

(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
2011年6月23日(23.06.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/074560 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 413/06 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/072440
- (22) 国際出願日: 2010年12月14日(14.12.2010)
- (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 2009-283965 2009年12月15日(15.12.2009) JP
特願 2010-098009 2010年4月21日(21.04.2010) 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): 増田 功嗣(MASUDA, Kouji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 木田 士郎(KIDA, Shiro)

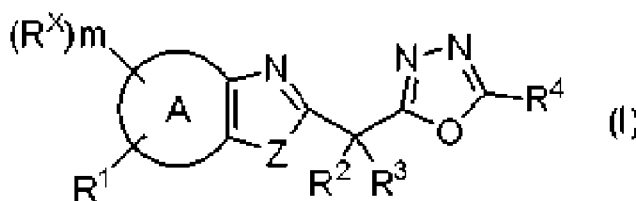
[JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 吉川 直樹(YOSHIKAWA, Naoki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 加藤学(KATOU, Manabu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 加藤 輝和(KATO, Terukazu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 中嶋 麻童(NAKAJIMA, Mado) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 児嶋 栄一(KOJIMA, Eiichi) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 米原 光広(YONEHARA, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

- (74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4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,

[続葉有]

(54) Title: OXADIAZOLE DERIVATIVE HAVING ENDOTHELIAL LIPASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: 血管内皮リパーゼ阻害活性を有するオキサジアゾール誘導体



(57) Abstract: Provided is a compound useful as an endothelial lipase inhibitor. The compound is a compound represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of either. In formula (I), ring A is an aromatic carbocycle or an aromatic heterocycle; Z is -NR⁵-, -O-, or -S-; R⁵ is a hydrogen atom, an (un)substituted alkyl, an (un)substituted aryl, etc.; R¹ is a hydrogen atom, a halogen atom, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, an (un)substituted alkyl, etc.; R² and R³ each independently is a hydrogen atom, a halogen atom, hydroxy, etc.; R⁴ is a group represented by the formula -(CR⁶R⁷)_n-R⁸ (wherein R⁶ and R⁷ each independently is a hydrogen atom, a halogen atom, hydroxy, etc., n is an integer of 0-3, and R⁸ is carboxy, cyano, an (un)substituted alkyl, etc.); R^x is a halogen atom, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, an (un)substituted alkyl, etc.; and m is an integer of 0-3.

(57) 要約: 血管内皮リパーゼ阻害剤として有用な化合物を提供する。式: (I) (式中、環Aは芳香族炭素環または芳香族複素環であり、Zは-NR⁵-, -O-または-S-であり、R⁵は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール等であり、R¹は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル等であり、R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ等であり、R⁴は式: -(CR⁶R⁷)_n-R⁸ (式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ等であり、nは0~3の整数であり、R⁸はカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル等である。)で示される基であり、R^xはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル等であり、mは0~3の整数である。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

WO 2011/074560 A1



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, RO, RS, RU, 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.

(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).

(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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

血管内皮リパーゼ阻害活性を有するオキサジアゾール誘導体

技術分野

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

背景技術

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

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

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

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

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

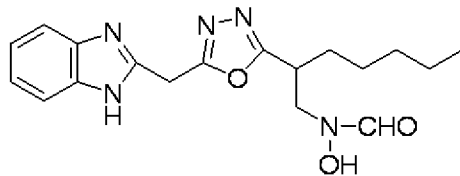
特許文献4には、triglyceride lipase、lipoprotein lipase、hepatic lipase、pancreatic lipase、endothelial lipase阻害活性を有する化合物

が開示されているが、本発明化合物のようなオキサジアゾール誘導体については開示されていない。

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

特許文献16には、PDF（ペプチドデホルミラーゼ）阻害作用を有するオキサジアゾール誘導体について記載されている。たとえば、以下の構造式の化合物が記載されている。

[化1]



しかし、特許文献16にはEL阻害作用やHDL \uparrow 作用については記載されていない。

先行技術文献

特許文献

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

特許文献12：国際公開第2007/131233号パンフレット

特許文献13：国際公開第2006/111321号パンフレット

特許文献14：国際公開第2009/123164号パンフレット

特許文献15：国際公開第2009/133834号パンフレット

特許文献16：特表2006-514693

非特許文献

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

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

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の目的は、優れたEL阻害剤を提供することである。

課題を解決するための手段

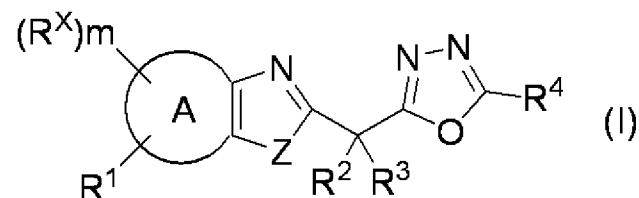
[0007] 本発明者らは、鋭意研究の結果、EL阻害作用を有する優れた化合物の合成に成功した。

すなわち、本発明は、

(1)

式(I)：

[化2]



(式中、

環Aは芳香族炭素環または芳香族複素環であり、

Zは-NR⁵-、-O-または-S-であり、

R⁵は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置

換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R¹は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R²およびR³はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

R²とR³は一緒になってオキソを形成してもよく、

R⁴は式： $-(CR^6R^7)_n-R^8$

(式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、

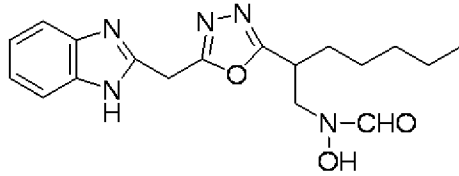
カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 n は0~3の整数であり、 R^8 はカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル（但し、 n が0である場合を除く。）、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである。）で示される基であり、

R^x はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 m は0~3の整数である。

但し、 Z が $-NR^5-$ であり、 n が0であり、かつ R^8 が置換もしくは非置換

のアミノである化合物、及び以下に示される化合物：

[化3]



を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(2)

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

(3)

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

(4)

環Aが芳香族炭素環である、前記(1)～(3)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(5)

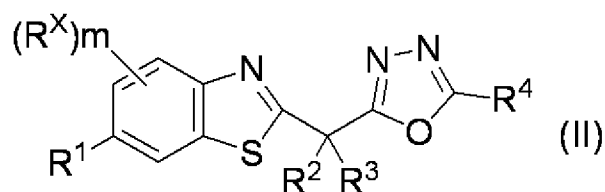
環Aがベンゼン環である、前記(1)～(4)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(6)

式(I)で示される化合物が、

式(II)：

[化4]



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^xおよびmは前記(1)と同意義)で示され

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

（７）

R¹がハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシルまたは置換もしくは非置換のアミノである、前記（１）～（６）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（８）

R¹がハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルである、前記（１）～（７）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(9)

R¹が置換もしくは非置換のアリールである、前記(1)～(8)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(10)

R⁸がカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のカルバモイルオキシである、前記(1)～(9)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(11)

R⁸がカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである、前記(10)に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(12)

R⁸が置換もしくは非置換のカルバモイルである、前記(11)に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(13)

R⁸が式： $-(C=O)-NR^9-(CR^{10}R^{11})-R^{12}$ （式中、R⁹は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルであり、

R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

R^{10} と R^{11} は隣接する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、

R^{12} はシアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルである、前記(12)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(14)

n が1である、前記(1)～(13)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(15)

R^2 および R^3 が水素である、前記(1)～(14)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(15-1)

m が0であり、かつ、環Aがベンゼン環である、前記(1)～(15)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

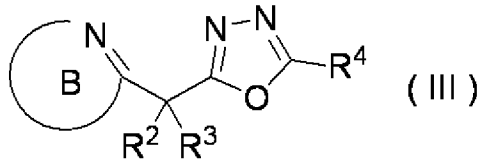
(15-2)

環Aがピリジン以外の芳香族複素環である、前記(1)～(3)、(7)～(15)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(16)

式(III)：

[化5]



(式中、

環Bは置換もしくは非置換の含窒素複素環であり、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

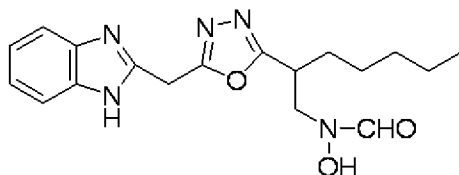
R^2 と R^3 は一緒になってオキソを形成してもよく、

R^4 は式： $-(CR^6R^7)_n-R^8$

(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 n は0~3の整数であり、 R^8 はカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル(但し、 n が0である場合を除く。)、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである。)で示される基である。

但し、環Bが置換もしくは非置換のベンズイミダゾールであり、 n が0であり、かつ R^8 が置換もしくは非置換のアミノである化合物、及び以下に示される化合物：

[化6]

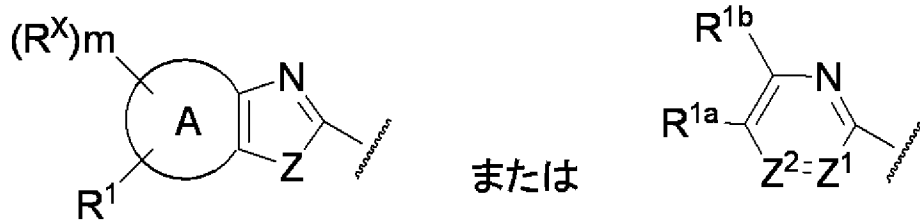


を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(17)

環Bが式：

[化7]



(式中、

環Aは芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香族複素環であり、

Zは-NR⁵、-O-または-S-であり、

R⁵は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R¹は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置

換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R^xはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、mは0～3の整数であり、

R^{1a}およびR^{1b}はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ

、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 R^{1a} と R^{1b} は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 Z^1 は $=CR^1-$ または $=N-$ であり、 Z^2 は $-CR^1=$ または $-N=$ である。)で示される基である、前記(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(18)

R^{1a} と R^{1b} が隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成する、前記(17)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(19)

前記(1)～(18)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物、

(20)

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

また、本発明には、

(21)

脂質代謝異常症の治療および／または予防のための、前記(19)記載の医薬組成物、

(22)

高脂血症の治療および／または予防のための、前記(19)記載の医薬組成物、

(23)

動脈硬化症の治療および／または予防のための、前記(19)記載の医薬組成物、

(24)

前記(1)～(18)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、脂質代謝異常症の予防または治療方法、

(25)

前記(1)～(18)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、高脂血症の予防または治療方法、

(26)

前記(1)～(18)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、動脈硬化症の予防または治療方法、

(27)

脂質代謝異常症治療薬および／または予防薬の製造のための、前記（１）～（１８）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

（２８）

高脂血症治療薬および／または予防薬の製造のための、前記（１）～（１８）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

（２９）

動脈硬化症治療薬および／または予防薬の製造のための、前記（１）～（１８）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

（３０）

脂質代謝異常症の治療および／または予防のための、前記（１）～（１８）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（３１）

高脂血症の治療および／または予防のための、前記（１）～（１８）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（３２）

