (3H, s), 1.69 (3H, s), 2.62 (2H, s), 6.02 (2H, brs), 7.72 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.21 (1H, s), 11.03 (1H, brs).	393	1.16	B
I-18		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.21-1.30 (1H, m), 1.48 (3H, s), 2.57-2.73 (2H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.21 (1H, s), 11.13 (1H, brs).	367	1.05	B
I-19		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.53-2.62 (1H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 4.98 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.13 (2H, s), 7.73 (1H, dd, J = 5.3, 2.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 2.3, 8.1 Hz), 9.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 11.04 (1H, s).	365	1	B

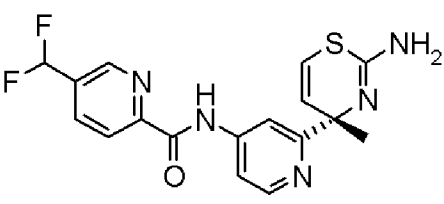
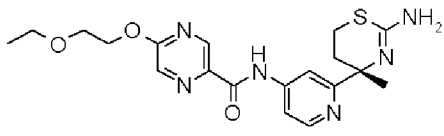
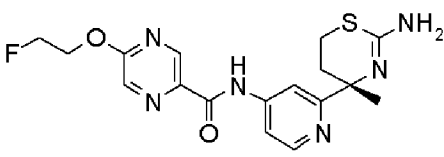
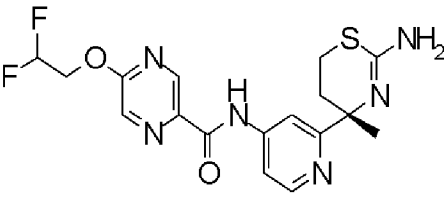
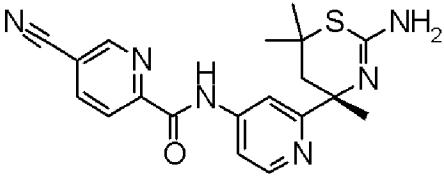
[0137]

[表1-4]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-20		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.54-2.58 (1H, m), 3.29-3.34 (1H, m), 4.97 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.11 (2H, br s), 7.71 (1H, dd, J = 2.0, 5.6 Hz), 7.81 (1H, t, J = 71.5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.99 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.90 (1H, s).	407	1.21	B
I-21		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.16-1.27 (1H, m), 1.46 (3H, s), 2.66-2.74 (1H, m), 2.96-3.07 (1H, m), 4.25-4.57 (2H, m), 6.06 (2H, br s), 7.73-7.78 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.27-8.32 (1H, m), 8.46-8.50 (1H, m), 8.57-8.62 (1H, m), 9.21 (1H, s), 11.13 (1H, s).	385	1.04	B
I-22		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.38 (3H, s), 2.60 (2H, s), 3.73 (1H, s), 5.01 (1H, s), 5.06 (2H, s), 5.09 (1H, s), 7.61-7.68 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.38-8.45 (2H, m), 10.89 (1H, s).	428	1.26	B
I-23		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.14 (3H, t, J = 13.9 Hz), 4.54 (2H, br s), 6.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 5.6, 2.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.17 (1H, s), 9.60 (1H, s).	407	1.09	A
I-24		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.02 (3H, t, J = 13.4 Hz), 4.55 (2H, br s), 6.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.70-7.75 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J = 5.6, 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.99 (1H, s).	406	1.2	A
I-25		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.68-1.75 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.55-2.61 (1H, m), 2.88-2.93 (1H, m), 5.44 (2H, d, J = 46.6 Hz), 5.81 (2H, br s), 7.75 (1H, dd, J = 5.6, 2.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.96 (1H, s).	384	1.03	A

[0138]

[表1-5]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-26		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.56 (2H, br s), 6.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.82 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 5.6, 2.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.78 (1H, s), 10.08 (1H, s).	376	1.01	A
I-27		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.74 (3H, s), 1.96 (1H, ddd, J = 13.5, 12.3, 3.9 Hz), 2.82 (1H, dt, J = 12.3, 3.6 Hz), 2.94 (1H, dt, J = 12.6, 3.9 Hz), 3.06 (1H, dt, 13.5, 3.6 Hz), 3.60 (1H, q, J = 7.2 Hz), 3.83 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 5.7, 1.5 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 1.2, 0.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.98 (1H, dd, J = 1.2, 0.6 Hz), 9.78 (1H, br s).	417	1.08	B
I-28		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.49 (3H, s), 1.81 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.54 (1H, m), 2.96 (1H, m), 4.67 (1H, dt, J = 31.5, 3.0 Hz), 4.81 (1H, dt, J = 43.8, 3.9 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 5.4, 1.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.5 Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.9 (1H, br s).	391	1.02	B
I-29		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.70 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.89 (1H, m), 4.74 (1H, td, J = 15.0, 3.3 Hz), 5.83 (1H, br s), 6.47 (1H, tt, J = 54.0, 3.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 5.4, 1.8 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.8 (1H, br s).	409	1.1	B
I-30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.81 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.75 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.01 (1H, d, J = 14.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.1, 0.6 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.91 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 9.96 (1H, br s).	381	1.06	B

[0139]

[表1-6]

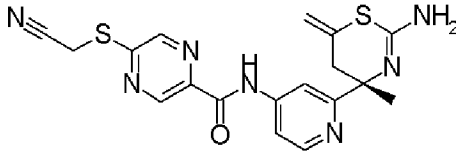
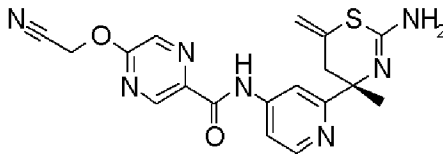
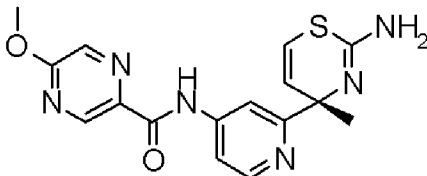
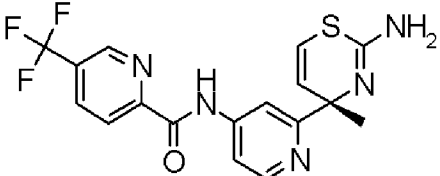
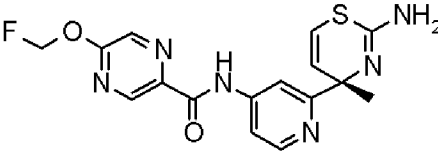
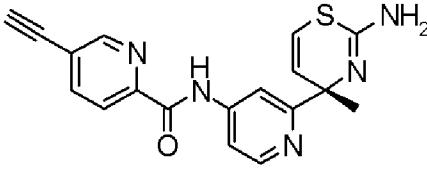
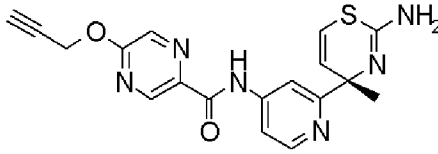
化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-31		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.69 (1H, ddd, J = 12.6, 10.5, 3.6 Hz), 2.24 (1H, ddd, J = 12.6, 6.3, 3.3 Hz), 2.55 (1H, m), 2.90 (1H, ddd, J = 12.0, 6.3, 3.9 Hz), 5.16 (q, J = 9.0 Hz), 5.80 (2H, br s), 7.71 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 5.7, 0.6 Hz), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.9 (1H, br s)	427	1.24	B
I-32		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.85 (3H, s), 2.35 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.97 (1H, m), 7.78 (1H, m), 7.80 (1H, t, J = 70.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45 (1H, dd, J = 3.6 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.98 (1H, d, J = 1.2 Hz), 11.0 (1H, br s)	395	1.11	A
I-33		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.35 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.10 (2H, br s), 7.65 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.99 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 6.16 Hz), 8.85 (1H, s), 10.48 (1H, s).	330	0.77	B
I-34			358	1.03	B
I-35		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.14 (2H, br s), 7.67 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 9.9 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.66 (1H, s), 10.87 (1H, s).	376	0.97	B
I-36		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.37 (3H, s), 2.52-2.62 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.16 (2H, br s), 7.75 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.13 (1H, s), 11.03 (1H, s).	408	1.31	B
I-37		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.52-2.60 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.97 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.12 (2H, br s), 7.69 (1H, dd, J = 1.2, 5.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.71 (1H, s).	371	1.09	B

[0140] [表1-7]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-38		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.54-2.61 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.14 (2H, br s), 6.21 (2H, d, J = 51 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.59 (1H, s), 10.83 (1H, s).	389	1.08	B
I-39		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.50-2.55 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.15 (2H, br s), 7.63 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.46 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.82 (1H, s), 9.11 (1H, d, J = 2.2 Hz), 11.20 (1H, s).	399	1.07	B
I-40		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.53-2.60 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.18 (2H, br s), 7.66 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.90 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 9.6 Hz), 9.04 (1H, s), 11.11 (1H, s).	383	0.97	B
I-41		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.13 (2H, br s), 7.72 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.19 (2H, dd, J = 7.5, 21.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.80 (1H, s), 10.88 (1H, s).	374	1.15	B
I-42		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.98 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.13 (2H, br s), 7.63 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.97 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.6 Hz), 10.90 (1H, s).			
I-43		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.34 (3H, s), 2.44 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.61 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.99 (1H, s), 5.09 (1H, s), 6.12 (2H, br s), 7.54 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.73 (2H, br s), 8.01 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 4.0 Hz), 10.34 (1H, s).	386	1.05	A
I-44		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.50-2.60 (2H, m), 3.64 (1H, s), 4.98 (1H, s), 5.07 (1H, s), 5.15 (2H, s), 6.13 (2H, br s), 7.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.10 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.75 (1H, s).	395	1.16	B

[0141]

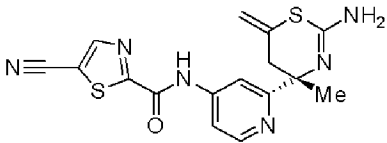
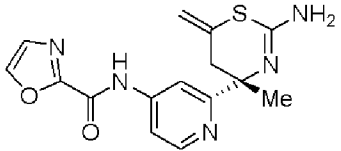
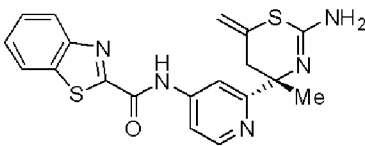
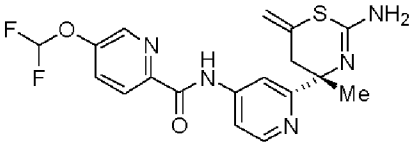
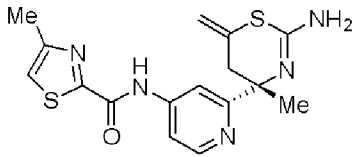
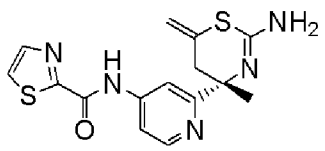
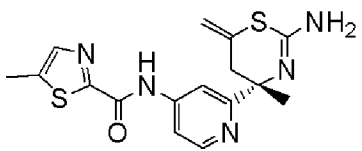
[表1-8]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-45		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.53 (3H, s), 2.72 (1H, d, J = 14.0 Hz), 2.76 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.08 (2H, s), 5.08 (1H, s), 5.18 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.34 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.63 (1H, s)	412	1.2	A
I-46		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.52 (3H, s), 2.68 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.77 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.08 (1H, s), 5.15 (2H, s), 5.18 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.59 (1H, s)	396	0.99	A
I-47			357	1.01	A
I-48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.68 (3H, s), 3.78 (2H, brs), 6.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.89 (1H, brs), 10.05 (1H, s)	394	1.18	A
I-49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.55 (2H, brs), 6.15 (2H, d, J = 50.9 Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 5.6, 2.2 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.61 (1H, s)	375	0.87	A
I-50		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 3.40 (1H, s), 4.54 (2H, brs), 6.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.70 (1H, m), 10.04 (1H, s)	350	1.05	A
I-51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.55 (1H, t, J = 2.3 Hz), 5.09 (2H, d, J = 2.3 Hz), 6.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.36 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.61 (1H, s)	381	1.04	A

[表1-9]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-52		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.51 (3H, s), 2.66 (1H, d, J = 13.8 Hz), 2.76 (1H, d, J = 13.8 Hz), 3.33 (2H, t, J = 9.0 Hz), 4.73 (2H, t, J = 9.0 Hz), 5.07 (1H, s), 5.19 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 1.5, 8.0 Hz), 8.08 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 9.99 (1H, s).	382	1.12	B
I-53		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.81 (3H, s), 2.75 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.55 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.12 (1H, s), 5.23 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.5, 8.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.56 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.39 (1H, s).	380	1.17	B
I-54		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.56 (2H, dd, J = 8.4, 13.8 Hz), 4.43 (4H, brs), 4.99 (1H, s), 5.08 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.26 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.4 Hz), 10.7 (1H, s).	1.07	398	B
I-55		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.29 (3H, s), 2.56 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.07 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 2.1, 5.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 11.1 (1H, s).	1.22	442	B
I-56		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.41 (3H, s), 2.64 (2H, s), 5.02 (1H, s), 5.10 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 2.1, 5.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.32 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.93 (1H, s), 11.0 (1H, s).	1.3	408	B
I-57		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.13 (2H, brs), 7.69 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.87 (1H, s), 11.21 (1H, brs).	414	1.26	B
I-58		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.52 (1H, d, J = 13.5 Hz), 2.63 (1H, d, J = 13.5 Hz), 5.00 (1H, s), 5.10 (1H, s), 6.13 (2H, brs), 7.42 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 5.4, 1.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.54 (1H, s), 10.94 (1H, brs).	422	1.5	B

[表1-10]

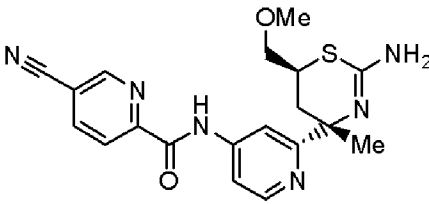
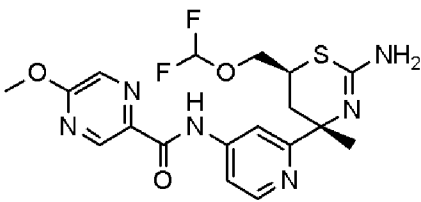
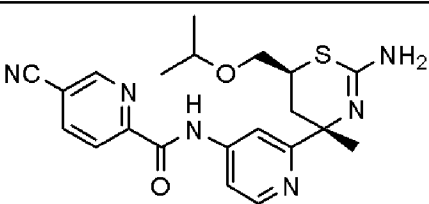
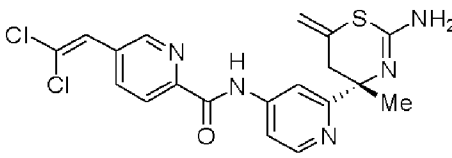
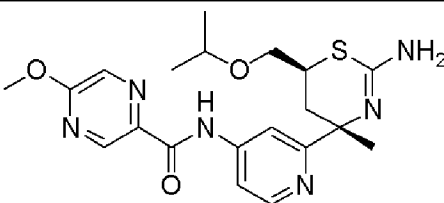
化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-59		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.17 (2H, br s), 7.65 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.93 (1H, s), 11.40 (1H, brs).	371	1.05	B
I-60		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.38 (3H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.16 (2H, brs), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.02 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 6.4 Hz), 11.18 (1H, brs).	320	0.8	B
I-61		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.38 (3H, s), 2.51-2.62 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.16 (2H, brs), 7.62-7.72 (3H, m), 8.18 (1H, s), 8.26 (2H, dd, J = 16.4, 8.0 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.43 (1H, brs).			
I-62		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.50-2.61 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.17 (2H, brs), 7.49 (1H, t, J = 73.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.63 (1H, s), 10.84 (1H, brs).	406	1.22	B
I-63		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.12 (2H, brs), 7.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.74 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.00 (1H, s).	360	1.12	B
I-64		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.37 (3H, s), 2.56 (5H, brs), 4.97 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.12 (2H, brs), 7.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.74 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.00 (1H, brs).	346	0.94	B
I-65		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.51-2.60 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.12 (2H, brs), 7.63 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.82 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.2 Hz), 10.95 (1H, brs).	360	1.08	B

[0144]

[表1-11]

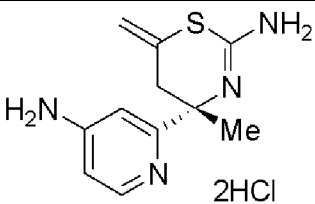
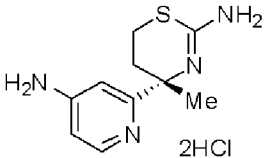
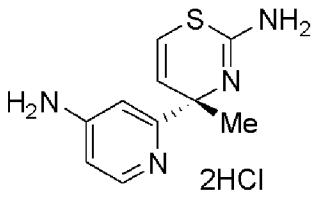
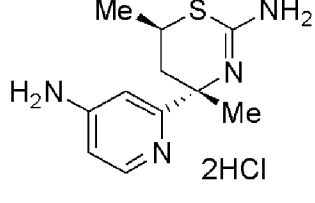
化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-66		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.35 (3H, s), 2.53-2.61 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.98 (1H, s), 5.08 (1H, s), 6.13 (2H, brs), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 3.6 Hz), 10.66 (1H, brs).	370	1.1	B
I-67		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.51-2.61 (2H, m), 3.74 (1H, s), 4.98 (1H, s), 5.06 (3H, s), 6.14 (2H, brs), 7.66 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.97 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 4.4 Hz), 10.77 (1H, brs).	412	1.15	B
I-68		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.57 (2H, s), 4.81 (1H, s), 4.98 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 11.1, 1.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.65-8.66 (1H, m), 10.94 (1H, s).	382	1.2	A
I-69		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 4.73 (1H, s), 4.98 (1H, s), 5.07 (1H, s), 6.15 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.09-8.20 (3H, m), 8.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.83 (1H, dd, J = 1.8, 0.8 Hz), 10.90 (1H, s).	364	1.19	A
I-70		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, s), 1.97 (3H, d, J = 4.5 Hz), 2.75 (1H, d, J = 13.9 Hz), 2.86 (1H, d, J = 14.1 Hz), 5.09 (1H, s), 5.20 (1H, s), 6.48-6.50 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 5.5, 1.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (2H, d, J = 5.5 Hz), 10.12 (1H, s).	380	1.55	A
I-71		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.47 (1H, t, J = 13.3 Hz), 1.65 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J = 13.3, 3.5 Hz), 3.20-3.29 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J = 9.9, 7.8 Hz), 4.00 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 6.18 (1H, t, J = 73.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.95 (1H, dq, J = 5.4, 1.0 Hz), 8.22 (1H, dq, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.92 (1H, t, J = 1.0 Hz), 9.97 (1H, br s).	433	1.24	A
I-72		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.46 (1H, t, J = 12.9 Hz), 1.65 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J = 13.3, 3.4 Hz), 3.15-3.25 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.38 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 9.5, 4.3 Hz), 4.07 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.1 Hz), 9.64 (1H, br s).	403	1.15	A

[表1-12]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-73		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.52 (1H, t, J = 13.0 Hz), 1.66 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J = 13.0, 3.4 Hz), 3.16-3.25 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.38 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 9.5, 4.3 Hz), 5.13 (2H, br s), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 5.5, 1.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.92 (1H, t, J = 0.9 Hz).	397	1.07	A
I-74		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.38 (1H, t, J = 12.7 Hz), 1.61 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J = 13.3, 3.4 Hz), 3.14-3.23 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J = 9.8, 7.8 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 10.0, 5.1 Hz), 4.07 (3H, d, J = 0.9 Hz), 6.17 (3H, t, J = 75 Hz), 7.30 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 5.4, 1.3 Hz), 8.16 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.01 (1H, s), 9.60 (1H, br s).	439	1.26	A
I-75		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.11 (6H, t, J = 5.5 Hz), 1.40 (1H, t, J = 12.8 Hz), 1.63 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 13.3, 3.4 Hz), 3.06-3.16 (1H, m), 3.35 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.46-3.58 (1H, m), 3.68 (1H, dd, J = 9.5, 4.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 5.5, 1.9 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.92-8.93 (1H, m), 9.93 (1H, br s).	425	1.33	A
I-76		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.54 (3H, s), 2.74 (2H, s), 5.07 (1H, s), 5.18 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.13-8.19 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.08 (1H, s).	434	1.53	A
I-77		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.11 (6H, dd, J = 5.6, 4.9 Hz), 1.47 (1H, t, J = 12.8 Hz), 1.67 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 13.5, 3.3 Hz), 3.13-3.23 (1H, m), 3.36 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.48-3.56 (1H, m), 3.69 (1H, dd, J = 9.3, 4.1 Hz), 4.07 (3H, s), 7.26-7.27 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 5.3, 1.8 Hz), 8.17-8.18 (1H, m), 8.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.00-9.01 (1H, m), 9.65 (1H, br s).	431	1.35	A

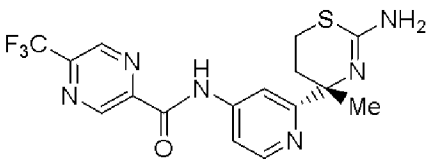
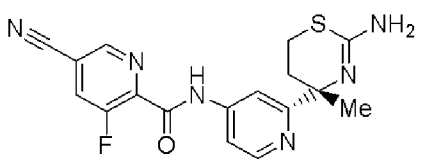
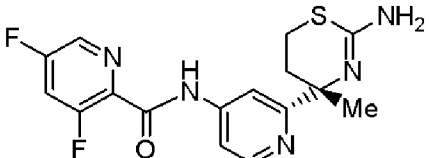
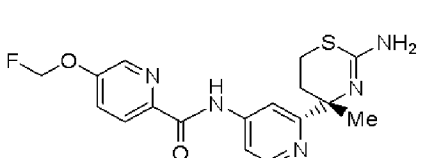
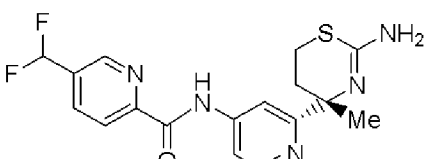
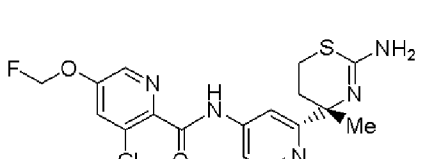
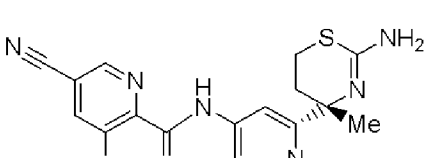
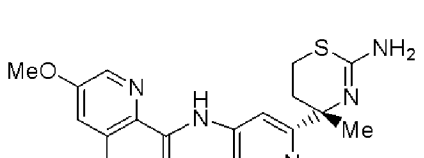
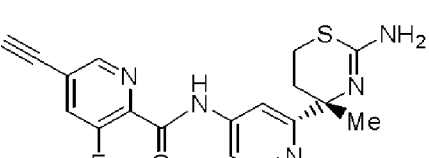
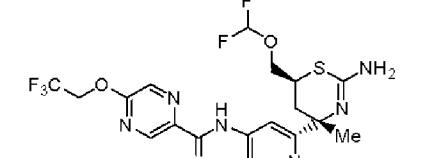
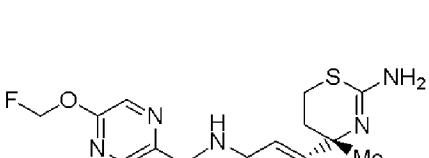
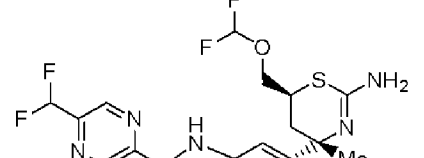
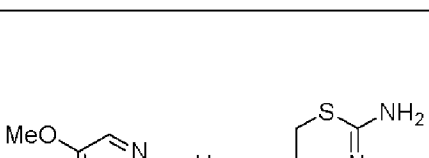
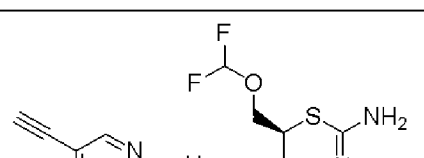
[0146]

[表1-13]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
II-1		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.78 (3H, s), 2.97 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.74 (1H, brd, J = 14.6 Hz), 5.30 (1H, s), 5.40 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 6.9, 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.28 (2H, brs), 9.01 (1H, brs), 10.04 (1H, brs), 11.53 (1H, brs), 13.96 (1H, brs).	235	0.24	A
II-2			223	0.34	B
II-3		¹ H NMR (DMSO-d ₆) + 1.87 (3H, s), 6.50 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.75-6.80 (3H, m), 8.08 (1H, d, J = 7.5 Hz)	221	0.35	B
II-4		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.26 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.80 (3H, s), 2.00 (1H, dd, J = 14.5, 12.8 Hz), 2.95-3.07 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J = 14.6, 2.4 Hz), 6.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 6.9, 2.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.36 (2H, s), 8.95 (1H, br s), 9.84 (1H, br s), 11.41 (1H, s), 14.16 (1H, br s).	237	0.26	A

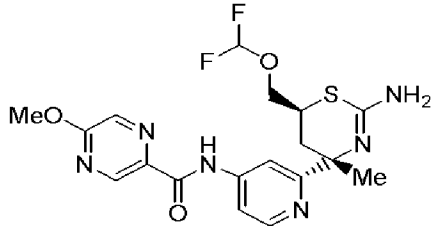
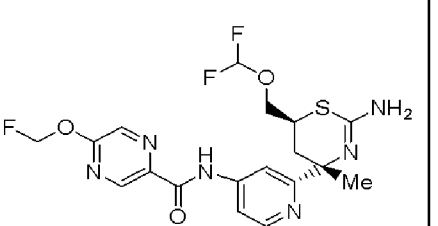
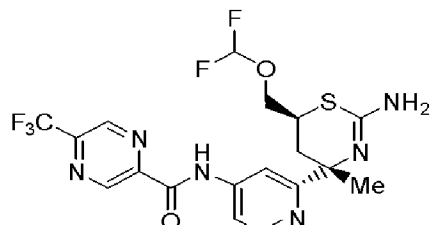
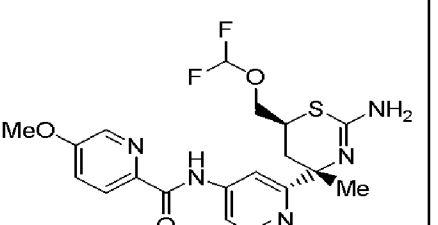
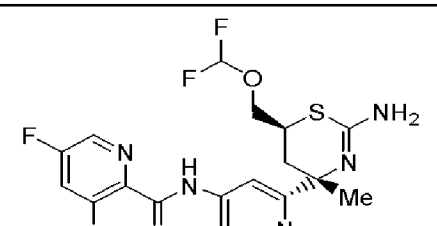
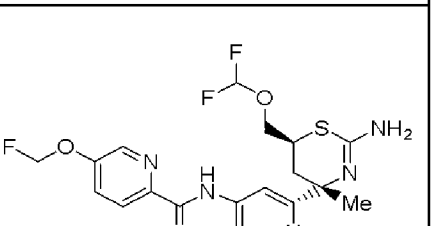
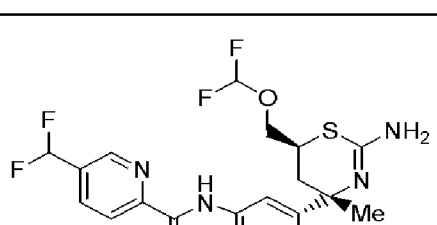
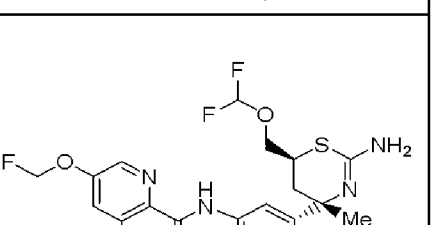
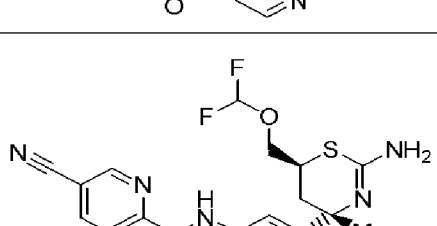
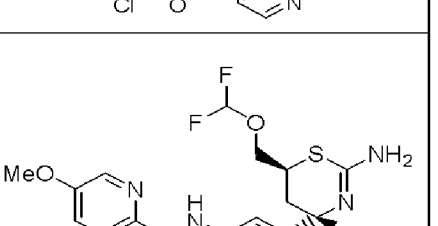
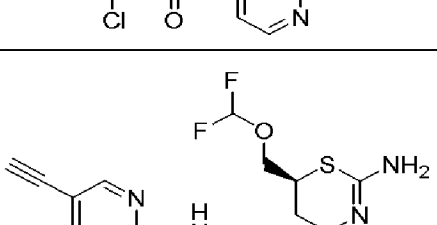
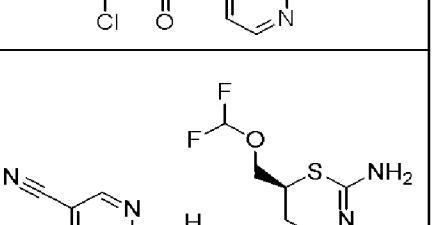
[0147]

[表1-14]

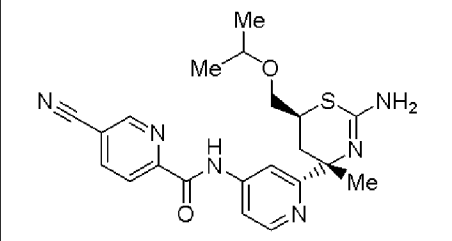
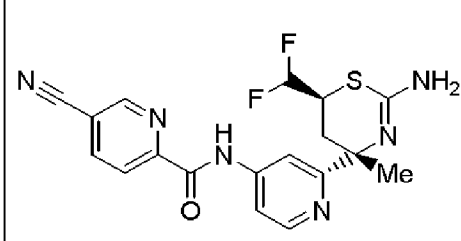
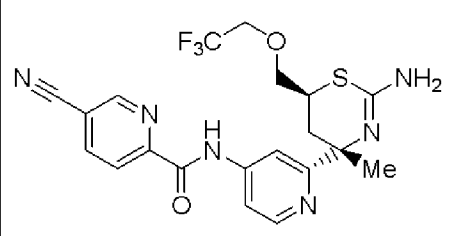
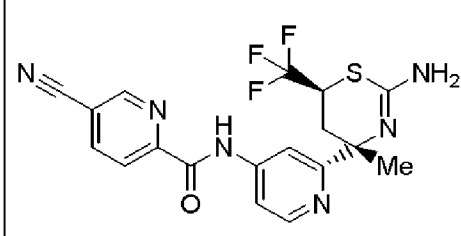
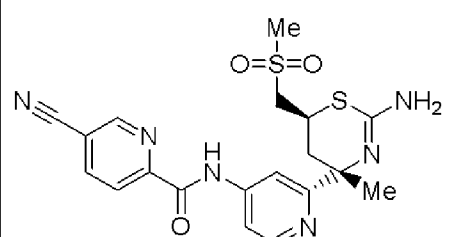
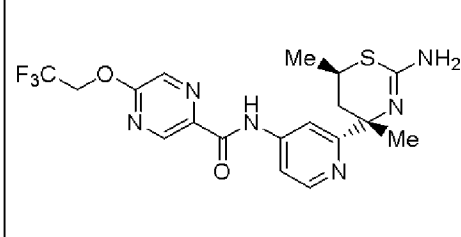
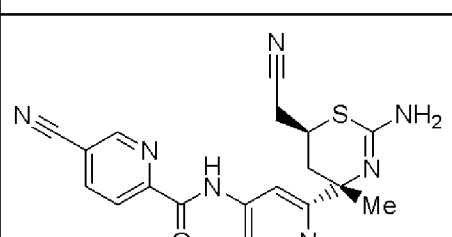
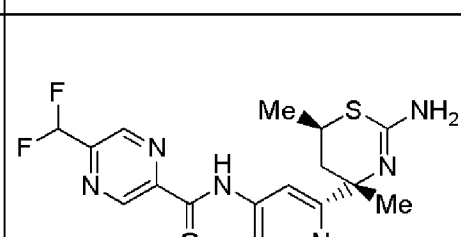
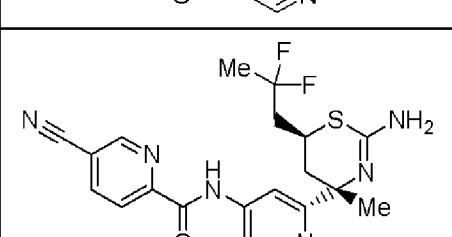
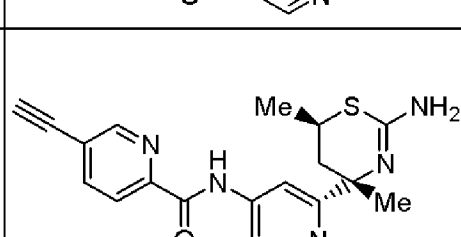
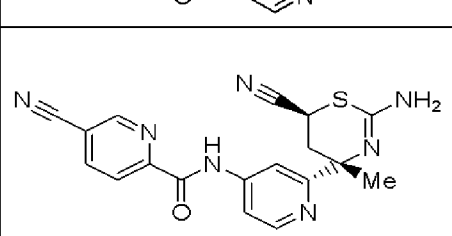
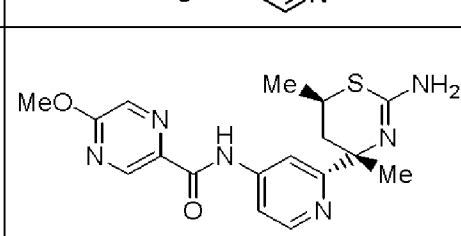
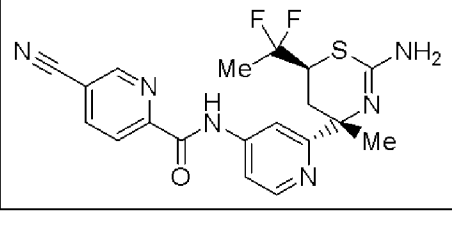
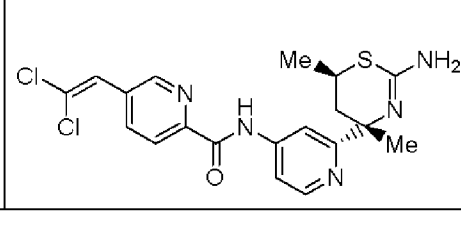
I-78		I-85	
I-79		I-86	
I-80		I-87	
I-81		I-88	
I-82		I-89	
I-83		I-90	
I-84		I-91	