動脈硬化症の治療および／または予防のための、前記（１）～（１８）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物

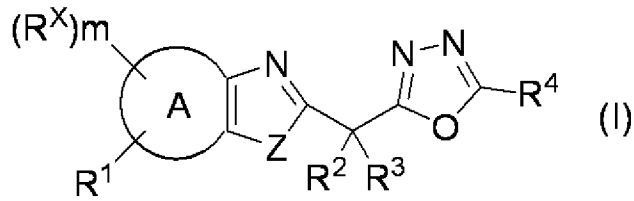
も包含される。

さらに、本発明には、

（１Ａ）

式（Ｉ）：

[化8]



(式中、

環Aは芳香族炭素環または芳香族複素環であり、

Zは-NR⁵-、-O-または-S-であり、

R⁵は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R¹は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換

のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

R^2 と R^3 は一緒になってオキソを形成してもよく、

R^4 は式： $-(CR^6R^7)_n-R^8$

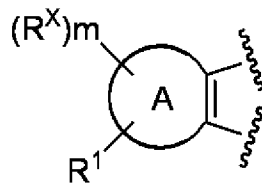
(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 n は0~3の整数であり、 R^8 はカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル(但し、 n が0である場合を除く。)、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである。)で示される基であり、

R^x はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もし

くは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 m は0~3の整数である。

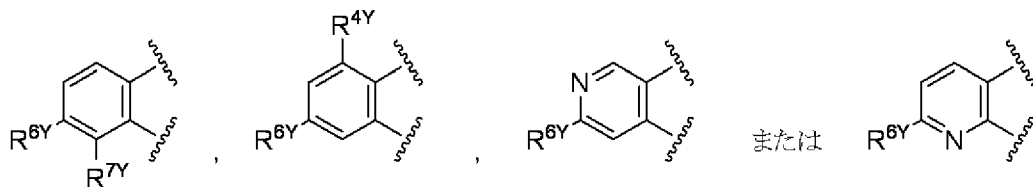
但し、 Z が $-NR^5-$ であり、 n が0であり、かつ R^8 が置換もしくは非置換のアミノである化合物、

[化9]



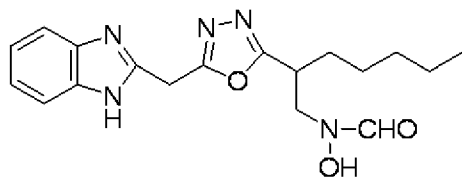
で示される基が、

[化10]



(ここで、 R^{4Y} は置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^{6Y} はハロゲン、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 R^{7Y} はハロゲンである。)で示される基である化合物及び以下に示される化合物：

[化11]



を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(2 A)

Zが-O-または-S-である、前記(1 A)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(3 A)

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

(4 A)

環Aが芳香族炭素環である、前記(1 A)~(3 A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(5 A)

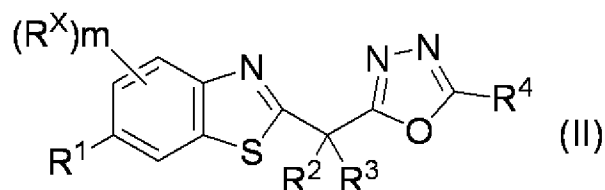
環Aがベンゼン環である、前記(1 A)~(4 A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(6 A)

式(I)で示される化合物が、

式(I I) :

[化12]



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R^xおよびmは前記(1 A)と同意義)で示される化合物である、前記(1 A)記載の化合物、その製薬上許容される塩ま

たはそれらの溶媒和物、

(7A)

R¹がハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシルまたは置換もしくは非置換のアミノである、前記(1A)～(6A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(8A)

R¹がハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルである、前記(1A)～(7A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(9A)

R¹が置換もしくは非置換のアリールである、前記(1A)～(8A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

、

(10A)

R⁸がカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のカルバモイルオキシである、前記(1A)～(9A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(11A)

R⁸がカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである、前記(10A)に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(12A)

R⁸が置換もしくは非置換のカルバモイルである、前記(11A)に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(13A)

R⁸が式： $-(C=O)-NR^9-(CR^{10}R^{11})-R^{12}$ （式中、R⁹は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルであり、

R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

R^{10} と R^{11} は隣接する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、

R^{12} はシアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルである、前記(12A)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(14A)

n が1である、前記(1A)～(13A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

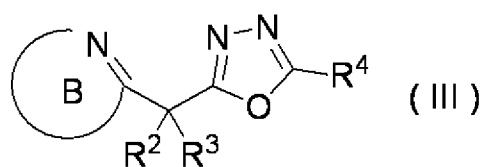
(15A)

R^2 および R^3 が水素である、前記(1A)～(14A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(16A)

式(III)：

[化13]



(式中、

環Bは置換もしくは非置換の含窒素複素環であり、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

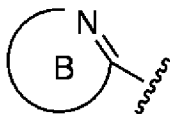
R^2 と R^3 は一緒にあってオキソを形成してもよく、

R^4 は式： $-(CR^6R^7)_n-R^8$

(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 n は0~3の整数であり、 R^8 はカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル(但し、 n が0である場合を除く。)、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである。)で示される基である。

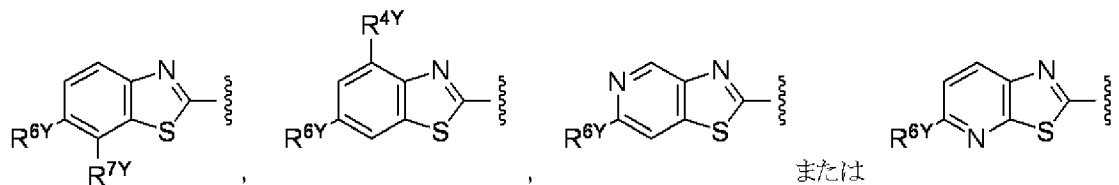
但し、環Bが置換もしくは非置換のベンズイミダゾールであり、 n が0であり、かつ R^8 が置換もしくは非置換のアミノである化合物、

[化14]



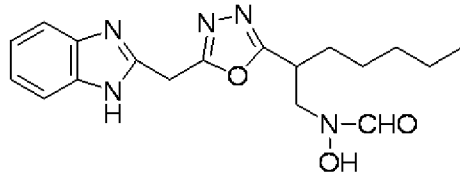
で示される基が、

[化15]



(ここで、 R^{4Y} は置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^{6Y} はハロゲン、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、 R^{7Y} はハロゲンである。)で示される基である化合物及び以下に示される化合物：

[化16]

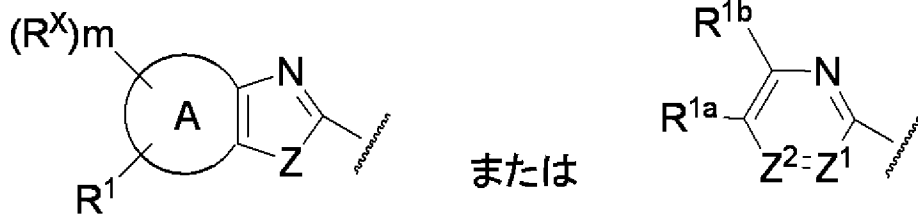


を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(17A)

環Bが式：

[化17]



または

(式中、

環Aは芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香族複素環であり、

Zは-NR⁵、-O-または-S-であり、

R⁵は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R¹は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もし

くは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、

R^xはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル

、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 m は0～3の整数であり、

R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 R^{1a} と R^{1b} は隣接する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 Z^1 は $=CR^1-$ または $=N-$ であり、 Z^2 は $-CR^1=$ または $-N=$ である。
)で示される基である、前記(16A)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

(18A)

R^{1a} と R^{1b} が隣接する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の環を形成する、前記(17A)記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれ

らの溶媒和物、

(19A)

前記(1A)～(18A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物、

(20A)

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

が包含される。

また、本発明には、

(21A)

脂質代謝異常症の治療および／または予防のための、前記(19A)記載の医薬組成物、

(22A)

高脂血症の治療および／または予防のための、前記(19A)記載の医薬組成物、

(23A)

動脈硬化症の治療および／または予防のための、前記(19A)記載の医薬組成物、

(24A)

前記(1A)～(18A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、脂質代謝異常症の予防または治療方法、

(25A)

前記(1A)～(18A)のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、高脂血症の予防または治療方法、

(26A)

前記（１Ａ）～（１８Ａ）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、動脈硬化症の予防または治療方法、

（２７Ａ）

脂質代謝異常症治療薬および／または予防薬の製造のための、前記（１Ａ）～（１８Ａ）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

（２８Ａ）

高脂血症治療薬および／または予防薬の製造のための、前記（１Ａ）～（１８Ａ）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

（２９Ａ）

動脈硬化症治療薬および／または予防薬の製造のための、前記（１Ａ）～（１８Ａ）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

（３０Ａ）

脂質代謝異常症の治療および／または予防のための、前記（１Ａ）～（１８Ａ）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（３１Ａ）

高脂血症の治療および／または予防のための、前記（１Ａ）～（１８Ａ）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、

（３２Ａ）

動脈硬化症の治療および／または予防のための、前記（１Ａ）～（１８Ａ）のいずれか１項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物

も包含される。

発明の効果

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

発明を実施するための形態

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

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

[0011] 「アルキル」とは、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6または1～4個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

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

ル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

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

[0014] 「シクロアルキル」とは、炭素数3～15の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、橋かけ環式炭化水素基、スピロ炭化水素基などが挙げられる。好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、橋かけ環式炭化水素基が挙げられる。

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

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

[0017] 「シクロアルケニル」とは、炭素数3～10の環状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。好ましくはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルである。シクロアルケニルには、環中に

不飽和結合を有する橋かけ環式炭化水素基およびスピロ炭化水素基も含む。

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

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

「単環芳香族複素環式基」とは、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

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

[0020] 「ヘテロアリアル」としては、例えば、フリル（例： 2-フリル、3-フリル）、チエニル（例： 2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例： 1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例： 1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例： 1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例： 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例： 1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例： 2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例： 3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例： 2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例： 3-イソチアゾリル、4-イ

ソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例: 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例: 3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例: 2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例: 3-フラザニル)、ピラジニル(例: 2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例: 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例: 2-ベンゾ [b] フリル、3-ベンゾ [b] フリル、4-ベンゾ [b] フリル、5-ベンゾ [b] フリル、6-ベンゾ [b] フリル、7-ベンゾ [b] フリル)、ベンゾチエニル(例: 2-ベンゾ [b] チエニル、3-ベンゾ [b] チエニル、4-ベンゾ [b] チエニル、5-ベンゾ [b] チエニル、6-ベンゾ [b] チエニル、7-ベンゾ [b] チエニル)、ベンゾイミダゾリル(例: 1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル(例: 2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例: 3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例: 2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例: 2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例: 1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例: 1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例: 2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例: 1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例: 1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-イ

ンドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例: 1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例: 1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