[0148]

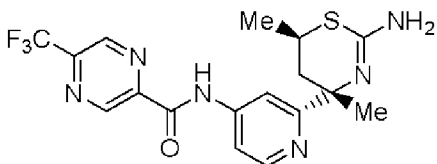
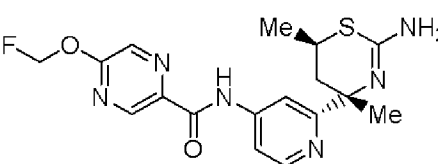
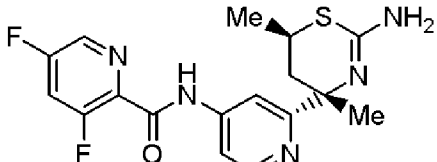
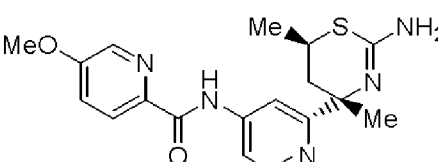
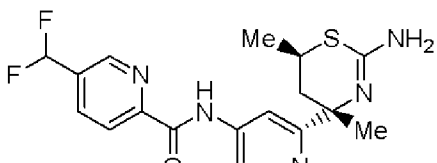
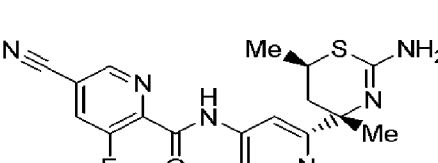
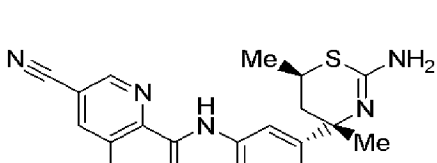
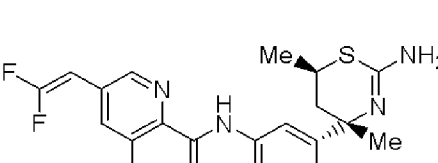
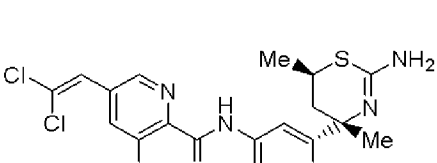
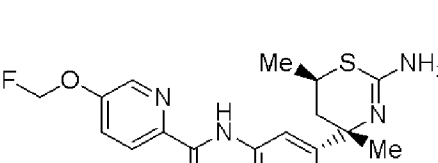
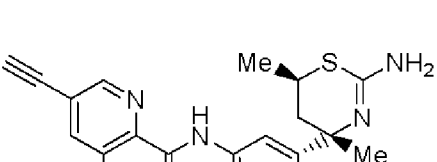
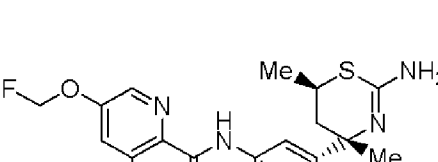
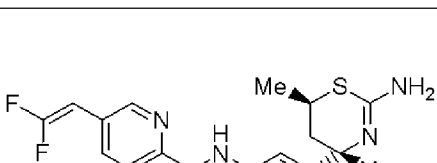
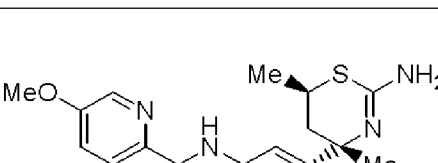
[表1-15]

I-92		I-98	
I-93		I-99	
I-94		I-100	
I-95		I-101	
I-96		I-102	
I-97		I-103	

[表1-16]

I-104		I-111	
I-105		I-112	
I-106		I-113	
I-107		I-114	
I-108		I-115	
I-109		I-116	
I-110		I-117	

[0150] [表1-17]

I-118		I-125	
I-119		I-126	
I-120		I-127	
I-121		I-128	
I-122		I-129	
I-123		I-130	
I-124		I-131	

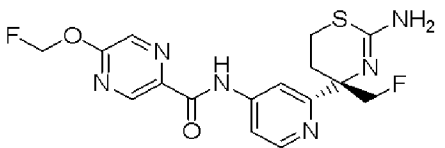
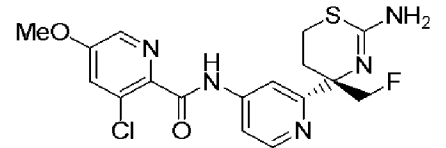
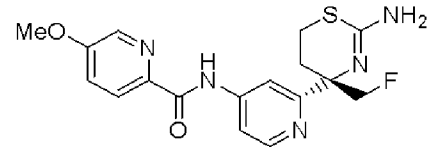
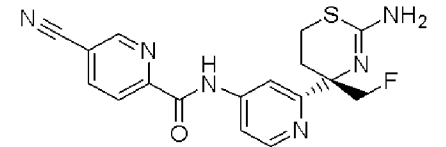
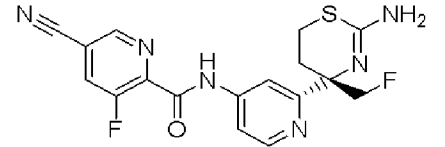
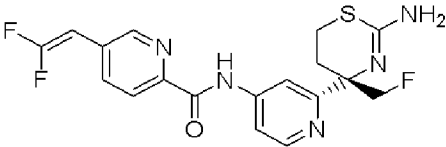
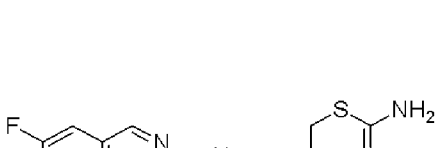
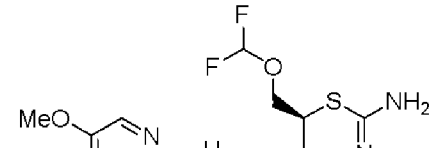
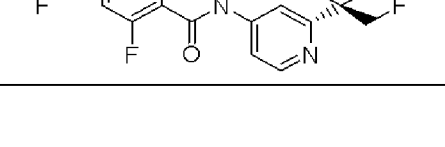
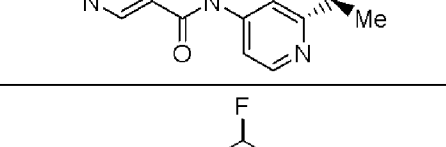
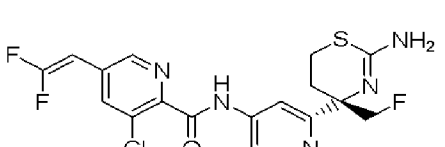
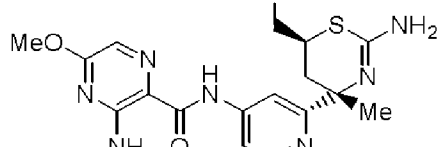
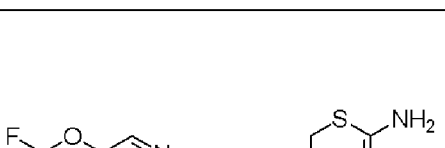
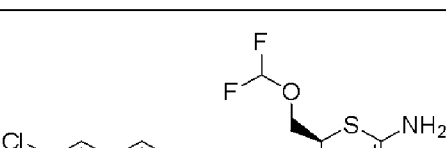
[0151]

[表1-18]

I-132		I-139	
I-133		I-140	
I-134		I-141	
I-135		I-142	
I-136		I-143	
I-137		I-144	
I-138		I-145	

[0152]

[表1-19]

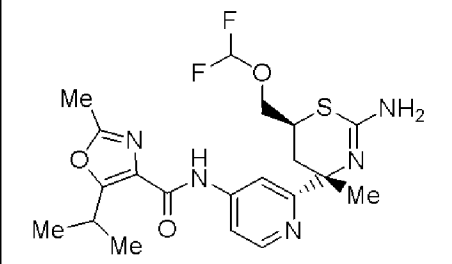
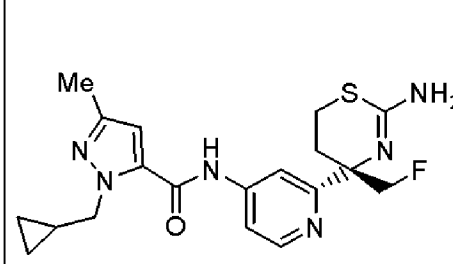
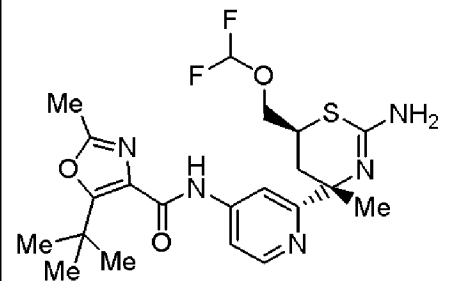
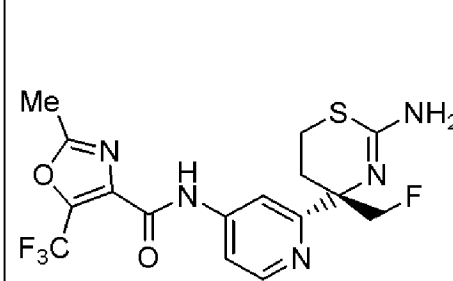
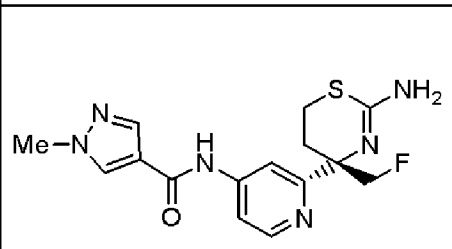
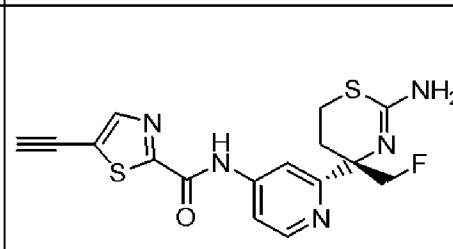
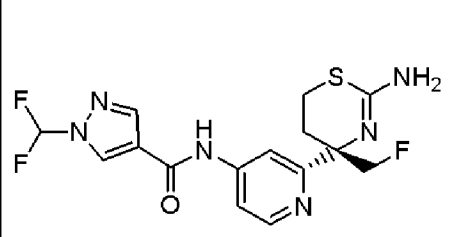
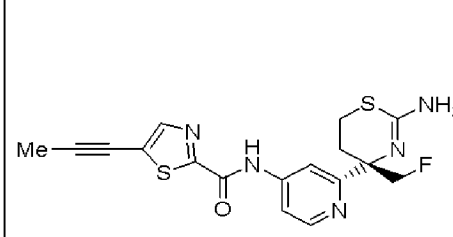
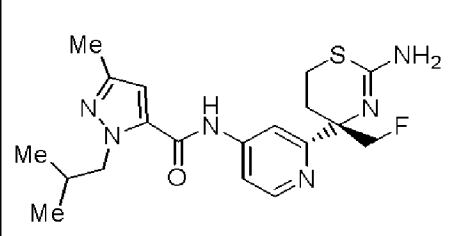
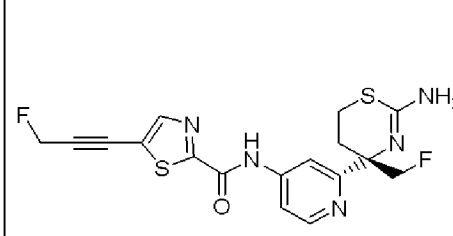
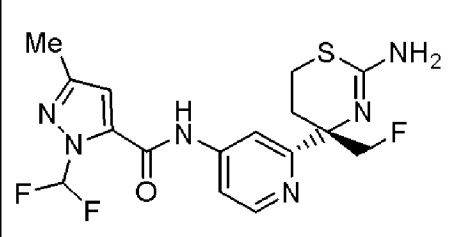
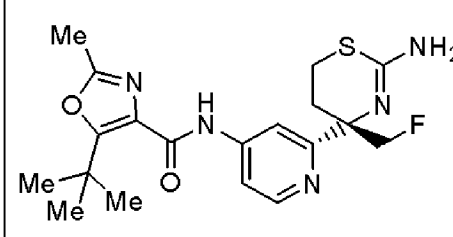
I-146		I-153	
I-147		I-154	
I-148		I-155	
I-149		I-156	
I-150		I-157	
I-151		I-158	
I-152		I-159	

[0153]

[表1-20]

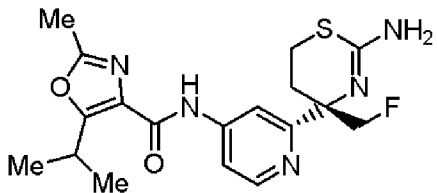
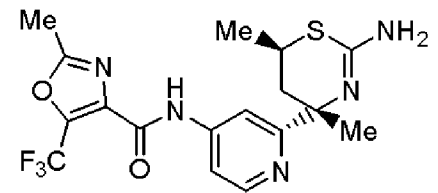
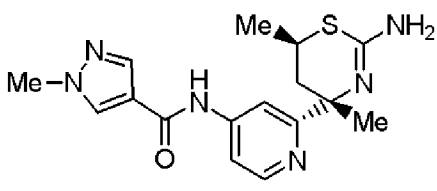
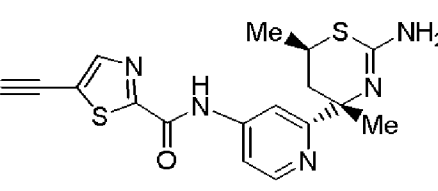
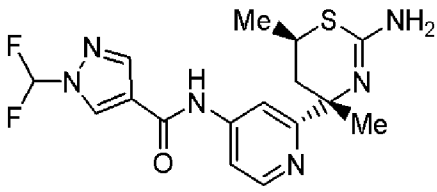
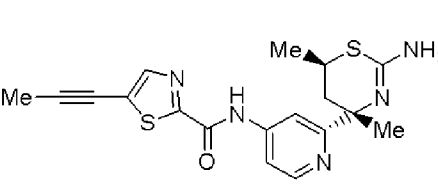
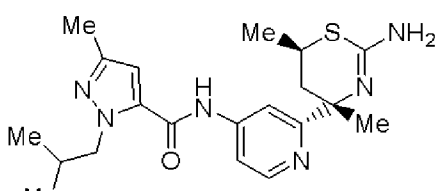
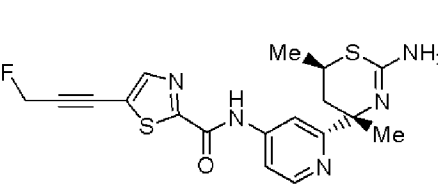
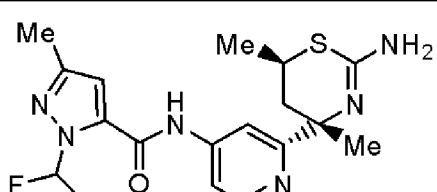
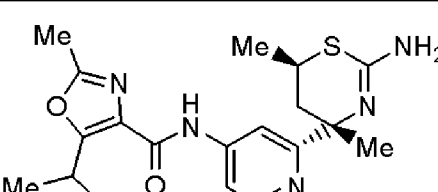
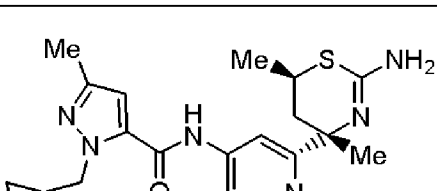
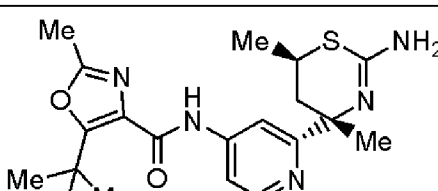
I-160		I-166	
I-161		I-167	
I-162		I-168	
I-163		I-169	
I-164		I-170	
I-165		I-171	

[表1-21]

I-172		I-178	
I-173		I-179	
I-174		I-180	
I-175		I-181	
I-176		I-182	
I-177		I-183	

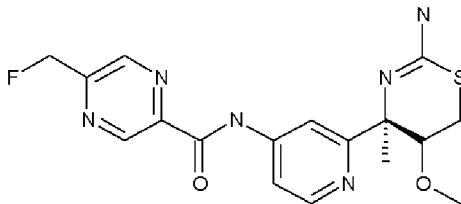
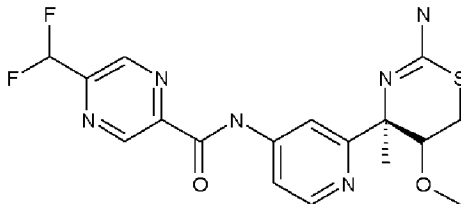
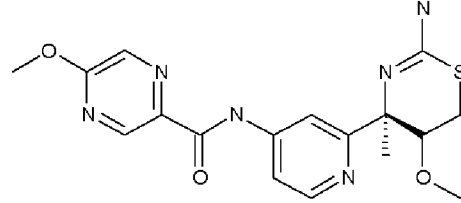
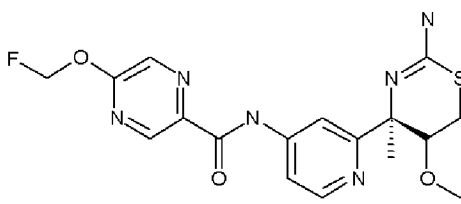
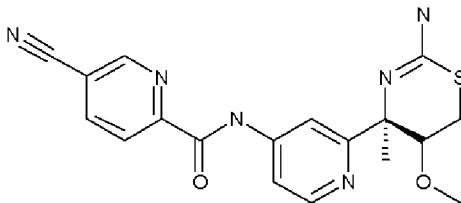
[0155]

[表1-22]

I-184		I-190	
I-185		I-191	
I-186		I-192	
I-187		I-193	
I-188		I-194	
I-189		I-195	

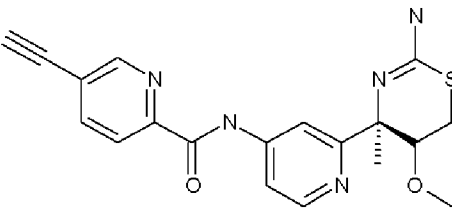
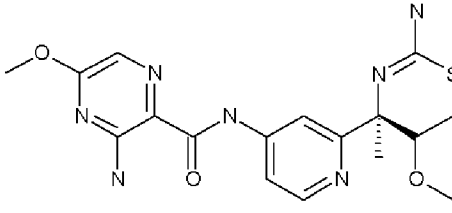
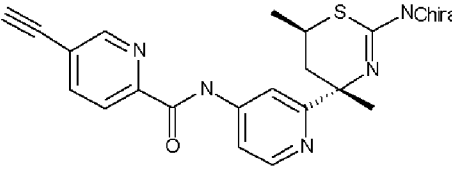
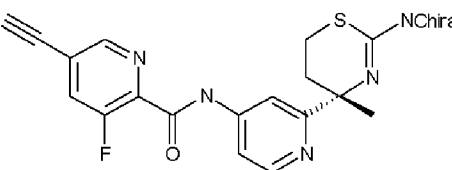
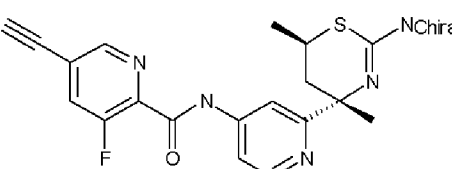
[0156]

[表1-23]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-196		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 12.9, 4.5 Hz), 3.51 (3H, s), 4.23 (1H, dd, J = 4.5, 2.4 Hz), 5.67 (1H, d, J = 46.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.77 (1H, s), 9.44 (1H, s), 9.76 (1H, br).	391	0.84	B
I-197		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 12.9, 4.5 Hz), 3.51 (3H, s), 4.23 (1H, dd, J = 4.5, 2.4 Hz), 6.80 (1H, t, J = 54.0 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.94 (1H, s), 9.52 (1H, s).	409	0.92	B
I-198		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 12.9, 4.5 Hz), 3.51 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.22 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.63 (1H, br).	389	0.92	B
I-199		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 12.9, 2.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 12.9, 4.2 Hz), 3.51 (3H, s), 4.22 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 6.15 (2H, ddd, J = 51.0, 3.3, 2.1 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 5.7, 2.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.66 (1H, br).	407	0.92	B
I-200		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.76 (1H, dd, J = 12.9, 2.1 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 12.9, 4.2 Hz), 3.51 (3H, s), 4.22 (1H, dd, J = 4.2, 2.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 5.7, 2.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.4, 0.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.92 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 9.83 (1H, br).	383	0.87	B

[0157]

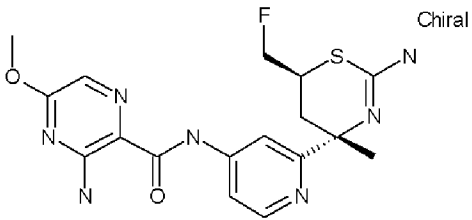
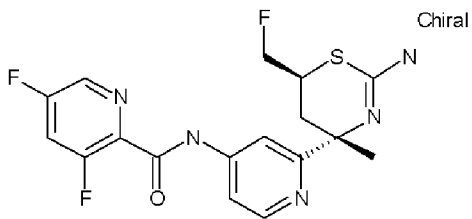
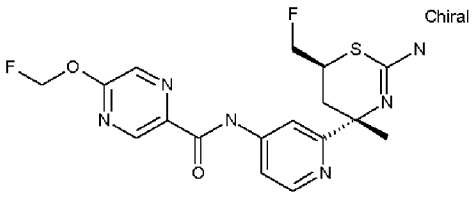
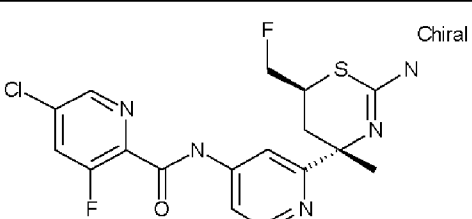
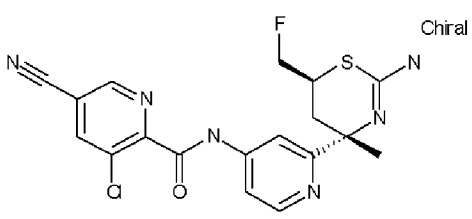
[表1-24]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-201		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 12.9, 4.2 Hz), 3.41 (1H, s), 3.51 (3H, s), 4.22 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 7.96-8.01 (2H, m), 8.25 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.70 (1H, dd, J = 2.1, 0.9 Hz), 10.04 (1H, br).	382	1.04	B
I-202		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.77 (1H, dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 12.9, 4.2 Hz), 3.50 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.21 (1H, dd, J = 4.2, 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.66 (1H, br).	404	1.01	B
I-203		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.20 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.60 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 13.0 Hz), 4.75 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.95 (1H, s), 8.14-8.21 (2H, m), 8.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.84 (1H, s), 11.14 (1H, s).	366	1.21	A
I-204		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.45 (3H, s), 1.76 (1H, t, J = 10.2 Hz), 2.26-2.33 (1H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 4.83 (1H, s), 6.08 (1H, br s), 7.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 10.9 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.69 (1H, s), 11.01 (1H, br s).	370	1.05	A
I-205		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.14 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.21 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.49 (3H, s), 2.59-2.65 (3H, br m), 2.71 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.83 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.20 (1H, d, J = 10.9 Hz), 8.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.69 (1H, s), 11.03 (1H, s).	384	1.16	A

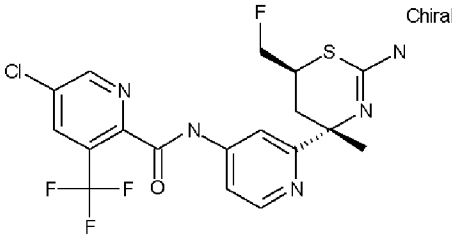
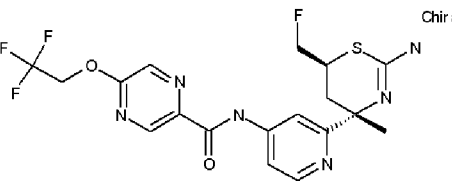
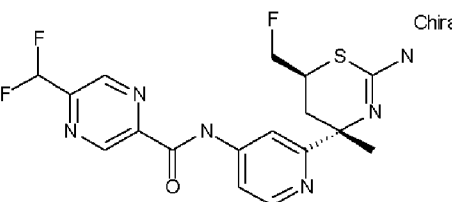
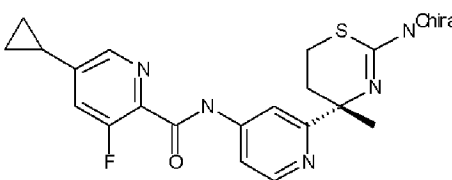
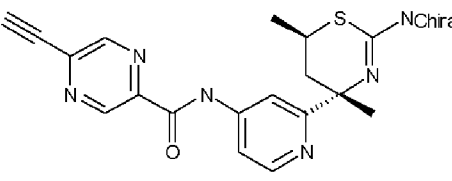
[0158]

[0159]

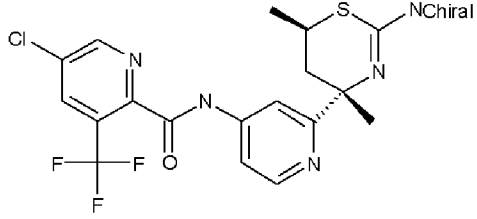
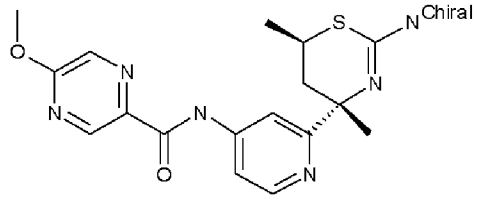
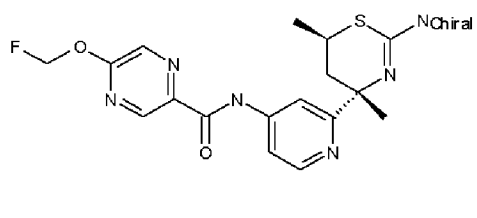
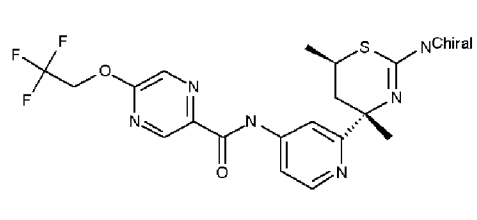
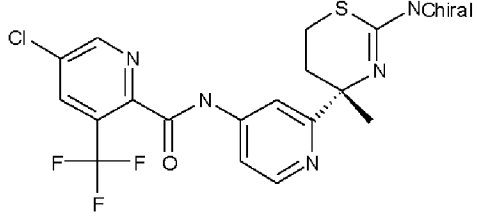
[表1-26]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-211		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 3.23-3.38 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.30 (1H, dd, J = 9.5, 7.0 Hz), 4.40-4.49 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 9.5, 4.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.47 (1H, s), 7.84 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.67 (1H, s).	406	1.14	A
I-212		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.62 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 3.20-3.33 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.3, 7.0 Hz), 4.39-4.48 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 9.3, 4.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.74 (1H, s).	396	1.09	A
I-213		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.62 (3H, s), 2.91 (1H, dd, J = 13.1, 3.7 Hz), 3.19-3.32 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.3, 7.0 Hz), 4.39-4.48 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 9.3, 4.7 Hz), 6.07 (1H, s), 6.24 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.60 (1H, s).	409	1.15	A
I-214		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 13.2, 3.8 Hz), 3.20-3.35 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.4, 6.9 Hz), 4.39-4.48 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 9.4, 4.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 10.0, 1.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.43 (1H, t, J = 0.9 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.77 (1H, s).	412	1.18	A
I-215		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 13.2, 3.8 Hz), 3.20-3.35 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.4, 6.9 Hz), 4.39-4.48 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 9.4, 4.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 10.0, 1.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.43 (1H, t, J = 0.9 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.77 (1H, s).	419	1.15	A

[表1-27]

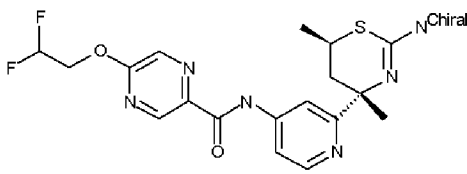
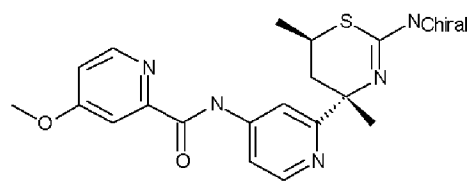
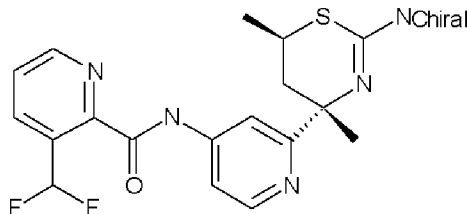
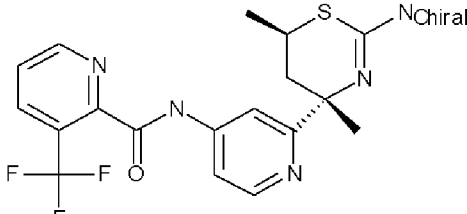
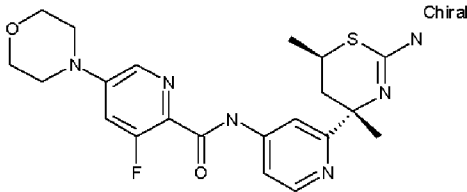
化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-216		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 13.2, 3.6 Hz), 3.20-3.33 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.4, 6.9 Hz), 4.39-4.48 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 9.4, 4.7 Hz), 7.18 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.2 Hz).	462	1.38	A
I-217		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.62 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J = 13.2, 3.8 Hz), 3.20-3.34 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.5, 7.0 Hz), 4.39-4.48 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 9.4, 4.7 Hz), 4.88 (2H, q, J = 9.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.03 (1H, t, J = 0.7 Hz), 9.60 (1H, s).	459	1.41	A
I-218		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 2.93 (1H, dd, J = 13.3, 3.7 Hz), 3.20-3.35 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 9.4, 6.9 Hz), 4.40-4.49 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 9.4, 4.7 Hz), 6.80 (1H, t, J = 54.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.95 (1H, s), 9.53 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.74 (1H, s).	411	1.09	A
I-219		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.80-0.90 (2H, m), 1.15-1.30 (2H, m), 1.59 (3H, s), 1.85-2.08 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J = 12.0, 1.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.6, 2.1 Hz), 8.24 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.97 (1H, s).	386	1.02	B
I-220		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.23 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.36 (1H, dd, J = 12.6, 13.0 Hz), 1.61 (3H, s), 2.70-2.87 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 13.2, 3.0 Hz), 3.55 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 5.5, 1.9 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.45 (1H, d, J = 1.3 Hz).	367	1.01	B