[0021] 「ヘテロサイクリル」とは、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい非芳香族複素環式基を意味する。また、そのような非芳香族複素環式基がさらに炭素数1~4のアルキレン鎖で架橋されていてもよく、シクロアルカン(5~6員が好ましい)やベンゼン環が縮合していてもよい。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和でも不飽和でもよい。好ましくは5~8員環である。例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。

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

テロサイクリル」部分は、それぞれ、上記「アルキル」、「アルケニル」、「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ヘテロサイクリル」を意味する。

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

「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルチオ」および「シクロアルキルスルホニル」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」を意味する。

「シクロアルケニルオキシ」、「シクロアルケニルチオ」および「シクロアルケニルスルホニル」のシクロアルケニル部分は、上記「シクロアルケニル」を意味する。

「アリールオキシ」、「アリールチオ」および「アリールスルホニル」のアリール部分は、上記「アリール」を意味する。

「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアリールチオ」および「ヘテロアリールスルホニル」のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」を意味する。

「ヘテロサイクリルオキシ」、「ヘテロサイクリルチオ」および「ヘテロサイクリルスルホニル」のヘテロサイクリル部分は、上記「ヘテロサイクリル」を意味する。

[0024] 「芳香族炭素環」とは、単環芳香族炭素環（例：ベンゼン環）および縮合芳香族炭素環を包含する。ここで、「縮合芳香族炭素環」としては、例えば、炭素数10ないし14の縮合芳香族炭素環などが挙げられ、具体的には、ナフタレン、フェナントレン、アントラセンなどが挙げられる。

[0025] 「非芳香族炭素環」とは、飽和または部分的に不飽和結合を有していてもよく、アリール若しくは芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい5ないし10員の非芳香族の炭素環を意味する。

[0026] 「芳香族複素環」とは、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および

酸素原子から任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する芳香族の環を意味する。該環は単環もしくは縮合環を包含する。

「芳香族複素環」の例示としては、上記「ヘテロアリアル」に定義する基から誘導される環が挙げられ、特に6員環が好ましく、例えば、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジンなどが挙げられる。

[0027] 「非芳香族複素環」とは、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から任意に選択されるヘテロ原子を環内に1以上有する非芳香族の環を意味する。該環は飽和または部分的に不飽和結合を有していてもよく、アリアル若しくは芳香族複素環と縮合していてもよい5ないし10員環を意味する。

[0028] 「含窒素複素環」とは、少なくとも1個の窒素原子を環内に有し、さらに窒素原子、硫黄原子および/または酸素原子を有していてもよい環を意味する。該環は単環もしくは縮合環を包含し、芳香族複素環もしくは非芳香族複素環であってもよい。

[0029] 「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換アリアル」、「置換ヘテロアリアル」、「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、「置換ヘテロサイクリル」、「置換アルキルオキシカルボニル」、「置換アシル」、「置換アルキルオキシ」、「置換アリアルオキシ」、「置換ヘテロアリアルオキシ」、「置換シクロアルキルオキシ」、「置換シクロアルケニルオキシ」、「置換ヘテロサイクリルオキシ」、「置換アルキルチオ」、「置換アリアルチオ」、「置換ヘテロアリアルチオ」、「置換シクロアルキルチオ」、「置換シクロアルケニルチオ」、「置換ヘテロサイクリルチオ」、「置換アルキルスルホニル」、「置換アリアルスルホニル」、「置換ヘテロアリアルスルホニル」、「置換シクロアルキルスルホニル」、「置換シクロアルケニルスルホニル」、「置換ヘテロサイクリルスルホニル」、「置換カルバモイル」、「置換カルバモイルオキシ」、「置換アルキルカルボニル」、「置換アルケニルカルボニル」、「置換シクロアルキルカルボニル」、「置換シクロアルケニルカルボニル」、「置換アリアルカルボ

ニル」、「置換ヘテロアリールカルボニル」、「置換ヘテロサイクリルカルボニル」、「 R^6 と R^7 が隣接する炭素原子と一緒に形成する環」または「 R^{10} と R^{11} が隣接する炭素原子と一緒に形成する環」における置換基としては、例えば、

ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、

置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、カルボキシ、シアノ、アルキルオキシカルボニル）、置換もしくは非置換のヘテロアリール（置換基としては、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（置換基としては、 CH_2OH ）、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルキルオキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル（置換基としては、アルキル、 CH_2CN 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ ）、ジメチルアミノ、置換もしくは非置換のアシル（置換基としては、アルキル）。例：メチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、 CF_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 CH_2COOCH_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2CN 、ベンジル。）、

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

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

置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アミノ、置換もしくは非置換のアルキル（置

換基としては、ハロゲン)、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ(置換基としては、ヘテロサイクリル、アミノ、ジメチルアミノ、アルキルオキシカルボニルアミノ)、シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ(置換基としては、アルキル、アルキルオキシカルボニル、アシル)、アルキルヘテロサイクリルオキシ、アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルオキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルアミノ(置換基としては、アルキル)。例：フェニル、ナフチル。)、

置換もしくは非置換のシクロアルキル(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル(置換基としては、アルキルオキシ)、アルケニル、アルキニル、置換もしくは非置換のアリール(置換基としては、ハロゲン)、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アルキルオキシカルボニル、 CH_2OH 。例：シクロプロピル、シクロブチル。)、

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

置換もしくは非置換のヘテロアリール(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ(置換基としては、ジメチルアミノ)。例：テトラゾリル、インドリル、ピラゾリル。)、

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

ラジニル、ピペリジル。)、

置換もしくは非置換のアルキルオキシ(置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル。例:メトキシ、エトキシ、プロポキシ、 OCF_3 、ブトキシ。)、

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

置換もしくは非置換のシリルオキシ、

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

置換もしくは非置換のカルバモイル(置換基としては、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル、アルキルオキシ、アルキルスルホニル。例:アルキルカルバモイル(例:メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、フェニルエチルカルバモイル、ジメチルアミノエチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル)、アルキルスルホニルカルバモイル、ヘテロアリールアルキルカルバモイル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルバモイル。)、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

アルケニルオキシ（例：ビニルオキシ、アリルオキシ）、

アリールアルキルオキシ（例：ベンジルオキシ）、

アジド、

イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、

アルキルチオ（例：メチルチオ）、

ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルホ、スルホアミ

ノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、オキソ等からなる群から選択される基があげられる。1～4個の当該置換基で置換されていてもよい。

- [0030] 「置換カルバモイル」、「置換アミノ」、「置換カルバモイルオキシ」の置換基としては、好ましくは、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、カルボキシ、シアノ、アルキルオキシカルボニル）、置換もしくは非置換のヘテロアリール（置換基としては、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル）、置換もしくは非置換のシクロアルキル（置換基としては、 CH_2OH ）、ジメチルアミノ、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル（置換基としては、アルキル、 CH_2CN 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OH 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ）、置換もしくは非置換のアシル（置換基としては、アルキル）。）、置換もしくは非置換のアルケニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル。例：ビニル。）、置換もしくは非置換のアルキニル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル。例：エチニル。）、置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、ヘテロサイクリルアルキル）、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ（置換基としては、ヘテロサイクリル

、アミノ、ジメチルアミノ、アルキルオキシカルボニルアミノ、 $N(CH_3)(COOC(CH_3)_3)$ 、 $NHCH_3$ ）、シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ（置換基としては、アルキル、アルキルオキシカルボニル、アシル）、アルキルオキシカルボニル、アルキルヘテロサイクリルオキシ、カルバモイル、アルキルオキシカルボニルアミノ、アミノ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルアミノ（置換基としては、アルキル））、

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

置換もしくは非置換のシクロアルキル（置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、アルキルオキシ）、アルケニル、アルキニル、置換もしくは非置換のアリール（置換基としては、ハロゲン）、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロサイクリル、 CH_2OH 、アルキルオキシカルボニル））、

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

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

アルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロサイクリルオキシ、

置換もしくは非置換のアシル（置換基としては、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシ。）、
置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル（置換基としては、アルキル。）、
アリーールオキシカルボニル、ヘテロアリーールオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロサイクリルオキシカルボニル、
置換もしくは非置換のスルファモイル（置換基としては、置換もしくは非置換のアルキル（置換基としては、カルボキシ、ジメチルアミノ）、アルキルオキシカルボニル。）、
置換もしくは非置換のアルキルスルホニル（置換基としては、ハロゲン、アリーール。）、
置換もしくは非置換のアリーールスルホニル（置換基としては、ハロゲン、アルキルオキシ。）、
ヘテロアリーールスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロサイクリルスルホニル、
置換もしくは非置換のカルバモイル（置換基としては、アルキル。）、
アルキルスルフィニル、アリーールスルフィニル、ヘテロアリーールスルフィニル、シクロアルキルスルフィニル、ヘテロサイクリルスルフィニル、アミノなどが挙げられる。

- [0031] 「アルキルオキシカルボニル」、「アルキルオキシカルボニルアミノ」、「アルキルアミノ」、「アリーールアルキルアミノ」、「アルキルアミノアルキル」、「アルキルオキシカルボニルアミノ」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルオキシ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルカルバモイル」、「アルキルスルホニルカルバモイル」、「ヘテロアリーールアルキルカルバモイル」、「置換もしくは非置換のアルキルオキシカルバモイル」、「アルキルカルボニル」、「アルキルスルフィニル」、「アリーールアルキルオキシ」、「アルキルヘテロサイクリルオキシ」及び「アルキルチオ」のアルキル部分は、上記「アルキル」を意味する。

「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」を意味する。

「アリーールアルキルアミノ」、「アリーールスルホニルアミノ」、「アリーールカルボニル」、「アリーールオキシカルボニル」、「アリーールスルフィニル」及び「アリーールアルキルオキシ」、「アリーールスルホニル」のアリーール部分は、上記「アリーール」を意味する。

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

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

「シクロアルキルスルホニル」及び「シクロアルキルスルフィニル」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」を意味する。

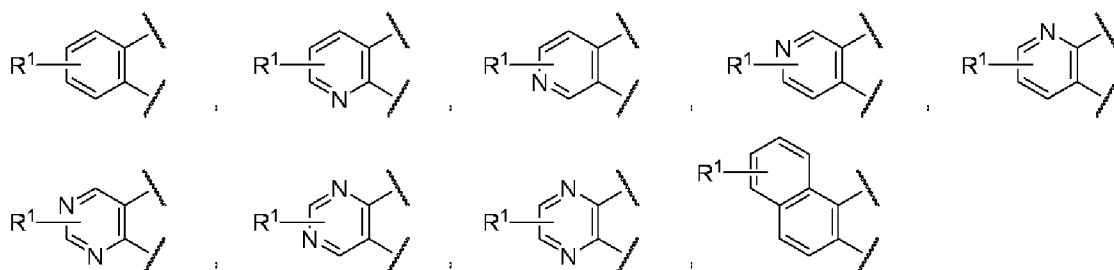
[0032] 本発明化合物のうち、以下の態様の化合物が好ましい。

環Aとしては、隣接する5員環に縮合する芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香族複素環が挙げられる。