[表1-28]

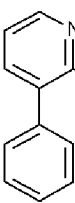
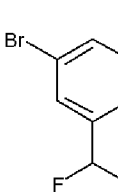
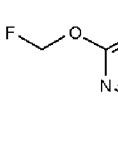
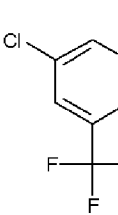
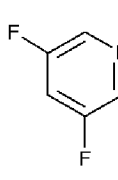
化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-221		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.23 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.59 (3H, s), 2.62-2.87 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 3.0, 13.5 Hz), 4.64 (2H, brs), 7.14 (1H, s), 8.08 (1H, dd, J = 1.5, 5.7 Hz), 8.23 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.76 (1H, s).	444	1.16	B
I-222		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.61 (3H, s), 2.76-2.80 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 3.0, 16.2 Hz), 3.32 (2H, brs), 4.07 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 1.8, 5.4 Hz), 8.16 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.01 (1H, s), 9.61 (1H, brs).	373	1	B
I-223		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.60 (3H, s), 2.75-2.80 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 3.0, 15.9 Hz), 6.15 (1H, d, J = 49.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.07 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.58 (1H, brs).	391	0.95	B
I-224		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.35 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.61 (3H, s), 2.79-2.89 (1H, m), 4.42 (2H, brs), 4.86 (2H, dq, J = 7.8, 15.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.00 (1H, brs).	441	1.27	B
I-225		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56 (3H, s), 1.86-2.05 (1H, m), 2.46-2.53 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 7.32 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.24 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.76 (1H, s).	430	1.08	B

[0162]

[表1-29]

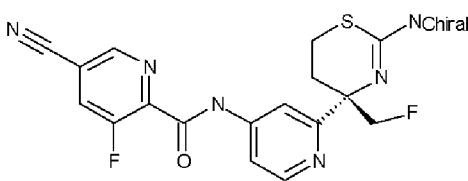
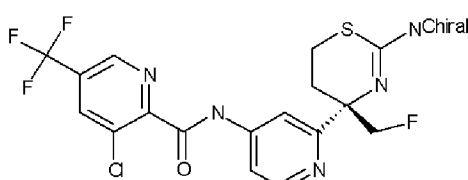
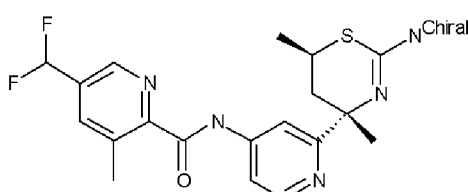
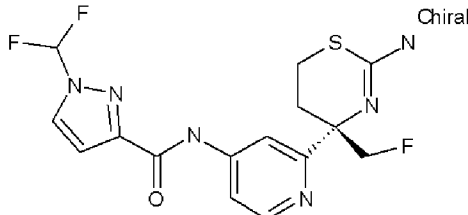
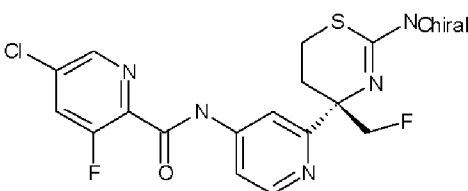
化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-226		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.23 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.36 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.61 (3H, s), 2.80-2.86 (1H, m), 2.98 (1H, dd, J = 3.0, 15.9 Hz), 3.16 (2H, brs), 4.66 (2H, dt, J = 3.6, 13.2 Hz), 6.16 (1H, tt, J = 3.6, 54.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 0.6, 2.1, 5.4 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 0.6, 1.2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.01 (1H, dd, J = 0.6, 1.2 Hz), 9.62 (1H, brs).	423	1.09	B
I-227		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.24 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.43 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.65 (3H, s), 2.83-2.88 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 3.0, 16.2 Hz), 3.70 (2H, brs), 3.94 (3H, s), 6.99 (1H, dd, J = 2.4, 5.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.7 Hz), 10.23 (1H, brs).	372	1	B
I-228		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.23 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.61 (3H, s), 2.78-2.87 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 2.7, 13.2 Hz), 4.11 (2H, brs), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 4.8, 7.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.8, 5.4 Hz), 7.97 (1H, t, J = 54.9 Hz), 8.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz).	392	1.06	B
I-229		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.23 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.36 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.59 (3H, s), 2.79-2.86 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 2.7, 12.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 4.5, 7.8 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 1.8, 5.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.82 (1H, d, J = 4.5 Hz).	410	1.02	B
I-230		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.60 (3H, s), 2.80-2.89 (1H, m), 3.15 (4H, brs), 3.94 (4H, brs), 4.18 (2H, brs), 7.25 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.09 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.4 Hz).	445	1.03	B

[表1-30]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-231		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.20 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.58 (3H, s), 2.79-2.88 (1H, m), 4.13 (2H, brs), 7.10 (1H, s), 7.34-7.41 (5H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.61 (1H, d, J = 4.2 Hz).	418	1.19	B
I-232		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.13 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.45 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.65 (3H, s), 2.85-2.91 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J = 2.7, 13.2 Hz), 4.40 (2H, brs), 6.68 (1H, s), 7.92 (1H, t, J = 54.9 Hz), 7.98 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.41 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.79 (1H, s).	470	1.39	B
I-233		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.92-2.05 (1H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 3.88 (2H, brs), 4.58 (1H, dd, J = 8.7, 10.8 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 8.7, 10.8 Hz), 6.15 (2H, dd, J = 1.8, 51.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J = 0.9, 5.4 Hz), 8.28 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.07 (1H, s), 9.64 (1H, brs).	395	0.87	B
I-234		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.89-2.04 (1H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.88 (2H, brs), 4.55 (1H, dd, J = 8.4, 12.9 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 8.4, 12.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.74 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.95 (1H, brs).	448	1.11	B
I-235		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.91-2.00 (1H, m), 2.68-2.78 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 8.7, 12.9 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 8.7, 12.9 Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 2.4, 9.3, 10.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 2.1, 5.7 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.76 (1H, brs).	382	0.79	B

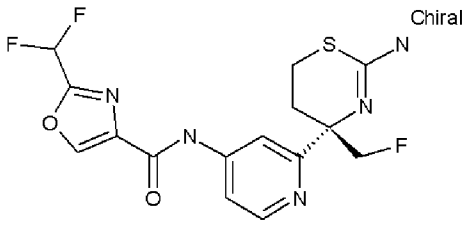
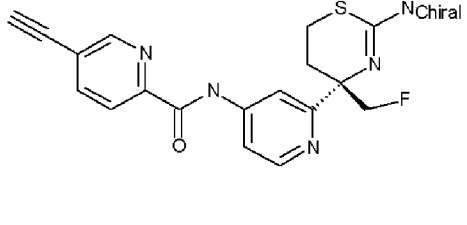
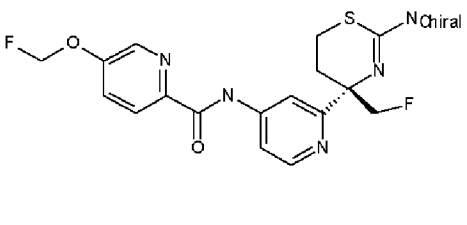
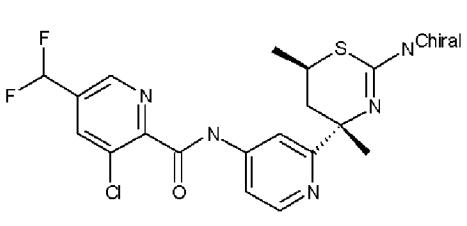
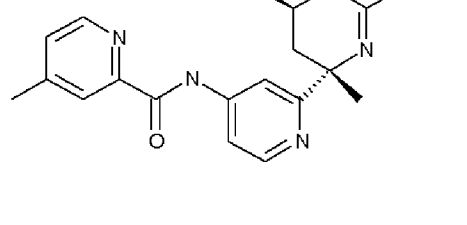
[0164]

[表1-31]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-236		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.92-2.00 (1H, m), 2.63-2.79 (2H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 8.4, 12.3 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 8.4, 12.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 1.8, 9.6 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 1.8, 5.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.74 (1H, s), 9.80 (1H, brs).	389	0.79	B
I-237		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.90-2.00 (1H, m), 2.63-2.79 (2H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J = 8.7, 11.7 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 8.7, 11.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 2.1, 5.7 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.79 (1H, s).	448	1.09	B
I-238		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.22 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.35 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.61 (3H, s), 2.84 (3H, s), 2.79-2.91 (2H, m), 4.11 (2H, brs), 6.76 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.27 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.58 (1H, s).	406	1.1	B
I-239		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.91-2.01 (1H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 8.4, 12.6 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 8.4, 12.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.22 (1H, t, J = 60.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 2.7, 5.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.79 (1H, brs).	385	0.82	B
I-240		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.91-2.01 (1H, m), 2.62-2.79 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 8.7, 13.8 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 8.7, 13.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 2.1, 10.2 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.80 (1H, brs).	398	0.93	B

[0165]

[表1-32]

化合物番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-241		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.90-2.00 (1H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 8.4, 12.3 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 8.4, 12.3 Hz), 6.70 (1H, t, J = 52.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.42 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.90 (1H, brs).	386	0.83	B
I-242		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.72-1.79 (1H, m), 2.50-2.57 (2H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 4.45 (1H, dd, J = 8.1, 27.3 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 8.1, 27.3 Hz), 4.72 (1H, s), 6.08 (2H, s), 7.80 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.01 (1H, s), 8.17 (1H, dt, J = 1.5, 9.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.83 (1H, s), 11.03 (1H, brs).	370	1.14	B
I-243		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.92-2.04 (1H, m), 2.63-2.78 (2H, m), 2.89-2.93 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 8.4, 15.3 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 8.4, 15.3 Hz), 5.81 (2H, dt, J = 0.6, 53.1 Hz), 7.48 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 2.1, 6.3 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 2.1, 3.6 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.40 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.98 (1H, s).	394	1.08	B
I-244		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.32 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.58 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 6.79 (1H, t, J = 55.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 0.6, 2.1 Hz), 8.02 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.65 (1H, s).	426	1.08	B
I-245		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.23 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.61 (3H, s), 1.89 (3H, s), 2.74-2.85 (2H, m), 2.87 (1H, dd, J = 3.0, 13.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.85 (1H, s).	356	1.01	B

[0166]

[表1-33]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-246		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.91-2.08 (1H, m), 2.63-2.78 (2H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 4.66 (2H, d, J = 47.4 Hz), 6.79 (1H, t, J = 54.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.2, 5.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.90 (1H, s), 9.50 (1H, s).	397	0.86	B
I-247		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.22 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.61 (3H, s), 2.74-2.86 (2H, m), 2.88 (1H, dd, J = 3.0, 13.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.84 (1H, d, J = 4.8 Hz), 10.02 (1H, s).	410	1.23	B
I-248		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.20 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.21-1.26 (1H, m), 1.45 (3H, s), 2.72-2.82 (2H, m), 5.35 (2H, brs), 7.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 1.5, 5.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.4 Hz).	411	1	B
I-249		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.40-2.58 (2H, m), 2.85-2.89 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.43 (1H, dd, J = 8.4, 30.9 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 8.4, 30.9 Hz), 6.04 (2H, s), 7.55 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.90 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.90 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.47 (1H, s).	392	0.96	B
I-250		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.23 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (1H, t, J = 12.6 Hz), 1.61 (3H, s), 2.77-2.88 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 3.3, 13.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J = 2.1, 5.4 Hz), 7.97 (1H, t, J = 54.6 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.58 (1H, s), 9.00 (1H, d, J = 0.9 Hz).	417	1.11	B

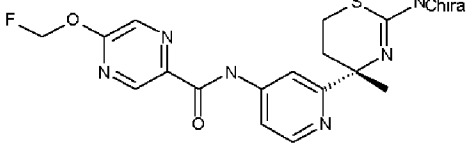
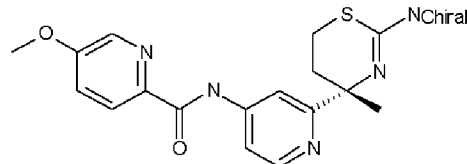
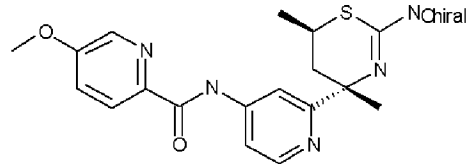
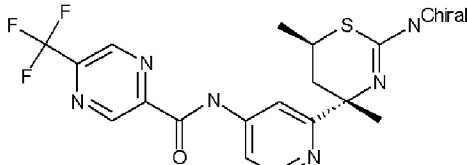
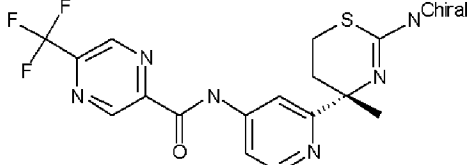
[0167]

[表1-34]

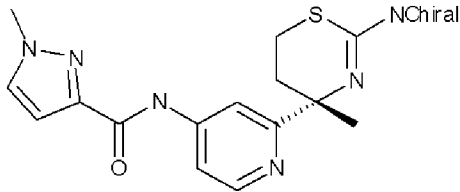
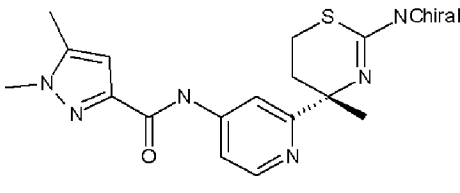
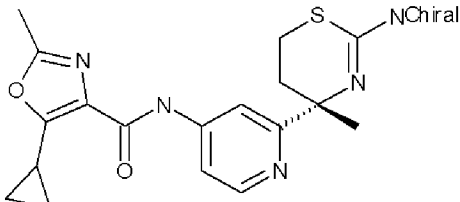
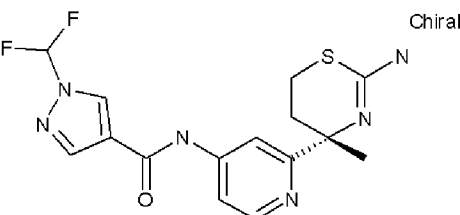
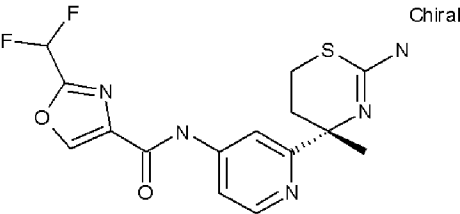
化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-251		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.38 (3H, s), 2.51 (2H, s), 4.97 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.15 (2H, brs), 7.54 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.09 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 5.3 Hz), 11.47 (1H, brs).	380	1.18	B
I-252		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 2.51 (2H, s), 4.96 (1H, s), 5.04 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.13 (2H, brs), 7.63 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.3 Hz), 11.20 (1H, brs).	370	1.22	B
I-253		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.23 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.52-2.62 (1H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.74-3.83 (1H, m), 5.80 (2H, brs), 7.62 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 5.4 Hz), 10.22 (1H, s).	374	1.16	B
I-254		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.38 (3H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 5.65 (2H, s), 5.82 (2H, brs), 6.96 (1H, s), 7.15 (2H, dd, J = 8.1, 1.4 Hz), 7.21-7.33 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.39 (1H, d, J = 5.4 Hz), 10.22 (1H, s).	425	1.18	B
I-255		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.43 (3H, s), 1.69-1.78 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 5.81 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 5.4, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.95 (1H, t, 59 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.72 (1H, s).	367	0.84	B