[0033] 式(I)における環Aとしては、隣接する5員環に縮合する芳香族炭素環または芳香族複素環が挙げられる。環Aには、単環のみならず縮合環(2~3個の縮合環)も含まれるが、特に単環が好ましい。環Aは、置換可能な任意の位置がR¹(水素を含む)で置換されており、それ以外の置換可能な任意の位置が0~3個のR^xで置換されていてもよい。

環Aとしては、例えば、以下の環が挙げられる。なお、以下の環において、R¹(水素を含む)で置換されている位置以外の任意の位置が、R^xで0~3箇所置換されていてもよい。

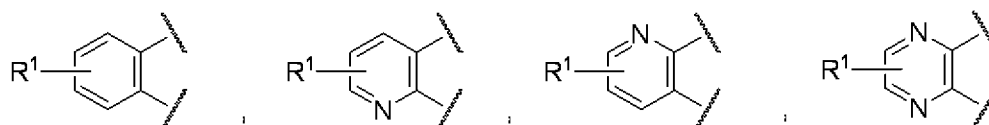
[化18]



(ここで、R¹は前記と同意義である。上記式中、R¹は、環A中の置換可能な任意の位置で置換されていることを示す。)

好ましくは、以下の環が挙げられる。

[化19]



[0034] Zは-NR⁵-、-O-または-S-であり、好ましくは-O-または-S-であり、さらに好ましくは-S-である。

[0035] R⁵は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアシルである。

好ましくは水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のシクロアルキルである。

[0036] R¹は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換

もしくは非置換のヘテロアリーールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリーールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリーールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリーールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリーールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリーール、置換もしくは非置換のヘテロアリーール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアリーールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリーールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアリーールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリーールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリーールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリーールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

さらに好ましくは水素、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル

、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

[0037] R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^2 と R^3 は一緒になってオキシを形成してもよい。

好ましくは水素である。

[0038] R^4 は式： $-(CR^6R^7)_n-R^8$ で示される基である。

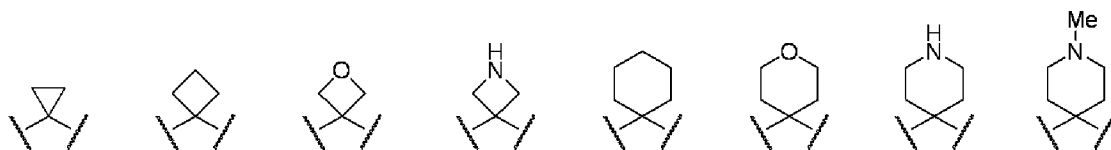
[0039] R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

好ましくは水素である。

[0040] R^6 と R^7 が隣接する炭素原子と一緒に形成する環としては、3～15の飽和または不飽和の炭化水素環や、酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環を意味する。非芳香環が好ましく、そのような環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンや、それらに酸素原子、硫黄原子、および/または窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環が例示される。

好ましくは、以下のものが挙げられる。

[化20]



[0041] nは0～3の整数である。好ましくは1または2である。さらに好ましくは1である。

[0042] R⁸はカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル（但し、nが0である場合を除く。）、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである。

好ましくはカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

さらに好ましくは、式： $-(C=O)-NR^9-(CR^{10}R^{11})-R^{12}$ で示される基である。

[0043] R⁹は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。

好ましくは、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。

[0044] R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。

換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^{10} と R^{11} は隣接する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

好ましくは、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは R^{10} と R^{11} は隣接する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

[0045] R^{10} と R^{11} が隣接する炭素原子と一緒にあって形成する環としては、3～15の飽和または不飽和の炭化水素環や、酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環を意味する。非芳香環が好ましく、そのような環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテンや、それらに酸素原子、硫黄原子、および／または窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環が例示される。

好ましくは、シクロプロパンである。

[0046] R^{12} はシアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルである。

好ましくは、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のヘテロサイクリルである。

[0047] R^x はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非

置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

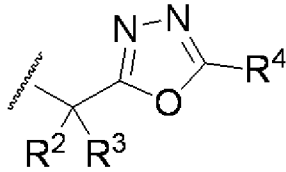
好ましくはハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである。

さらに好ましくはハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルスルホニルである。

[0048] mは0～3の整数である。好ましくは0～2の整数である。

[0049] 式 (I I I) における環 B は、式：

[化21]

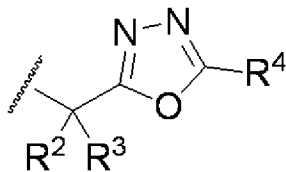


(上記式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同意義である。) で示される基が結合した炭素原子に隣接する一方の原子が窒素原子である含窒素複素環である。

環 B には、単環のみならず縮合環 (2~3 個の縮合環) も含まれるが、特に単環または二環が好ましい。環 B は、上記式 (I I I) に示された窒素原子以外にもヘテロ原子を含んでいてもよく、環 B の構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられる。環 B を構成する結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。

なお、環 B は式：

[化22]



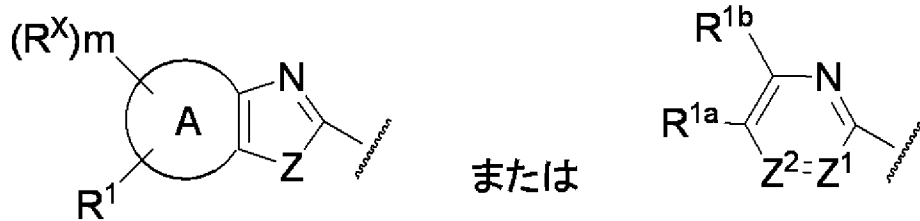
(上記式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同意義である。) で示される基以外で置換されていてもよい。

環 B としては、例えば、以下の環が挙げられる。

で示される基以外の置換基で置換されていてもよい。

環Bとして好ましくは、式：

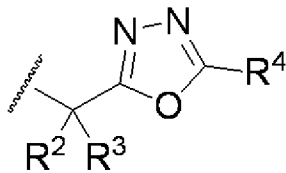
[化25]



(ここで、環A、 R^x 、 m 、 R^1 、 Z 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 Z^1 および Z^2 は前記と同意義である。)で示される基である。

[0050] ここで、環Bにおける式：

[化26]



で示される基以外の置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホ

ニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノなどが挙げられる。1～4個の当該置換基で置換されていてもよい。

[0051] Z^1 は $=CR^1-$ または $=N-$ である。

[0052] Z^2 は $-CR^1=$ または $-N=$ である。

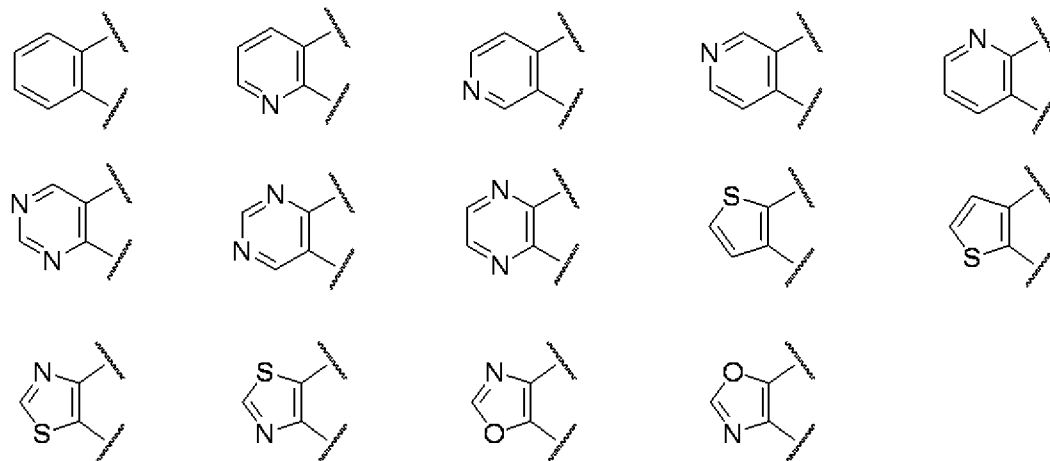
[0053] R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 R^{1a} と R^{1b} は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよい。

[0054] R^{1a} と R^{1b} が隣接する炭素原子と一緒に形成する環としては、3～15の飽和または不飽和の炭化水素環や、酸素原子、硫黄原子、および/また

は窒素原子を該炭化水素環内に1～4個含んだ飽和または不飽和のヘテロ環を意味する。芳香環が好ましい。

例えば、以下の環が挙げられる。

[化27]



[0055] ここで、「R^{1a}とR^{1b}が隣接する炭素原子と一緒に形成する環」における置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアル

ケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノなどが挙げられる。

置換可能な任意の位置が、1～4個の当該置換基で置換されていてもよい。

[0056] 本発明の式 (I)、式 (I I) または式 (I I I) の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。

例えば、式 (I) の化合物は、式 (I) の化合物のすべての放射性標識体を包含する。式 (I) の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および/または診断ツールとして有用である。本発明の式 (I) の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、および³⁶Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式 (I) の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 (I) の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、塩基の存在または非存在下で、式 (I) の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してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)を参照にできる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0057] 本発明化合物の製薬上許容される塩としては、以下の塩が含まれる。

塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、ストロンチウム塩等のアルカリ土類金属塩；ベリリウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、遷移金属塩などの金属塩；アンモニウム塩；ト

リメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ブロカイン塩、メグルミン塩、ジエタノールアミン塩またはエチレンジアミン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ベネタミン塩等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が含まれる。

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

[0058] 溶媒和物とは、本発明化合物またはその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、アルコール（例：エタノール）和物や水和物等が挙げられる。水和物としては、1水和物、2水和物等を挙げることができる。

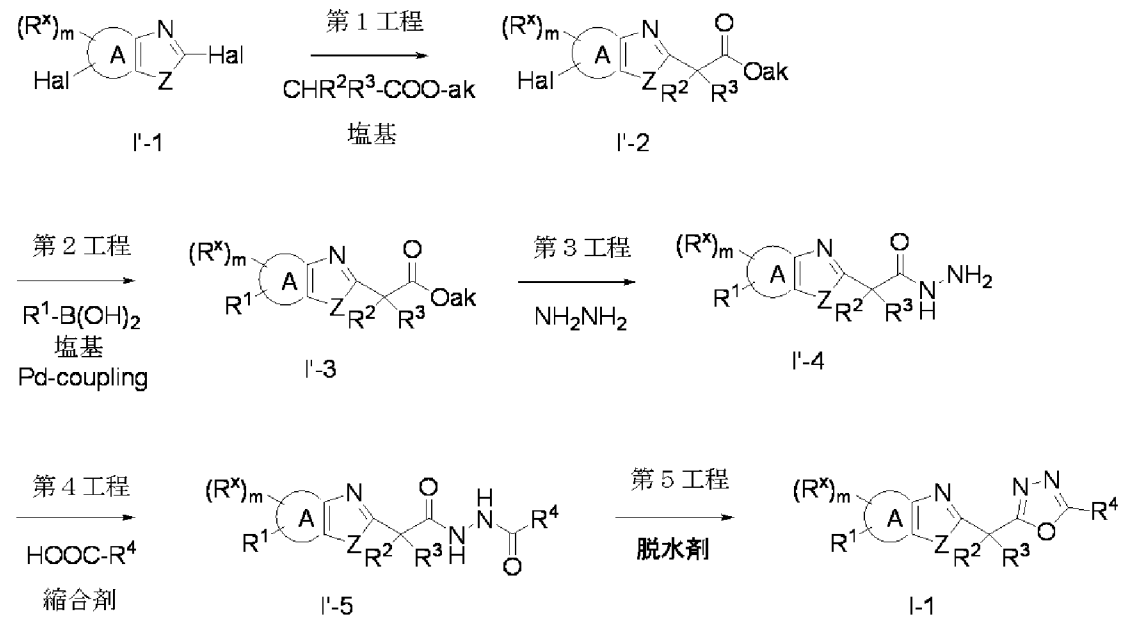
[0059] 「阻害」なる用語は、本発明化合物が、ELの働きを抑制することを意味する。

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

[0060] 本発明化合物の一般的製造法を以下に例示する。また、抽出、精製などは、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

[0061] 式（I-1）で示される化合物は、以下のように合成することができる。

[化28]



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

[0062] 第 1 工程

式 (I' - 1) で示される化合物と、式 : CHR²R³-COO-ak で示される化合物とを反応させ、式 (I' - 2) で示される化合物を製造する工程である。

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

好ましくは、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）またはエーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど）を用いればよい。

塩基としては、例えば金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）、金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど）、金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなど）、炭酸水素ナトリウム、金属ナトリウム、金属アミド、有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2, 6-ルチジンなど）、ピリジン、アルキルリチウム（*n*-BuLi、*sec*-BuLi、*tert*-BuLi）等が挙げられる。

好ましくは、金属ナトリウムまたは金属アミドを用いればよい。

-78~30°Cで0.5~12時間反応させればよい。

式： $\text{CHR}^2\text{R}^3-\text{COO}-\text{alk}$ で示される化合物としては、たとえば、酢酸ブチル、酢酸エチルまたは酢酸メチルが挙げられる。

[0063] 第2工程

式（I'-2）で示される化合物と、式： $\text{R}^1-\text{B}(\text{OH})_2$ で示される化合物とをパラジウム触媒下で反応させ、式（I'-3）で示される化合物を製造する工程である。

溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、芳香族炭化水素類（例、トルエン、ベンゼン、キシレンなど）またはエーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなど）を用いればよい。マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、溶媒を用いない条件下で反応を行うことができる。

塩基としては、工程1記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど）または有機アミン（例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、

2, 6-ルチジンなど)を用いればよい。

反応は、パラジウム触媒(例: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 等)とホスフィン配位子(例: PPh_3 、BINAP等)の存在下、使用する溶媒が還流する温度で0.5~12時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200°Cで5分~1時間反応させればよい。溶媒は上記記載の溶媒を用いてもよいが、用いなくてもよい。

式: $\text{R}^1-\text{B}(\text{OH})_2$ で示される化合物としては、たとえば、フェニルボロン酸などが挙げられる。

[0064] 第3工程

式(I'-3)で示される化合物と、ヒドラジンとを反応させ、式(I'-4)で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、N,N-ジメチルホルムアミド、アルコール類(例、メタノール、エタノール、t-ブタノールなど)またはN-メチル-2-ピロリドンを用いればよい。使用する溶媒が還流する温度で0.5~12時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200°Cで5分~1時間反応させればよい。工程1記載の溶媒を用いてもよいが、用いなくてもよい。

[0065] 第4工程

式(I'-4)で示される化合物と、式: $\text{HOOC}-\text{R}^4$ で示される化合物とを反応させ、式(I'-5)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、カルボン酸とアミンの縮合反応として知られている反応条件を用いて行うことができる。例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)や、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSCD)などを縮合剤として用いることができる。なお、添加剤として、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、3,4-ジ

ヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン (H O O B t) またはN-ヒドロキシスクシンイミド (H O S u) などを用いることができる。

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

室温または使用する溶媒が還流する温度で0.5~24時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200°Cで5分~1時間反応させればよい。工程1記載の溶媒を用いてもよいが、用いなくてもよい。

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

[0066] 第5工程

式(I'-5)で示される化合物を脱水し、式(I-1)で示される化合物を製造する工程である。

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

脱水剤としては、バージェス試薬(burgess reagent)、TsClと有機アミン、MsClと有機アミン、 PPh_3 と CBr_4 または PPh_3 と C_2Cl_6 などを用いることができる。

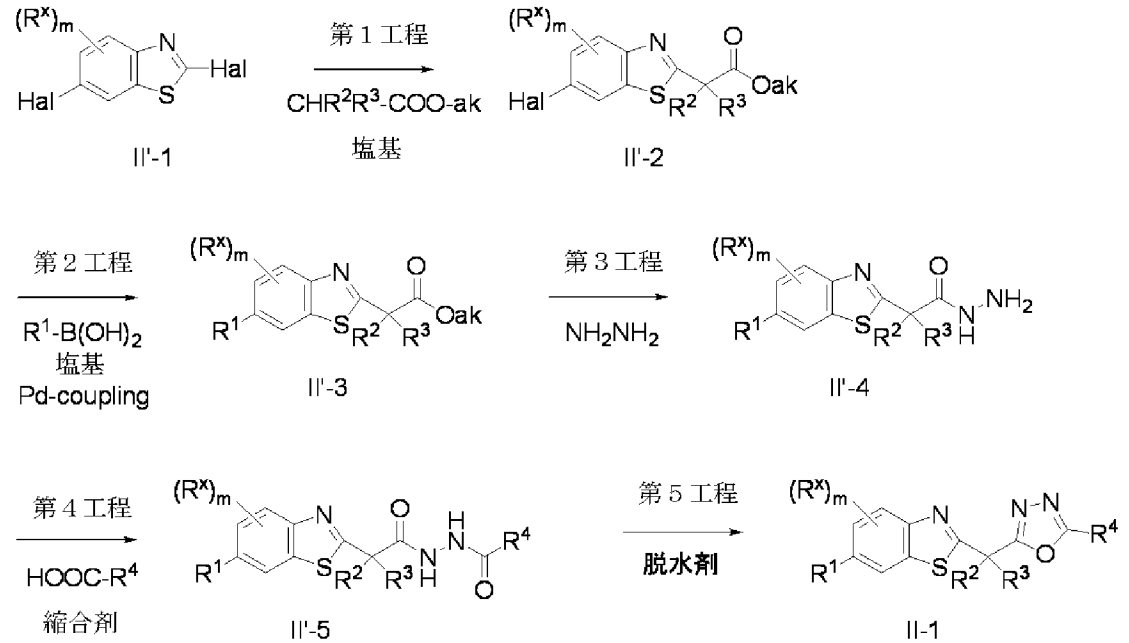
室温または使用する溶媒が還流する温度で0.5~24時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200°Cで5分~1時間反応させればよい。工程1記載の溶媒を用いてもよいが、用いなくてもよ

い。

[0067] 式 (I I - 1) で示される化合物も上記スキームと同様にして以下のように合成することができる。

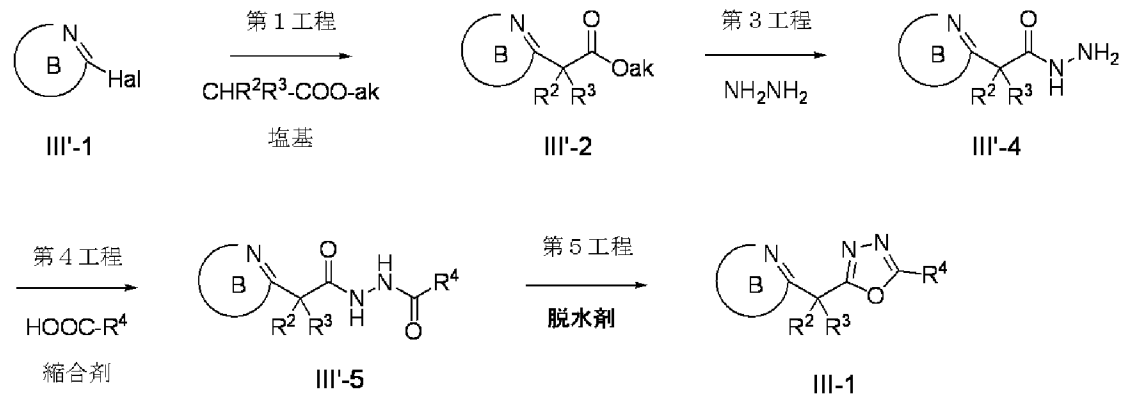
[化29]



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

[0068] 式 (I I I - 1) で示される化合物も上記スキームと同様にして以下のように合成することができる。

[化30]

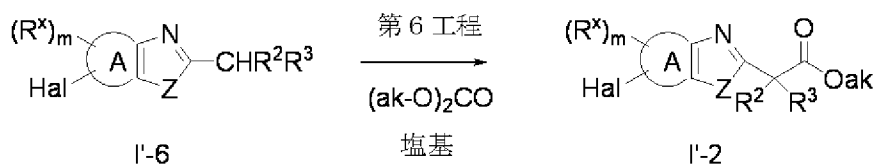


(式中、各記号は前記と同意義であり、式 (I I I' - 1) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「a k」は炭素数 1~3 のアルキル、「H a l」はハロゲンを意味する。)

式 (I I I' - 1) で示される化合物は、市販の化合物を使用することもできるし、よく知られる有機合成反応を用いて製造することができる。環 B 上に置換基を有する最終物を製造する場合は、そのような環 B 上の置換基を有する式 (I I I' - 1) で示される化合物を用いてもよいし、その代わりに、そのような置換基を第 1~5 工程の途中で環 B に導入してもよいし、式 (I I I - 1) で示される化合物まで導いた後に導入してよい。

[0069] なお、式 (I' - 2) で示される化合物は、以下の方法でも合成することができる。

[化31]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式 (I' - 6) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「a k」は炭素数 1~3 のアルキル、「H a l」はハロゲンを意味する。)

[0070] 第 6 工程

式 (I' - 6) で示される化合物と、式: (a k - O)₂CO で示される化合物とを反応させ、式 (I' - 2) で示される化合物を製造する工程である。

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

塩基としては、工程 1 記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金

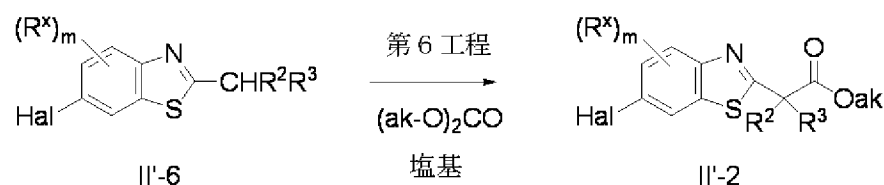
属アミドまたはアルキルリチウム ($n\text{-BuLi}$ 、 sec-BuLi 、 tert-BuLi) を用いて行えばよい。