[0168]

[表1-35]

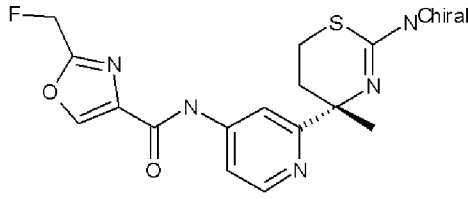
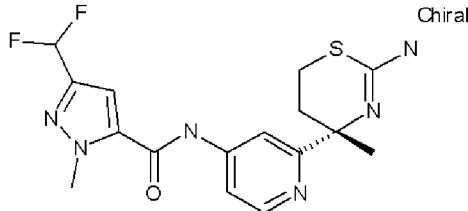
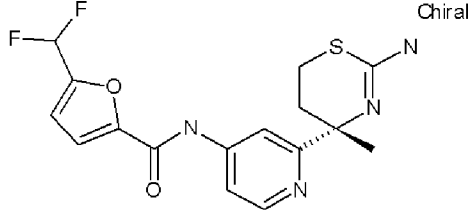
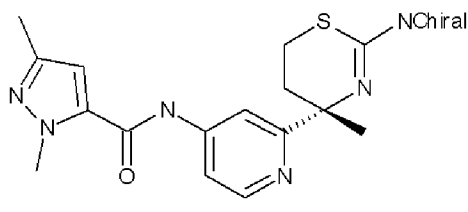
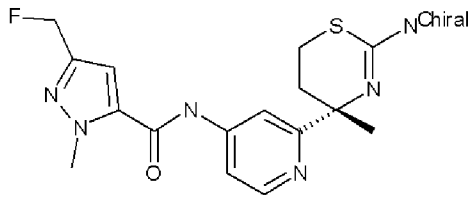
化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-256		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.44 (3H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 5.84 (2H, s), 6.24 (1H, d, J = 52 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.3 Hz), 10.90 (1H, s).	377	0.89	B
I-257		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.67-1.76 (1H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.94 (3H, s), 5.79 (2H, s), 7.63 (1H, dd, J = 8.7, 2.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 10.68 (1H, s).	358	0.92	B
I-258		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.09 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (3H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J = 10.2, 3.0 Hz), 3.93 (3H, s), 5.89 (2H, s), 7.62 (1H, dd, J = 8.7, 2.9 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 5.6, 1.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.41 (1H, d, J = 5.6 Hz), 10.70 (1H, s).	372	1.03	B
I-259		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.10 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.45 (3H, s), 2.49-2.60 (1H, m), 2.68 (1H, dd, J = 13.1, 2.7 Hz), 5.91 (2H, s), 7.73 (1H, dd, J = 5.3, 1.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.47 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.31 (1H, s), 9.45 (1H, s), 11.23 (1H, s).	411	1.03	B
I-260		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.41 (3H, s), 1.65-1.75 (1H, m), 2.23-2.28 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 5.82 (2H, s), 7.74 (1H, dd, J = 5.3, 1.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.32 (1H, s), 9.45 (1H, s), 11.24 (1H, s).	397	1.05	B

[表1-36]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-261		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.39 (3H, s), 1.64-1.73 (1H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 3.97 (3H, s), 5.77 (2H, s), 6.79 (1H, dd, J = 2.1, 1.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 5.2, 1.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 5.5 Hz), 10.35 (1H, s).	331	0.71	B
I-262		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.39 (3H, s), 1.67-1.75 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.53-2.60 (1H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.84 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J = 2.1, 1.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.87 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 5.1 Hz), 10.25 (1H, s).	345	0.8	B
I-263		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 0.97-0.99 (2H, m), 1.11-1.18 (2H, m), 1.39 (3H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.53-2.62 (1H, m), 2.74-2.83 (1H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 5.77 (2H, s), 7.64 (1H, dd, J = 5.4, 2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.37 (1H, d, J = 5.4 Hz), 10.16 (1H, s).	372	1.07	B
I-264		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.39 (3H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 5.79 (2H, s), 7.70 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.91 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.33 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.91 (1H, s), 10.44 (1H, s).			
I-265		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.40 (3H, s), 1.65-1.74 (1H, m), 2.21-2.27 (1H, m), 2.52-2.60 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 5.78 (2H, s), 7.24 (1H, t, J = 51.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.07 (1H, s), 10.70 (1H, s).			

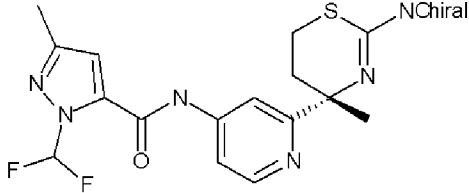
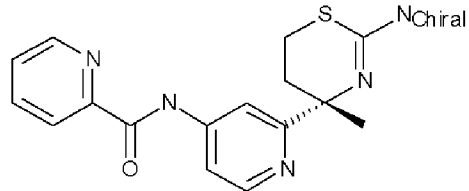
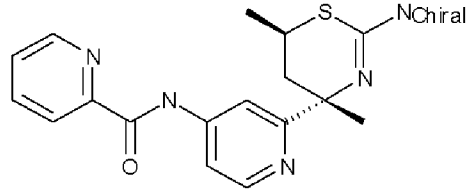
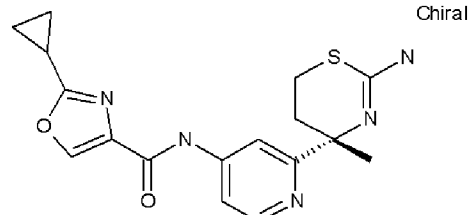
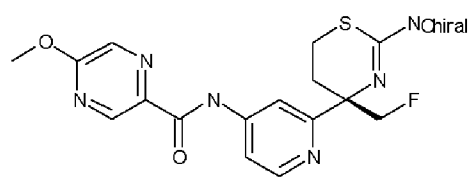
[0170]

[表1-37]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-266		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.40 (3H, s), 1.64-1.73 (1H, m), 2.212-2.27 (1H, m), 2.54-2.60 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 5.59 (2H, d, J = 46.8 Hz), 5.78 (2H, s), 7.68 (1H, dd, J = 5.3, 1.5 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.94 (1H, s), 10.61 (1H, s).	350	0.72	B
I-267		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.39 (3H, s), 1.65-1.75 (1H, m), 2.21-2.30 (1H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 4.13 (3H, s), 5.80 (2H, s), 7.07 (1H, t, d = 54.4 Hz), 7.38 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.4 Hz), 10.67 (1H, s).	381	0.91	B
I-268		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.40 (3H, s), 1.66-1.75 (1H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 5.78 (2H, s), 7.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 53.1 Hz), 7.52 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.68-7.70 (2H, m), 8.40-8.43 (1H, m), 10.70 (1H, s).	367	0.89	B
I-269		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.39 (3H, s), 1.64-1.73 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.21-2.30 (1H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.99 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.64 (1H, dd, J = 5.3, 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 10.45 (1H, s).	345	0.79	B
I-270		1H-NMR (DMSO-d6) δ: 1.40 (3H, s), 1.66-1.75 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 4.09 (3H, s), 5.37 (2H, d, J = 48.3 Hz), 5.85 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 5.3, 1.5 Hz), 7.73 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.3 Hz), 10.62 (1H, s).	363	0.82	B

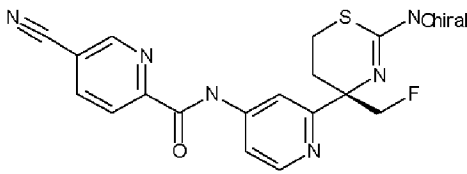
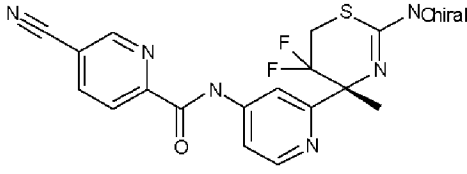
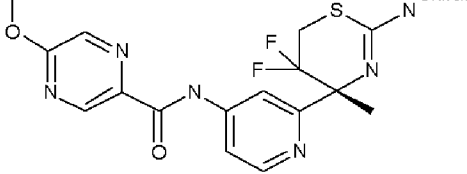
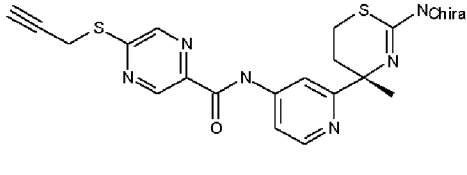
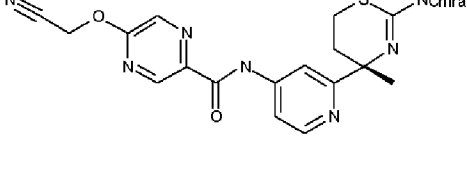
[0171]

[表1-38]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-271		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.52 (3H, s), 1.81-1.90 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.52-2.60 (1H, m), 2.69-2.79 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.04 (1H, t, 59.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.5 Hz)	381	0.96	B
I-272		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.41 (3H, s), 1.68-1.77 (1H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 5.80 (2H, s), 7.70 (1H, ddd, J = 7.3, 4.7, 1.1 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 7.98 (1H, d = 2.0 Hz), 8.09 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.76 (1H, d, J = 4.9 Hz), 10.87 (1H, s).	328	0.9	B
I-273		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.10 (3H, d = 6.0 Hz), 1.14-1.20 (1H, m), 1.45 (3H, s), 2.53-2.62 (1H, m), 2.68 (1H, d, J = 13.2 Hz), 5.90 (2H, s), 7.68-7.74 (2H, m), 7.86 (1H, d = 1.4 Hz), 8.09 (1H, td, J = 7.5, 1.5 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.44 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 10.91 (1H, s).	342	1.01	B
I-274		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.12-1.15 (4H, m), 1.56 (3H, s), 1.86-1.95 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.12 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.75 (1H, s)	358	0.92	B
I-275		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.91-2.00 (1H, m), 2.62-2.79 (2H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.64 (2H, ddd, J = 47.5, 16.1, 8.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 5.5, 1.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.00-9.01 (1H, m), 9.63 (1H, s).	377	1	A

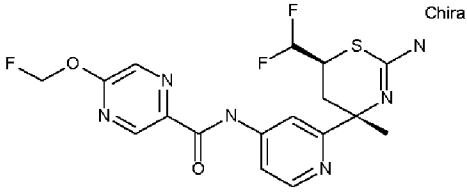
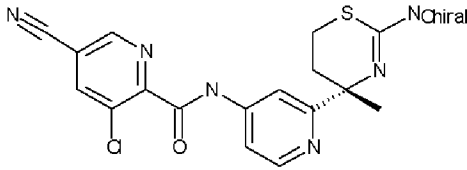
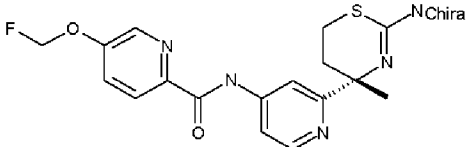
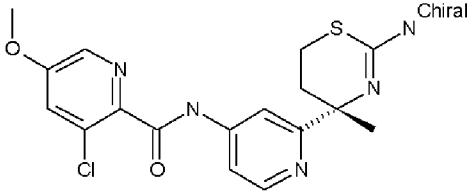
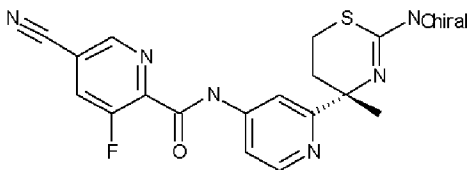
[0172]

[表1-39]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-276		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.91-2.01 (1H, m), 2.62-2.78 (2H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 4.64 (2H, ddd, J = 47.6, 13.2, 8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 5.5, 1.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.90-8.91 (1H, m), 9.96 (1H, s).	371	0.98	A
I-277		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.82 (3H, s), 3.34 (2H, dd, J = 13.9, 11.7 Hz), 4.45 (2H, brs), 7.73 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 8.63 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.91 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 9.97 (1H, s).	389	1.08	A
I-278		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.81 (3H, s), 3.33 (2H, m), 4.07 (2H, brs), 4.07 (3H, s), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 5.4, 2.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.60 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.02 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.66 (1H, s).	395	1.14	A
I-279		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, s), 1.92 (1H, ddd, J = 13.6, 10.4, 4.0 Hz), 2.24 (1H, t, J = 2.7 Hz), 2.52 (1H, ddd, J = 13.6, 6.6, 3.7 Hz), 2.75 (1H, ddd, J = 12.3, 10.4, 3.7 Hz), 2.96 (1H, ddd, J = 12.3, 6.4, 4.0 Hz), 4.03 (2H, d, J = 2.7 Hz), 4.90 (2H, brs), 7.47 (1H, dd, J = 2.2, 0.4 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 5.5, 0.4 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.5 Hz).	399	1.2	A
I-280		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.64 (3H, s), 1.92 (1H, m), 2.75 (2H, m), 2.93 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.74 (2H, brs), 7.42 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.07 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.68 (1H, brs).	384	0.89	B

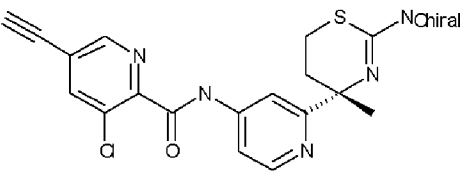
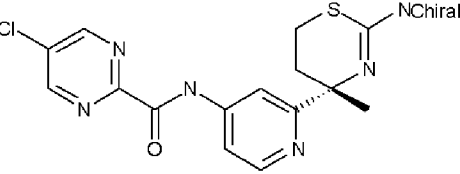
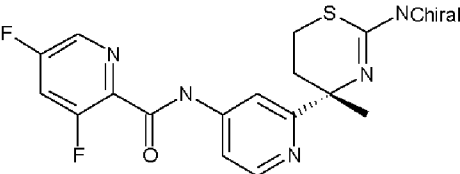
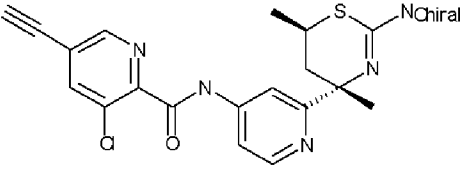
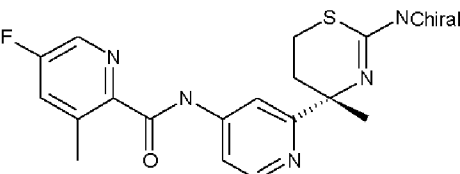
[0173]

[表1-40]

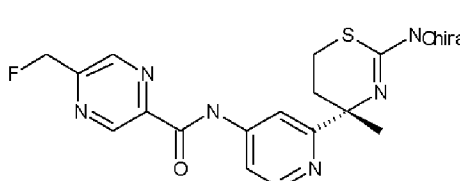
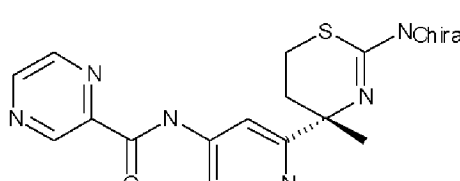
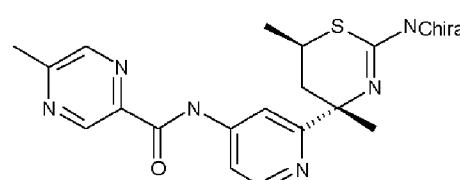
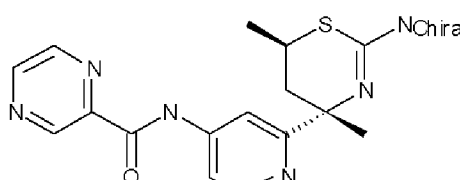
化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-281		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.57 (1H, dd, J = 13.0, 13.0 Hz), 1.67 (3H, s), 3.14 (1H, dd, J = 13.0, 4.6 Hz), 3.49 (1H, m), 3.85 (2H, s), 5.75 (1H, td, J = 55.7, 4.9 Hz), 6.16 (2H, d, J = 50.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.68 (1H, s).	427	1.17	A
I-282		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.55 (3H, s), 1.87-1.95 (1H, m), 2.42-2.49 (1H, m), 2.70-2.79 (1H, m), 2.94-3.02 (1H, m), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 5.5, 1.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz).	387	0.91	B
I-283		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.58 (3H, s), 1.91 (1H, ddd, J = 13.6, 10.2, 3.9 Hz), 2.47 (1H, ddd, J = 13.6, 6.6, 3.6 Hz), 2.76 (1H, ddd, J = 12.1, 10.2, 3.6 Hz), 2.97 (1H, ddd, J = 12.1, 6.6, 3.9 Hz), 5.82 (2H, d, J = 53.4 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 5.4, 2.5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.98 (1H, brs).	376	0.92	B
I-284		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.56 (3H, s), 1.91 (1H, ddd, J = 13.8, 10.2, 3.9 Hz), 2.47 (1H, ddd, J = 13.8, 6.9, 3.9 Hz), 2.72-2.80 (1H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.96 (3H, s), 7.32-7.34 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 5.7, 2.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.7 Hz), 10.00 (1H, brs).	392	1.01	B
I-285		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.57 (3H, s), 1.93 (1H, ddd, J = 13.8, 10.1, 4.1 Hz), 2.46 (1H, ddd, J = 13.8, 6.9, 3.5 Hz), 2.75 (1H, ddd, J = 12.3, 10.1, 3.5 Hz), 2.98 (1H, ddd, J = 12.3, 6.9, 4.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 5.1, 2.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.6 Hz).	371	0.82	B