-78~30°Cで0.5~24時間反応させればよい。

式: $(\text{ak-O})_2\text{CO}$ で示される化合物としては、たとえば、炭酸ジエチルなどが挙げられる。

[0071] なお、式 (I I' - 2) で示される化合物は上記スキームと同様にして以下のように合成することができる。

[化32]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式 (I I' - 6) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「ak」は炭素数1~3のアルキル、「Hal」はハロゲンを意味する。)

[0072] なお、式 (I I I' - 2) で示される化合物は上記スキームと同様にして以下のように合成することができる。

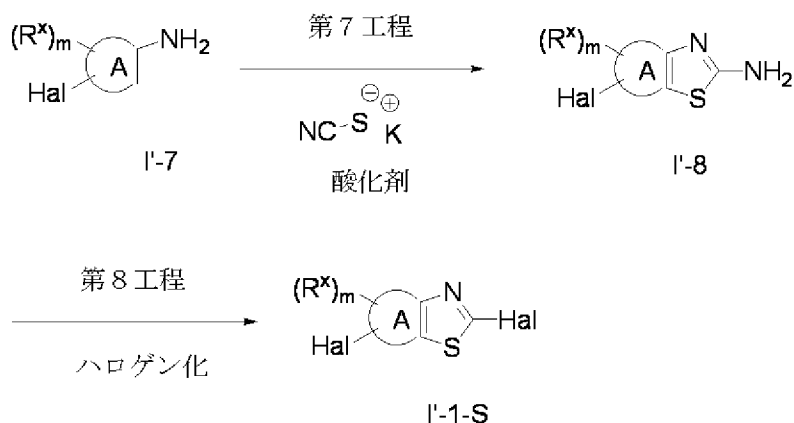
[化33]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式 (I I I' - 6) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「ak」は炭素数1~3のアルキルを意味する。)

[0073] 式 (I' - 1) で示される化合物のうち、ZがSである化合物は、以下のように合成することができる。

[化34]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式(I'-7)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「Hal」はハロゲンを意味する。)

[0074] 第7工程

式(I'-7)で示される化合物と、チオシアン酸カリウムとを反応させ、式(I'-8)で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなど)、酢酸または水を用いればよい。

酸化剤としては、臭素またはヨウ素を用いればよい。

-20~50℃で0.5~48時間反応させればよい。

[0075] 第8工程

式(I'-8)で示される化合物をハロゲン化し、式(I'-1-S)で示される化合物を製造する工程である。

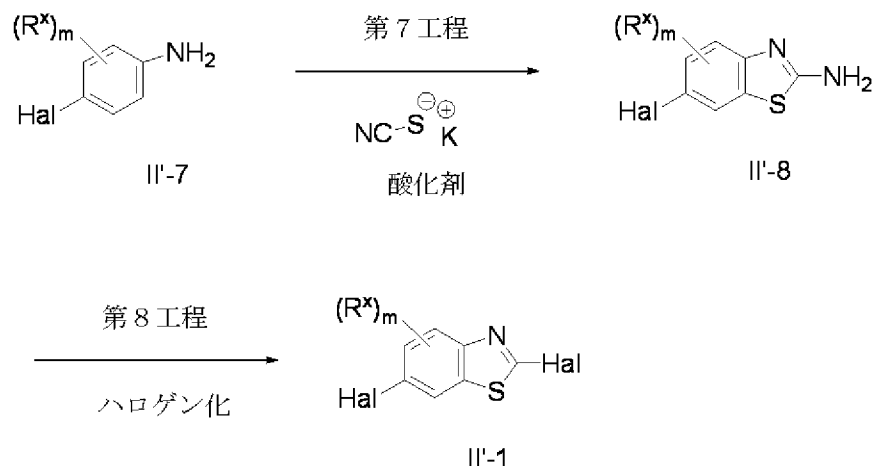
溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ニトリル類(例、アセトニトリルなど)を用いればよい。

ハロゲン化剤としては、塩化銅(II)または臭化銅(II)を用いればよい。

-20~90℃で0.5~48時間反応させればよい。

[0076] なお、式(I'-1)で示される化合物は上記スキームと同様にして以下のように合成することができる。

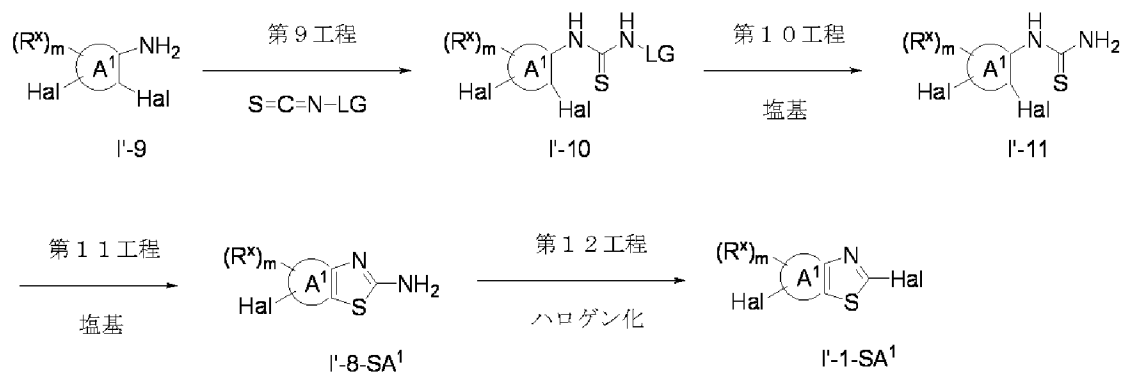
[化35]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式(I'-7)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「Hal」はハロゲンを意味する。)

[0077] 式(I'-1)で示される化合物のうち、ZがSであり、かつ、環Aが芳香族複素環である化合物は、以下のように合成することができる。

[化36]



(式中、環A¹は芳香族複素環であり、その他の記号は前記と同意義である。式(I'-9)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「Hal」はハロゲン、「LG」は脱離基を意味する。LGとしては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基などが挙げられる。)

[0078] 第9工程

式(I'-9)で示される化合物と、式：S=C=N-LGで示される化

化合物とを反応させ、式 (I' - 10) で示される化合物を製造する工程である。

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

室温または使用する溶媒が還流する温度で 0.5 ~ 24 時間反応させればよい。

式: $S=C=N-LG$ で示される化合物としては、たとえば、イソチアン酸ベンゾイルなどが挙げられる。

[0079] 第 10 工程

式 (I' - 10) で示される化合物から式 (I' - 11) で示される化合物を製造する工程である。

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

塩基としては、工程 1 記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）または金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなど）を用いればよい。

室温または使用する溶媒が還流する温度で 0.5 ~ 24 時間反応させればよい。

[0080] 第 11 工程

式 (I' - 11) で示される化合物から式 (I' - 8-SA¹) で示される化合物を製造する工程である。

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

塩基としては、工程 1 記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属水素化物（例、水素化ナトリウムなど）、金属アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなど）、金属ナトリウムまたは金属アミドを用いればよい。

室温または使用する溶媒が還流する温度で 0.5 ~ 24 時間反応させればよい。

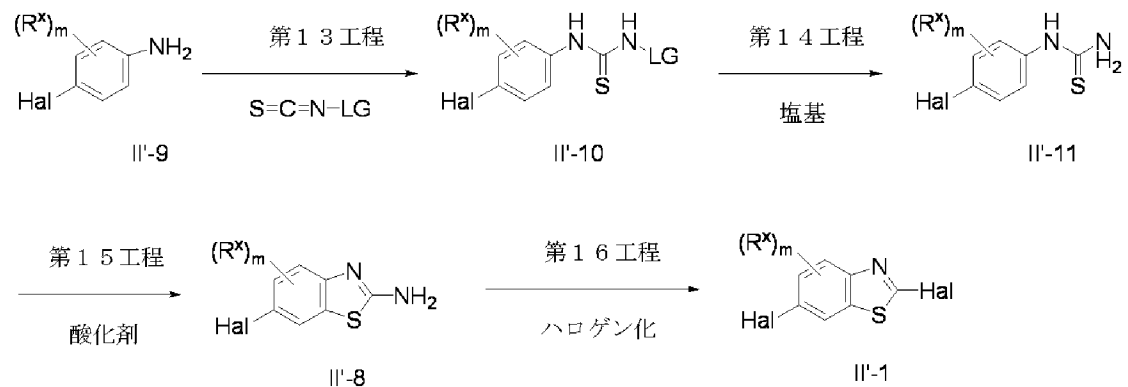
[0081] 第 1 2 工程

式 (I' - 8 - SA¹) で示される化合物をハロゲン化し、式 (I' - 1 - SA¹) で示される化合物を製造する工程である。

上記第 8 工程と同様に行えばよい。

[0082] 式 (I I' - 1) で示される化合物は、以下の方法でも合成することができる。

[化37]



（式中、各記号は前記と同意義であり、式 (I I' - 9) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「Hal」はハロゲン、「LG」は脱離基を意味する

。LGとしては、例えば、アセチル基、ベンゾイル基などが挙げられる。)

[0083] 第13工程

式(I I' - 9)で示される化合物と、式: $S=C=N-LG$ で示される化合物とを反応させ、式(I I' - 10)で示される化合物を製造する工程である。

上記第9工程と同様に行えばよい。

[0084] 第14工程

式(I I' - 10)で示される化合物から式(I I' - 11)で示される化合物を製造する工程である。

上記第10工程と同様に行えばよい。

[0085] 第15工程

式(I I' - 11)で示される化合物から式(I I' - 8)で示される化合物を製造する工程である。

反応溶媒としては、工程1記載の溶媒を用いることができる。好ましくは、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなど)、酢酸または水を用いればよい。

酸化剤としては、臭素またはヨウ素を用いればよい。

-20~50℃で0.5~48時間反応させればよい。

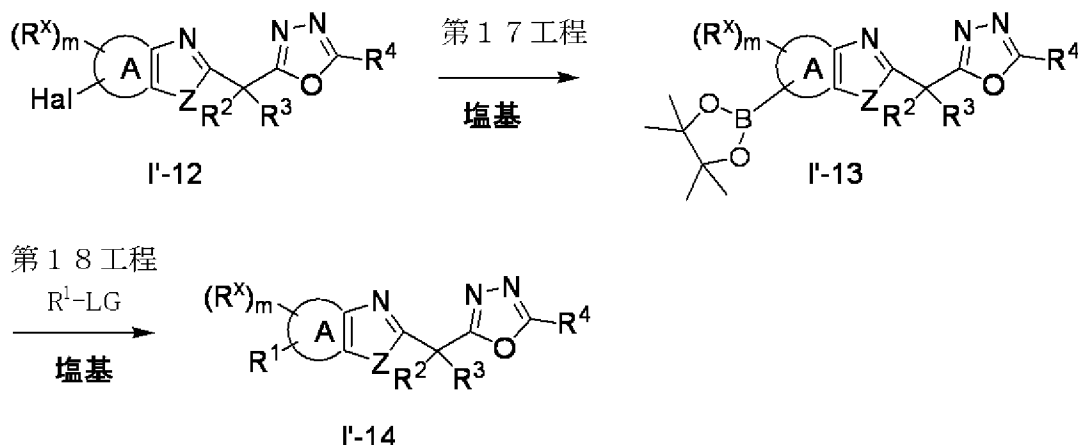
[0086] 第16工程

式(I I' - 8)で示される化合物をハロゲン化し、式(I I' - 1)で示される化合物を製造する工程である。

上記第8工程と同様に行えばよい。

[0087] 式(I' - 14)で示される化合物は、以下のように合成することができる。

[化38]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式(I'-12)で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「Hal」はハロゲン、「LG」は脱離基を意味し、ハロゲン、-OMs、-OTs、-OTf、-ONs等があげられる。ここで、「Ms」はメタンスルホニル基、「Ts」はパラトルエンスルホニル基、「Tf」はトリフルオロメタンスルホニル基、「Ns」はオルトニトロベンゼンスルホニル基を表す。)

[0088] 第17工程

式(I'-12)で示される化合物と、ボロン酸エステルとをパラジウム触媒存在下で反応させ、式(I'-13)で示される化合物を製造する工程である。

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

塩基としては、工程1記載の塩基を用いることができる。好ましくは、酢酸カリウムなどの金属酢酸塩を用いればよい。

反応は、パラジウム触媒(例: Pd(PPh₃)₄、PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(dba)₂、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂等)とホスフィン配位子(例:

PPH₃、BINAP等)の存在下、0~120°Cで、0.5~48時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200°Cで5分~1時間反応させればよい。溶媒は上記記載の溶媒を用いることができる。

ボロン酸エステルとしては、たとえば、Bis(pinacolato)diboronなどが挙げられる。

[0089] 第18工程

式(I'-13)で示される化合物と、式: R¹-LGで示される化合物とをパラジウム触媒下で反応させ、式(I'-14)で示される化合物を製造する工程である。

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

塩基としては、工程1記載の塩基を用いることができる。好ましくは、金属炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸セシウムなど)または有機アミン(例、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、2,6-ルチジンなど)を用いればよい。

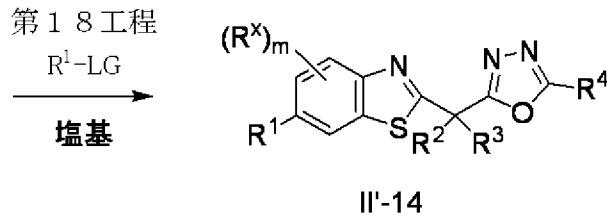
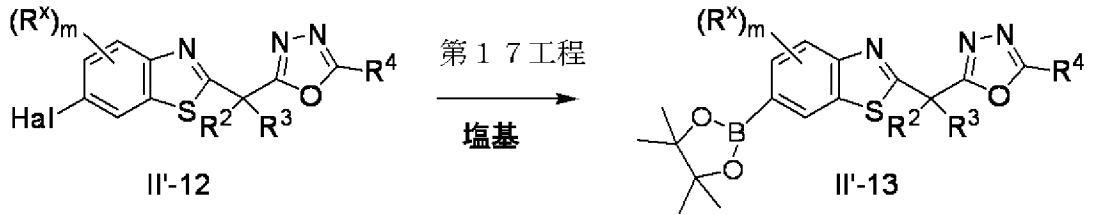
反応は、パラジウム触媒(例: Pd(PPh₃)₄、PdCl₂、Pd(OAc)₂、Pd(dba)₂、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂等)とホスフィン配位子(例: PPh₃、BINAP等)の存在下、0~120°Cで、0.5~48時間反応させればよい。

マイクロウェーブを用いて反応を行う際は、80~200°Cで5分~1時間反応させればよい。溶媒は上記記載の溶媒を用いることができる。

式: R¹-LGで示される化合物としては、たとえば、2-bromopyridineなどが挙げられる。

[0090] 式(I I' -14)で示される化合物も上記スキームと同様にして以下のように合成することができる。

[化39]



(式中、各記号は前記と同意義であり、式 (I I' - 12) で示される化合物は公知の化合物を用いてもよく、公知の化合物から常法により誘導された化合物を用いてもよい。「H a l」はハロゲン、「L G」は脱離基を意味し、ハロゲン、-O M s、-O T s、-O T f、-O N s等があげられる。ここで、「M s」はメタンスルホニル基、「T s」はパラトルエンスルホニル基、「T f」はトリフルオロメタンスルホニル基、「N s」はオルトニトロベンゼンスルホニル基を表す。)

[0091] 本発明化合物の各種の置換基は、(1) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry (2) Alan R. Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS等を参考にして、導入することができる。

[0092] 本発明化合物は、優れた血管内皮リパーゼ阻害活性を有する。従って、血管内皮リパーゼが関与する疾患、特に、脂質代謝異常症、高脂血症、糖尿病、肥満、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症および/またはシンドローム Xなどの疾患の治療または予防に用いることができる。特に、高脂血症、動脈硬化症および脂質代謝異常症の治療または予防においては、有用である。

[0093] 本発明に使用される化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる

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

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

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

[0094] 以下に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

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

各実施例で得られたNMR分析は300MHzまたは400MHzで行い、CDCl₃またはジメチルスルホキシド（DMSO）を用いて測定した。

LC/MSは以下の条件で測定した。

method G:

測定には Shim-pack XR-ODS 50Lx3.0（Shimazu社製）を使用し、流速1.6m

1/分でアセトニトリル/水（ギ酸0.1%） 10：90～100：0/3分 の直線勾配をかけた後、アセトニトリルを30秒間流して測定した。

なお、実施例中の各用語の意味は以下のとおりである。

NaHMDS： ナトリウムビストリメチルシリルアミド

THF： テトラヒドロフラン

WSCD： 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

HOBt： 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

Boc： t-ブトキシカルボニル基

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

Et₃N： トリエチルアミン

DIBAL： ジイソブチルアルミニウムヒドライド

DMAP： 4-ジメチルアミノピリジン

NBS： N-ブロモスクシンイミド

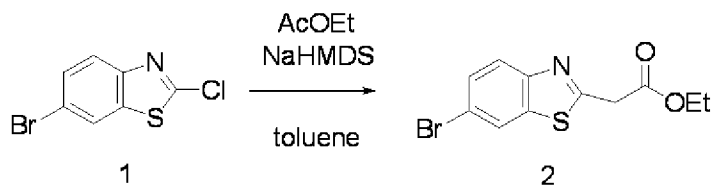
LHMDS： リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

TBAB： テトラブチルアンモニウムブロマイド

PdCl₂(dppf) CH₂Cl₂：

実施例 1

[0095] [化40]



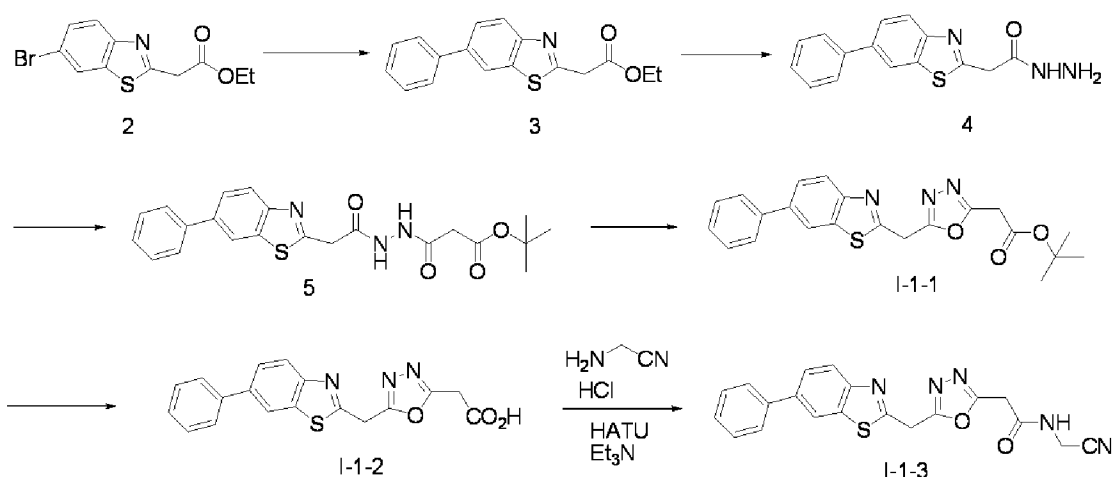
2 MのNaHMDS THF溶液(111mL, 211mmol)の無水トルエン375mL溶液に酢酸エチル(11.30mL, 116mmol)を窒素気流下-60℃にて10分かけて滴下した。その後-60℃にて1時間攪拌後、6-ブロモ-2-クロロベンゾチアゾール 1(25g, 101mmol)の無水トルエン125mL溶液を滴下した。滴下終了後、0℃にて2時間攪拌した。

反応液に1M塩酸及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をヘキサンとジイソプロピルエーテルの混合溶媒にて洗浄し、化合物2 (27.1g, 90%) を黄色固体として得た。

化合物2 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (t, $J = 7.2, 3.0\text{Hz}$, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H)

実施例 2

[0096] [化41]



化合物2 (20g, 67mmol)の無水1,4-ジオキサン200mL溶液に、TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (5.39g, 4.66mmol)、PHENYLBORONIC ACID (9.75g, 80mmol)、 K_3PO_4 (35.4g, 167mmol)を室温に加え、6時間加熱還流した。反応を室温に戻し、1M 塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフにて精製し化合物3 (16.1g, 81%)を黄色固体として得た。

化合物3 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.2\text{ Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.63–7.73 (m, 3H), 8.06 (m, 2H)

化合物3 (9.8g, 33mmol)の無水N-メチルピロリドン100mL溶液に、hydrazine

hydrate (7.99 mL, 165mmol)を加え95°Cで7時間攪拌した。反応を室温に戻したのち水を加え、析出した不溶物をろ取したのち酢酸エチル/ヘキサンで洗浄した。得られた粗生成物を減圧乾燥し化合物4 (4.0g, 33%)を黄色固体として得た。

化合物4 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.00 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74–7.80 (m, 3H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H)

窒素気流下、化合物4 (4.5g, 16mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液45mLに3-tert-butoxy-3-oxopropanoic acid (3.34g, 20.83mmol)、WSCD HCl (6.14g, 32.0mmol)、HOBt (2.81g, 20.83mmol)を室温で順次加えて14時間攪拌した。反応液に0.1M 塩酸及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣に酢酸エチル/ヘキサンを加え、析出した不溶物をろ取して化合物5 (3.2g, 47%)を得た。

化合物5 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41 (s, 9H), 3.21 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 7.39 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.74–7.82 (m, 3H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H).