[0174]

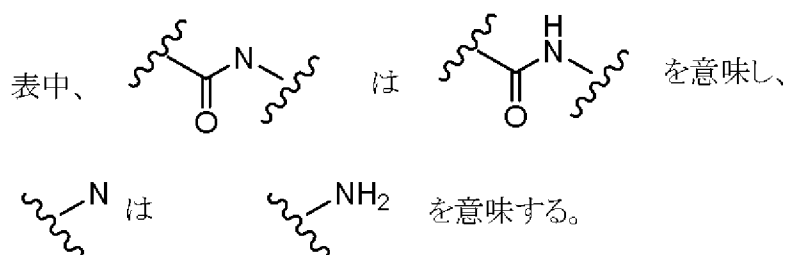
[表1-41]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-286		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.56 (3H, s), 1.92 (1H, ddd, J = 13.5, 10.1, 3.8 Hz), 2.46 (1H, ddd, J = 13.5, 6.5, 3.8 Hz), 2.76 (1H, ddd, J = 12.6, 10.1, 3.8 Hz), 2.97 (1H, ddd, J = 12.6, 6.5, 3.8 Hz), 3.45 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.6, 2.0 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz).	386	1.04	B
I-287		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.57 (3H, s), 1.92 (1H, ddd, J = 13.8, 10.2, 3.7 Hz), 2.47 (1H, ddd, J = 13.8, 6.8, 3.9 Hz), 2.75 (1H, ddd, J = 12.0, 10.2, 3.9 Hz), 2.97 (1H, ddd, J = 12.0, 6.8, 3.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 5.5, 2.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.90 (2H, s).	363	0.75	B
I-288		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.57 (3H, s), 1.91 (1H, ddd, J = 13.7, 10.4, 3.8 Hz), 2.46 (1H, ddd, J = 13.7, 6.6, 3.9 Hz), 2.75 (1H, ddd, J = 12.2, 10.4, 3.9 Hz), 2.97 (1H, ddd, J = 12.2, 6.6, 3.8 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.94 (1H, dd, J = 5.4, 2.0 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.76 (1H, brs).	364	0.81	B
I-289		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.22 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.34 (1H, t, J = 13.2 Hz), 1.60 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 2.89 (1H, dd, J = 13.2, 3.0 Hz), 3.46 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5.6, 1.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.8 Hz).	400	1.1	B
I-290		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.57 (3H, s), 1.91 (1H, ddd, J = 13.7, 10.1, 3.9 Hz), 2.47 (1H, ddd, J = 13.7, 6.9, 3.8 Hz), 2.76 (1H, ddd, J = 12.3, 10.1, 3.8 Hz), 2.83 (3H, s), 2.97 (1H, ddd, J = 12.3, 6.9, 3.9 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J = 5.6, 2.2 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.6 Hz), 10.15 (1H, brs).	360	1.01	B

[表1-42]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS S RT	LC/MS 条件
I-291		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.58 (3H, s), 1.93 (1H, ddd, J = 13.8, 10.4, 4.1 Hz), 2.49 (1H, ddd, J = 13.8, 6.9, 3.6 Hz), 2.76 (1H, ddd, J = 12.3, 10.4, 3.6 Hz), 2.98 (1H, ddd, J = 12.3, 6.9, 4.1 Hz), 5.68 (2H, d, J = 46.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 5.4, 2.1 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.77 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.79 (1H, brs).	361	0.77	B
I-292		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.57 (3H, s), 1.92 (1H, ddd, J = 13.8, 10.2, 4.1 Hz), 2.46 (1H, ddd, J = 13.8, 6.6, 3.8 Hz), 2.75 (1H, ddd, J = 12.5, 10.2, 3.8 Hz), 2.98 (1H, ddd, J = 12.5, 6.6, 4.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 5.6, 2.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.61 (1H, m), 8.84 (1H, m), 9.50 (1H, m), 9.80 (1H, brs).	329	0.67	B
I-293		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.22 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (1H, dd, J = 13.2, 12.0 Hz), 1.61 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 13.2, 3.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 5.6, 2.1 Hz), 8.46 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.36 (1H, s), 9.75 (1H, brs).	357	0.9	B
I-294		¹ H-NMR (CDCl ₃) d: 1.22 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (1H, t, J = 12.9 Hz), 1.61 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 2.88 (1H, dd, J = 12.9, 3.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 5.6, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.62 (1H, m), 8.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.51 (1H, s), 9.78 (1H, brs).	343	0.82	B

[0176] [化30]



[0177] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

[0178] (試験例 1 : BACE 1 阻害作用の測定)

96穴ハーフエリアプレート（黒色プレート；コースター社製）の各ウェルに48.5 μ lの基質ペプチド（ビオチン-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu : X= ϵ -アミノ-n-カプロン酸、Eu=ユーロピウムクリプテート）溶液を入れ、0.5 μ lの本発明化合物(DMSO : ジメチルスルホキシド溶液溶液)および1 μ lの組み替えヒトBACE1(R&D systems社製)をそれぞれ添加した後30℃にて3.5時間反応させた。基質ペプチドはビオチン-XSEVNLDAEFRHDSGC（ペプチド研究所製）にクリプテート TBPC00H mono SMP (CIS bio international社製)を反応させることにより合成した。基質ペプチドの最終濃度は18nmol/L、組み替えヒトBACE1の最終濃度は7.4nmol/Lとし、反応バッファーには酢酸ナトリウム緩衝液（50 mmol/L酢酸ナトリウムpH5.0、0.008% Triton X-100）を用いた。反応終了後、リン酸緩衝液(150mmol/L K_2HPO_4 - KH_2PO_4 pH7.0、0.008% Triton X-100、0.8mol/L KF)に溶解した8.0 μ g/ml のストレプトアビジン-XL665(CIS bio international社製)を各ウェルに50 μ lずつ添加し、30℃にて45分間静置した。その後、蛍光強度（励起波長320nm、測定波長620nmおよび665nm）をフラック1420マルチラベルカウンター（Perkin Elmer life sciences社製）を用いて測定した。酵素活性は各測定波長のカウント率（10000xカウント665/カウント620）から求め、酵素活性を50%阻害する用量(IC₅₀)を算出した。

化合物 1-2 : IC₅₀値 0.033 μ mol/L

化合物 1-8 : IC₅₀値 0.078 μ mol/L

化合物 1-11 : IC₅₀値 0.048 μ mol/L

化合物 1-30 : IC₅₀値 0.048 μ mol/L

化合物 1-1、3~7、9、10、12~29、31~57、59~77、196~226、228~244、246、248~252、254~261、265~270、272、273、275~291、293、294もIC₅₀値が1 μ mol/L以下であった。

[0179] (試験例 2 : 細胞における β アミロイド (A β) 産生抑制作用の測定)

ヒト野生型 β APPを過剰発現させた神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞(SH/APPwt)を 8×10^5 セル/mLに調整し、1ウェルあたり150 μ lずつ96ウェル培養プレート(Falcon社製)に蒔き、37°C、5%炭酸ガスインキュベータ内で2時間培養する。その後、本発明化合物(DMSO：ジメチルスルホキシド溶液)を2 μ l/50 μ l培地となるようにあらかじめ添加・懸濁した溶液を細胞液に添加する。すなわち、最終DMSO濃度が1%、細胞培養液は200 μ lとなる。被検化合物添加から24時間インキュベートした後、培養上清を100 μ lずつ回収し、その中に含まれる $A\beta$ 量を測定する。

$A\beta$ 量の測定方法は、384ウェルハーフエリアプレート(黒色プレート；コースター社製)に、均一系時間分解蛍光(HTRF)測定試薬(Amyloid β 1-40ペプチド；CIS bio international社)を10 μ lと、培養上清10 μ lを入れて混ぜ合わせ、遮光して4°C一晩静置する。その後、蛍光強度(励起波長 337nm、測定波長 620nmおよび665nm)を蛍光マイクロプレートリーダー(Artemis K-101；古野電気社)を用いて測定する。 $A\beta$ 量は各測定波長のカウント率(10000xカウント665/カウント620)から求め、 $A\beta$ 産生を50%阻害する用量(IC₅₀)を少なくとも異なる6用量から算出する。

[0180] (試験例3：ラット脳内 β アミロイド減少作用)

本発明化合物を0.5%メチルセルロースに懸濁させ、最終濃度2 mg/mLとなるように調製し、雄性Crl:SDラット(7~9週齢)に対し、10 mg/kgとなるように経口投与する。基剤対照群は0.5%メチルセルロースのみを投与し、各群3~8匹で投与試験を実施する。投与3時間後に脳を摘出し、大脳半球を単離し、重量を測定した後、速やかに液体窒素中にて凍結させ、抽出日まで-80°Cにて保存する。凍結した大脳半球を氷冷下テフロン(登録商標)製ホモゲナイザーに移し、重量の4倍容量の抽出バッファー(1%CHAPS(3-[(3-クロロアミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート)、20 mmol/L Tris-HCl(pH 8.0)、150 mmol/L NaCl、Complete(Rockhe社製)プロテアーゼ阻害剤含有)を加え、上下動を繰り返し2分間ホモ

ゲナイズし可溶化する。懸濁液を遠心用のチューブに移し、3時間以上氷上にて放置し、その後、100,000×g、4℃、20分遠心する。遠心後、上清をβアミロイド40測定用のELISAプレート（和光純薬工業製：製品番号294-62501）に移す。ELISA測定は添付の説明書に従い行う。減少作用は各試験の基剤対照群の脳内βアミロイド40に対する割合として算出する。

[0181] （試験例4：CYP3A4 蛍光MBI試験）

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

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

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（pH7.4）中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4/1（V/V）を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5 mol/L Tris（トリスヒ

ドロキシアミノメタン) = 4 / 1 (V / V) を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である 7-HFC の蛍光値を測定した ($E_x = 420 \text{ nm}$ 、 $E_m = 535 \text{ nm}$)。

本発明化合物を溶解した溶媒である DMSO のみを反応系に添加したものをコントロール (100%) とし、本発明化合物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50} を算出した。 IC_{50} 値の差が $5 \mu\text{M}$ 以上の場合を (+) とし、 $3 \mu\text{M}$ 以下の場合を (-) とした。

化合物 I-1 : (-)

[0182] (試験例 5 : CYP 阻害試験)

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

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

96 穴プレートに反応溶液として、 50 mmol/L HEPES 緩衝液中に各 5 種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素である NADPH を添加して、指標とする代謝反応を開始した。37

℃、15分間反応した後、メタノール／アセトニトリル＝1／1（v／v）溶液を添加することで反応を停止した。3000rpm、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン（CYP1A2代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタで、ヒドロキシトルブタミド（CYP2C9代謝物）、4-ヒドロキシメフェニトイン（CYP2C19代謝物）、デキストロルファン（CYP2D6代謝物）、テルフェナジンアルコール代謝物（CYP3A4代謝物）をLC／MS／MSで定量した。

本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100％）とし、本発明化合物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。

化合物1－5：5種＞20μM

[0183] （試験例6：Fluctuation Ames Test）

本発明化合物の変異原性を評価する。

凍結保存しているネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株）20μLを10mL液体栄養培地（2.5% Oxoid nutrient broth No. 2）に接種し37℃にて10時間、振盪前培養する。TA98株は9mLの菌液を遠心（2000×g、10分間）して培養液を除去する。9mLのMicro F緩衝液（K₂HPO₄：3.5g／L、KH₂PO₄：1g／L、（NH₄）₂SO₄：1g／L、クエン酸三ナトリウム二水和物：0.25g／L、MgSO₄・7H₂O：0.1g／L）に菌を懸濁し、110mLのExposure培地（ビオチン：8μg／mL、ヒスチジン：0.2μg／mL、グルコース：8mg／mLを含むMicro F緩衝液）に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製する。本発明化合物DMSO溶液（最高用量50mg／mLから2～3倍公比で数段階希釈）、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50μg／mLの4-ニトロキノリ

ン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては $0.25\mu\text{g}/\text{mL}$ の2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミドDMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して $40\mu\text{g}/\text{mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては $20\mu\text{g}/\text{mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ $12\mu\text{L}$ と試験菌液 $588\mu\text{L}$ （代謝活性化条件では試験菌液 $498\mu\text{L}$ とS9mix $90\mu\text{L}$ の混合液）を混和し、 37°C にて90分間、振盪培養する。本発明化合物を暴露した菌液 $460\mu\text{L}$ を、Indicator培地（ビオチン： $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ヒスチジン： $0.2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、グルコース： $8\text{mg}/\text{mL}$ 、ブロモクレゾールパープル： $37.5\mu\text{g}/\text{mL}$ を含むMicroF緩衝液） $2300\mu\text{L}$ に混和し $50\mu\text{L}$ ずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、 37°C にて3日間、静置培養する。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。変異原性が陰性のものを（-）、陽性のものを（+）として示す。

[0184] （試験例7-1：溶解性試験）

本発明化合物の 10mM DMSO溶液の2倍希釈系列（12 points）を媒体（JP-I、JP-II）に添加（2%）し、4時間後の濁度から、溶解性を3段階評価（High； $>40\mu\text{M}$ ，Medium； $3\sim40\mu\text{M}$ ，Low； $<3\mu\text{M}$ ）した。

化合物I-47：High（JP-I、JP-II）

（試験例7-2：溶解性試験）

本発明化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定する。DMSOにて $10\text{mmol}/\text{L}$ 化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液 $6\mu\text{L}$ をpH6.8人工腸液（ $0.2\text{mol}/\text{L}$ リン酸二水素カリウム試液 250mL に $0.2\text{mol}/\text{L}$ NaOH試液 118mL 、水を加えて 1000mL とする） $594\mu\text{L}$ に添加する。 25°C で16時間静置させた後、混液を吸

引濾過する。濾液をメタノール／水＝１／１（V／V）にて２倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC／MS／MSを用いて濾液中濃度を測定する。

[0185] （試験例８：代謝安定性試験）

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

ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質／mLを含む 0.2 mLの緩衝液（50 mmol／L Tris-HCl pH 7.4、150 mmol／L 塩化カリウム、10 mmol／L 塩化マグネシウム）中で、1 mmol／L NADPH存在下で 37℃、0分あるいは30分間反応させる（酸化反応）。反応後、メタノール／アセトニトリル＝１／１（v／v）溶液の 100 μLに反応液 50 μLを添加、混合し、3000 rpmで15分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物をLC／MS／MSにて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100％として計算する。

化合物 1-24：98％

[0186] （試験例９：hERG試験）

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

全自動パッチクランプシステム（PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.）を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持した後、+40 mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50 mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液（NaCl：135 mmol／L、KCl：5

、 4 mmol/L 、 NaH_2PO_4 ： 0.3 mmol/L 、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ： 1.8 mmol/L 、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ： 1 mmol/L 、グルコース： 10 mmol/L 、HEPES（4-（2-hydroxyethyl）-1-piperazineethanesulfonic acid、4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸）： 10 mmol/L 、 $\text{pH}=7.4$ ）を室温条件下で、10分間細胞に適用させる。得られた I_{Kr} から、解析ソフト（DataXpress ver. 1、Molecular Devices Corporation）を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群（0.1%ジメチルスルホキシド溶液）と比較して、本発明化合物の I_{Kr} への影響を評価する。

[0187] （試験例10：粉末溶解度試験）

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器に溶出試験第1液（塩化ナトリウム2.0gを塩酸7.0mL及び水に溶かして1000mLとする）、溶出試験第2液（ $\text{pH}6.8$ のリン酸塩緩衝液1容量に水1容量を加える）、 20 mmol/L タウロコール酸ナトリウム（TCA）／溶出試験第2液（TCA1.08gに溶出試験第2液を加え100mLとする）を $200\text{ }\mu\text{L}$ ずつ添加する。試験液添加後に溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加する。密閉し 37°C で1時間振とう後に濾過し、各濾液 $100\text{ }\mu\text{L}$ にメタノール $100\text{ }\mu\text{L}$ を添加して2倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量する。

[0188] （試験例11：BA試験）

経口吸収性の検討実験材料と方法

（1）使用動物：マウスまたはSDラットを使用した。

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

(3) 投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した（化合物ごとで投与量は変更有）。

経口投与 1～30 mg/kg (n=2～3)

静脈内投与 0.5～10 mg/kg (n=2～3)

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

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

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

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムWinNonlin（登録商標）を用いて血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCから本発明化合物のバイオアベイラビリティ(BA)を算出した。

化合物1-10：96.7%

[0189] (試験例12：脳移行性試験)

ラットに0.5 mg/mL/kgの用量で本発明化合物を静脈内投与し、30分後にイソフルラン麻酔下で下大動脈より全採血により放血死させる。

その後、脳を摘出し、蒸留水で20-25%のホモジネートを調製する。

一方、得られた血液は遠心処理後、血漿にする。その後、脳サンプルにはコントロール血漿を、血漿サンプルにはコントロール脳を1:1で添加し、それぞれのサンプルをLC/MS/MSを用いて測定する。得られた測定時のエリア比(脳/血漿)を脳Kp値とする。

[0190] (試験例13：Ames試験)

サルモネラ菌(*Salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA1535、TA1537および大腸菌(*Escherichia coli*) WP2uvrAを試験菌株として用い、プレインキュベーション法による非代謝活性化条件下および代謝活性化条件下において

A m e s 試験を実施し、本発明化合物の遺伝子突然変異誘発性の有無を調べる。

[0191] (試験例 1 4 : P - g p 基質試験)

ヒトMDR1発現細胞または親細胞を単層培養したトランスウェルの片側に本発明化合物を添加し、一定時間反応させる。A p i c a l 側からB a s a l 側方向 (A → B) とB a s a l 側からA p i c a l 側方向 (B → A) の膜透過係数を算出し、MDR1発現細胞と親細胞のE f f l u x R a t i o (E R ; B → A と A → B の膜透過係数の比) 値を算出した後、MDR1発現細胞と親細胞のE R 値を比較し、本発明化合物がP - g p 基質であるか否かを判断する。

[0192] 製剤例

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

製剤例 1 錠剤

本発明化合物	1 5 m g
乳糖	1 5 m g
ステアリン酸カルシウム	3 m g

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

[0193] 製剤例 2 カプセル剤

本発明化合物	1 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 m g
乳糖	8 0 m g

を均一に混合して粉末又は細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

[0194] 製剤例 3 顆粒剤

本発明化合物	3 0 g
--------	-------

乳糖 265 g

ステアリン酸マグネシウム 5 g

よく混合し、圧縮成型した後、粉碎、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

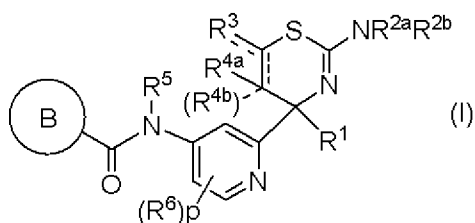
産業上の利用可能性

[0195] 本発明化合物は、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な医薬となり得る。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



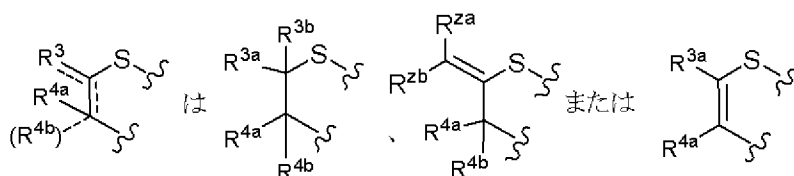
(式中、

環 B は置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環であり、

R^1 は置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアシル、シアノ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換の炭素環式基または置換若しくは非置換の複素環式基であり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルコシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルであり、

[化2]



(式中、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} および R^{4b} は各々独立して、

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置

換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換の炭素環式基、置換若しくは非置換の炭素環オキシ、置換若しくは非置換の炭素環チオ、置換若しくは非置換の炭素環アルキル、置換若しくは非置換の炭素環アルコキシ、置換若しくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の炭素環スルフィニル、置換若しくは非置換の炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の複素環式基、置換若しくは非置換の複素環オキシ、置換若しくは非置換の複素環チオ、置換若しくは非置換の複素環アルキル、置換若しくは非置換の複素環アルコキシ、置換若しくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換若しくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換

若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{z^a} および R^{z^b} は、各々独立して、

水素、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換の炭素環式基、置換若しくは非置換の炭素環オキシ、置換若しくは非置換の炭素環チオ、置換若しくは非置換の炭素環アルキル、置換若しくは非置換の炭素環アルコキシ、置換若しくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の複素環式基、置換若しくは非置換の複素環オキシ、置換若しくは非置換の複素環チオ、置換若しくは非置換の複素環アルキル、置換若しくは非置換の複素環アルコキシまたは置換若しくは非置換の複素環オキシカルボニルであるか、または R^{z^a} および R^{z^b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい)

であり、

R^5 は水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアシルであり、

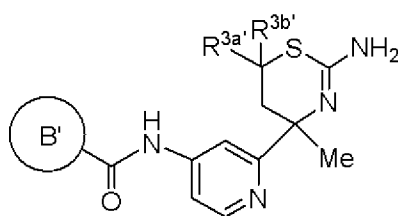
R^6 はそれぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置

換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルスルホニルであり、

p は 0 ～ 3 の整数である。

ただし、以下の化合物を除く。

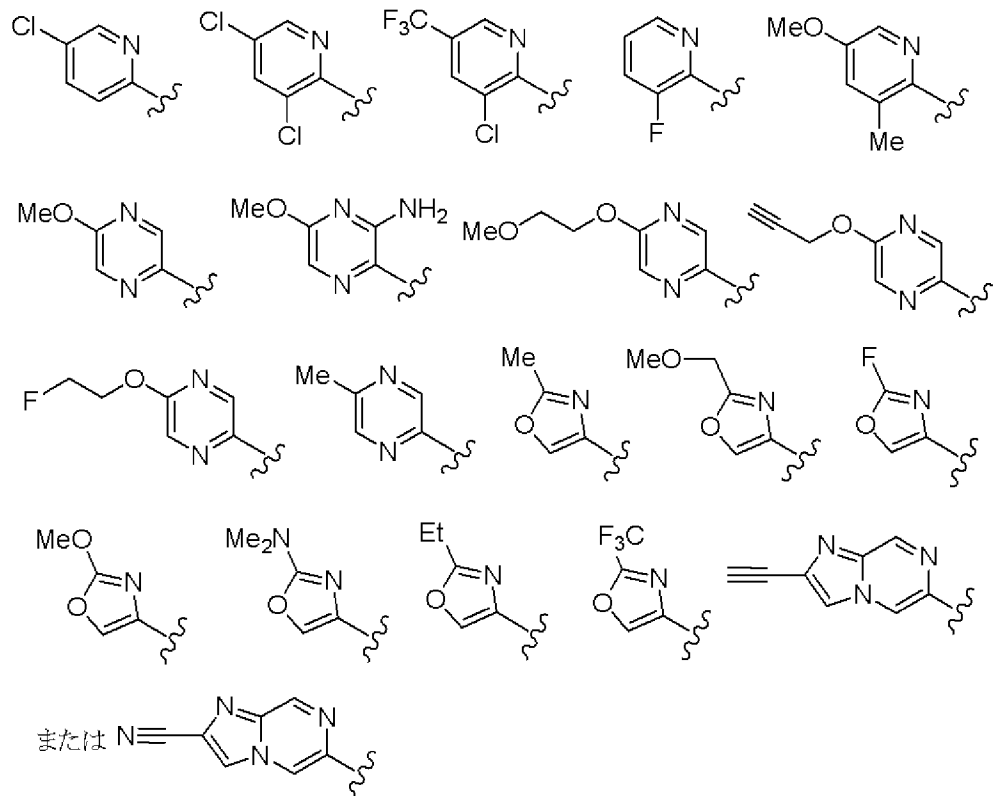
[化3]



(式中、 $R^{3a'}$ および $R^{3b'}$ は共に水素であるか、または共にメチルであり、

環 B' が

[化4]



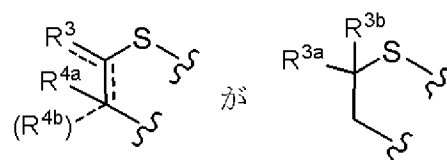
であり、Me はメチルである)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項2] R¹が炭素数1～3のハロゲノアルキルである、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項3] R¹が炭素数1～3の非置換アルキルである、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項4] [化5]



(式中、R^{3a}およびR^{3b}が各々独立して水素または置換若しくは非置換のアルキルである)

である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項5] R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方が置換若しくは非置換のアルキルである、請求項4記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項6] R^{3a} および R^{3b} の一方が水素であり、他方がハロゲノアルキルである、請求項4記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

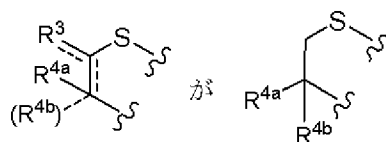
[請求項7] R^{3a} および R^{3b} が共に水素であるか、共にアルキルであり、環Bが以下のいずれかである、請求項4記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

1) ジハロゲノアルキル、ハロゲノアルコキシ、アルコシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルコシアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノ、アミノおよびシクロアルキルから選択される少なくとも1の置換基を有し、さらに他の置換基で置換されていてもよいピリジン、

2) ハロゲン、ハロゲノアルキル、モノハロゲノメトキシ、モノハロゲノプロピルオキシ、ジハロゲノアルコキシ、トリハロゲノアルコキシ、エトキシエトキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、シアノおよびアミノから選択される1以上の基で置換されていてもよいピラジン、または

3) 置換若しくは非置換のベンゼン。

[請求項8] [化6]

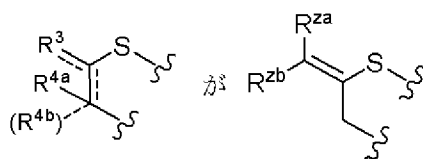


(式中、 R^{4a} および R^{4b} は一方が水素であり、他方がハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルコキシであるか、または共にハロゲンである)

である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項9]

[化7]

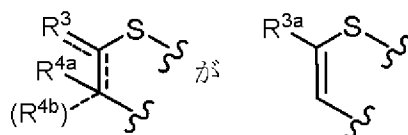


(式中、 R^{za} および R^{zb} は、各々独立して水素、ハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルである)

である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項10]

[化8]



(式中、 R^{3a} は水素または置換若しくは非置換のアルキルである)

である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項11]

環 B が置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のフラン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール、置換若しくは非置換のベンゾチアゾール、置換若しくは非置換のジヒドロフロピリジン、置換若しくは非置換のジヒドロジオキシノピリジンまたは置換若しくは非置換のフロピリジンである、請求項 1 ～ 6 および 8 ～ 10 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項12]

環 B が、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、

置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、シアノ、ニトロ、置換若しくは非置換のアミノおよび置換若しくは非置換の炭素環から選択される1以上の基で置換されていてもよい、請求項1～6および8～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

- [請求項13] R^{2a} および R^{2b} が共に水素である、請求項1～12のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項14] 請求項1～13のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。
- [請求項15] 請求項1～13のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、BACE1阻害活性を有する医薬組成物。
- [請求項16] 請求項1～13のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、BACE1活性を阻害する方法。
- [請求項17] BACE1活性を阻害するために使用する請求項1～13のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061030

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D417/04(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D491/048(2006.01)i, C07D491/056(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D417/04, A61K31/541, A61P25/00, A61P25/28, A61P43/00, C07D417/14,
C07D491/048, C07D491/056

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 (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/151098 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 17 December 2009 (17.12.2009), entire text; particularly, tables 1 to 16; test example 1; claims 1, 3, 4, 15 to 19 & US 2011/0190279 A1 & EP 2305672 A1 & AU 2009258496 A & CA 2727859 A & MX 2010013256 A & CN 102119161 A & EA 201071370 A & KR 10-2011-0008100 A & MA 32456 B & CO 6300846 A & IL 209927 D & TW 201000474 A	1-15, 17

☒ 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
30 May, 2012 (30.05.12)

Date of mailing of the international search report
12 June, 2012 (12.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061030

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 2008/133274 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 November 2008 (06.11.2008), entire text; particularly, tables 1 to 138; test examples; claims 1, 11 to 14 & US 2010/0075957 A1 & EP 2147914 A1 & MX 2009011498 A & CN 101687827 A & AU 2008245082 A & CA 2683887 A & KR 10-2010-0017255 A & RU 2009143333 A & TW 200902526 A	1-8, 11-15, 17
A	WO 2008/133273 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 November 2008 (06.11.2008), entire text & US 2010/0160290 A1 & EP 2151435 A1	1-15, 17
P, X	WO 2011/070781 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 16 June 2011 (16.06.2011), entire text; particularly, tables 1-1 to 1-7, 1-13 to 1-14; test example 1; claims 1, 10 to 19 (Family: none)	1-3, 10-15, 17
P, X	WO 2011/071057 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 16 June 2011 (16.06.2011), entire text; particularly, tables 1 to 16; test example 1; claims 1, 3, 4 (Family: none)	1-15, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061030

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.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 16 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying 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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D417/04(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i, C07D491/048(2006.01)i, C07D491/056(2006.01)i

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. C07D417/04, A61K31/541, A61P25/00, A61P25/28, A61P43/00, C07D417/14, C07D491/048, C07D491/056

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(STN), REGISTRY(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 2009/151098 A1 (塩野義製薬株式会社) 2009. 12. 17, 全文、特に、[表 1] - [表 1 6]、試験例 1、請求項 1、3、4、 1 5 - 1 9 & US 2011/0190279 A1 & EP 2305672 A1 & AU 2009258496 A & CA 2727859 A & MX 2010013256 A & CN 102119161 A & EA 201071370 A & KR 10-2011-0008100 A & MA 32456 B & CO 6300846 A & IL 209927 D & TW 201000474 A	1-15, 17

☒ 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

の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

3 0 . 0 5 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 2 . 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)

砂原 一公

4 P

4 7 6 3

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2008/133274 A1 (塩野義製薬株式会社) 2008. 11. 06, 全文、特に、[表 1] - [表 1 3 8]、試験例、請求項 1、1 1 - 1 4 & US 2010/0075957 A1 & EP 2147914 A1 & MX 2009011498 A & CN 101687827 A & AU 2008245082 A & CA 2683887 A & KR 10-2010-0017255 A & RU 2009143333 A & TW 200902526 A	1-8, 11-15, 17
A	WO 2008/133273 A1 (塩野義製薬株式会社) 2008. 11. 06, 全文 & US 2010/0160290 A1 & EP 2151435 A1	1-15, 17
P, X	WO 2011/070781 A1 (塩野義製薬株式会社) 2011. 06. 16, 全文、特に、[表 1 - 1] - [表 1 - 7]、[表 1 - 1 3] - [表 1 - 1 4] 試験例 1、請求項 1、1 0 - 1 9 (ファミリーなし)	1-3, 10-15, 17
P, X	WO 2011/071057 A1 (塩野義製薬株式会社) 2011. 06. 16, 全文、特に、[表 1] - [表 1 6]、試験例 1、請求項 1、3、4 (ファミリーなし)	1-15, 17

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（PCT第17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 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 16 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであり、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
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ろの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求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ため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求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ため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求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。