化合物5 (3.2mg, 7.4mmol)の無水ジメトキシエタン150mL溶液に、Burgess reagent (2.65g, 11.10mmol)を加え、90°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフにて精製し化合物 (I-1-1) (1.77g, 59%)を得た。

化合物 (I-1-1) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (s, 9H), 3.88 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61–7.64 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04–8.08 (m, 2H)

化合物 (I-1-1) (1.76g, 4.32mmol)のジクロロメタン20mL溶液に、トリフルオロ酢酸10mLを加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出した不溶物をろ取した。不溶物をN-ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥し化合物 (I-1-2) (1.38g, 91%)を得た。

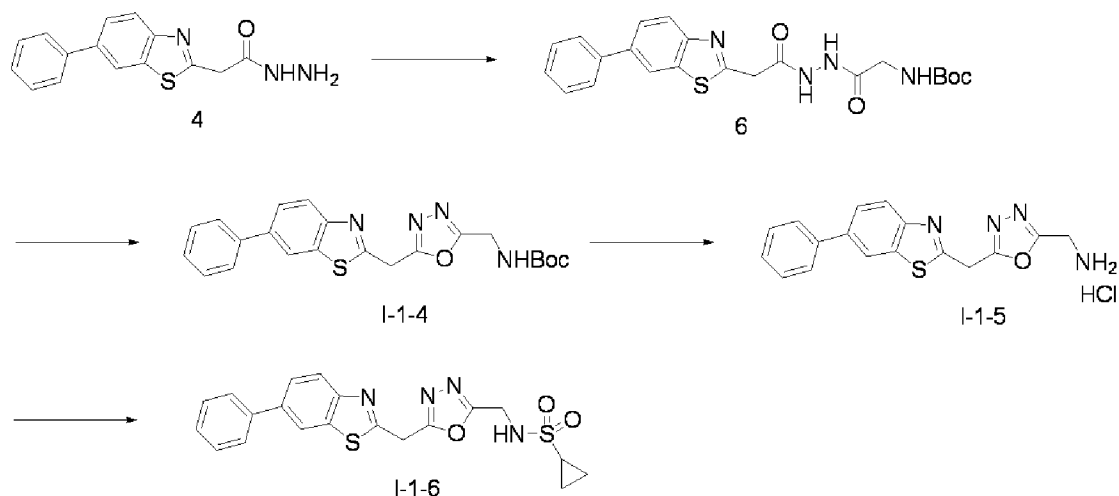
化合物 (I - 1 - 2) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.08 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H)

窒素気流下、化合物 (I - 1 - 2) (1.33g, 3.79mmol) のジメチルホルムアミド溶液に 2-aminoacetonitrile hydrochloride (0.525g, 5.68mmol)、HATU (2.159g, 5.68mmol)、 Et_3N (1.049mL, 7.57mmol) を氷冷下で順次加えた。室温に昇温して3時間攪拌した。反応液に0.1M 塩酸及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフにて精製し化合物 (I - 1 - 3) (1.23g, 83%) を黄色固体として得た。

化合物 (I - 1 - 3) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 3H).

実施例 3

[0097] [化42]



窒素気流下、化合物 4 (600mg, 2.2mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液45 ml に 2-(tert-butoxycarbonylamino)acetic acid (464mg, 2.65mmol)、WSCD HCl (609mg, 3.18mmol) および HOBt (86mg, 0.635mmol) を室温で順次加えて

4時間攪拌した。反応液に1M 塩酸及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣に酢酸エチル、ヘキサンを加えて析出した不溶物をろ取して化合物6 (640mg, 69%)を得た。

化合物6 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.42 (s, 9H), 3.59 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.11 (s, 2H), 7.01 (br-s, 1H), 7.39 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 8.01 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.38 (s, 1H), 10.19 (br s, 1H).

化合物6 (540mg, 1.23mmol)の無水ジメトキシエタン15mL溶液にBurgess reagent (730mg, 3.1mmol)を加え、マイクロウェーブを110°Cで30分間照射した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフにて精製し化合物(I-1-4) (241mg, 47%)を得た。

化合物(I-1-4) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.44 (s, 9H), 4.56 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.10 (br s, 1H), 7.39 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H).

化合物(I-1-4) (220mg, 0.521mmol)のジクロロメタン2mL溶液にトリフルオロ酢酸1mlを加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出した不溶物をろ取した。不溶物を酢酸エチル/N-ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥し、化合物(I-1-5) (185mg, 99%)を得た。

化合物(I-1-5) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.44 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.41 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.4, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.79 (br s, 3H).

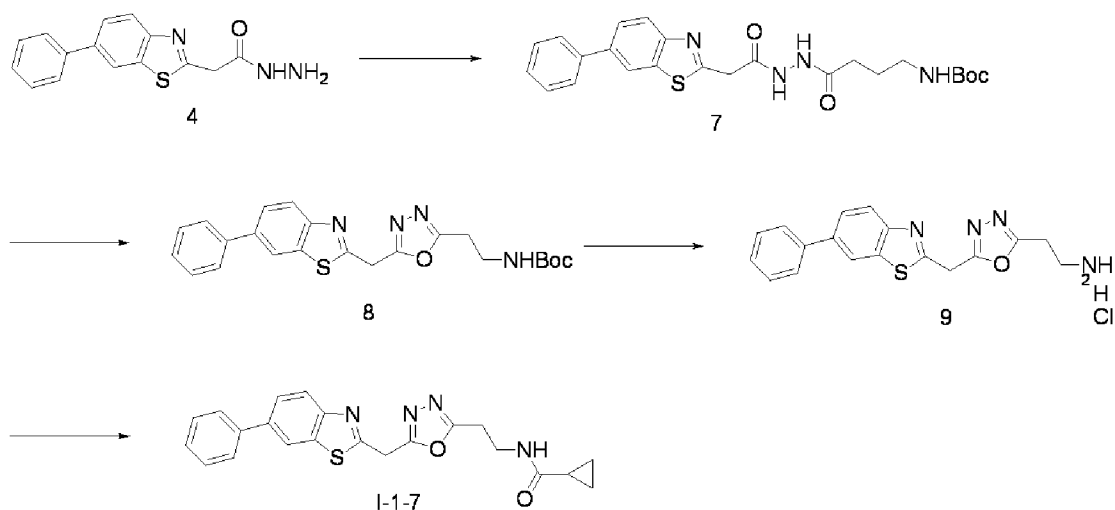
化合物(I-1-5) (50mg, 0.139mmol)のジクロロメタン2mL溶液にcyclopropanesulfonyl chloride (0.017mL, 0.167mmol)、Et₃N (0.058mL, 0.418mmol)

)を氷冷下に加え、室温で24時間攪拌した。反応液に0.1M 塩酸及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフにて精製し化合物 (I-1-6) (16mg, 27%)を黄色固体として得た。

化合物 (I-1-6) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.83–0.87 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49–7.52 (m, 2H), 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 8.01–8.04 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)

実施例 4

[0098] [化43]



窒素気流下、化合物 4 (600mg, 2.2mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液45 mLに3-(tert-butoxycarbonylamino)propanoic acid (593mg, 3.13mmol)、WSC D HCl (721mg, 3.76mmol) および HOBt (102mg, 0.752mmol)を室温で順次加えて4時間攪拌した。反応液に0.1M 塩酸及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。析出した不溶物をろ取したのち、ジエチルエーテルで洗浄し化合物 7 (809mg, 71%)を得た。

化合物 7 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (s, 9H), 2.53 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.46 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 5.32 (br-s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.46 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59–7.70 (m, 3H), 8.01–8.06 (m, 2H), 8.81

(br-s, 1H)

化合物 7 (758mg, 1.67mmol) の無水ジメトキシエタン 15mL 溶液に Burgess reagent (795mg, 3.3mmol) を加え、マイクロウェーブを 110°C、10 分間照射した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフにて精製し化合物 8 (417mg, 57%) を得た。化合物 8 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.34 (s, 9H), 2.96 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 3.30 (dt, J = 6.59, 5.58 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.97 (d, J = 5.58 Hz, 1H), 7.37-7.53 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.77 Hz, 1H).

化合物 8 (380mg, 0.871mmol) のジクロロメタン 4mL 溶液にトリフルオロ酢酸 2 mL を加え、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチル、2N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて、析出した不溶物をろ取した。ろ取した不溶物を酢酸エチル/N-ヘキサンで洗浄し化合物 9 (185mg, 57%) を得た。化合物 9 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.22 (s, 4H), 4.94 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (br s, 3H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

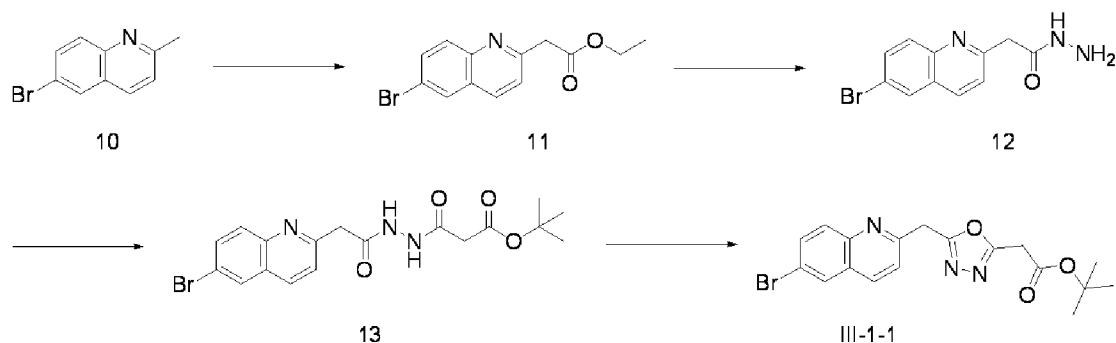
化合物 9 (120mg, 0.32mmol) の無水ジメチルホルムアミド 2mL 溶液に cyclopropanecarboxylic acid (42mg, 0.48mmol)、WSCD HCl (93mg, 0.48mmol)、HOBt (65mg, 0.48mmol) および Et₃N (0.134mL, 0.965mmol) を室温で順次加えて 2 時間攪拌した。反応液に 10% クエン酸水溶液および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフにて精製し化合物 (I-1-7) (50mg, 38%) を黄色固体として得た。

化合物 (I-1-7) ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.58-0.66 (m, 4H), 1.47-1.50 (m, 1H), 2.99 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 3.44 (dt, J = 6.59, 5.58 Hz, 2

H), 4.91 (s, 2H), 7.37–7.54 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 8.25 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.52 Hz, 1H).

実施例 5

[0099] [化44]



窒素気流下で6-bromo-2-methylquinoline 10 (1.5 g, 6.75 mmol)の無水THF40mL溶液に、 -60°C にてリチウムヘキサメチルジシラジド(1M、テトラヒドロフラン溶液)(27 mL, 27 mmol)を滴下した。その後 -60°C 以下で30分攪拌後、炭酸ジエチル(1.76 mL, 14.9 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応終了後、1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 1 1 (1.51g, 76%)を得た。

化合物 1 1 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, J = 7.5Hz, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.21 (q, J = 6.9Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.91–7.97 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.7Hz, 1H)

化合物 1 1 (1.41g, 4.79 mmol)のエタノール 20mL溶液にhydrazine hydrate (0.84g, 16.8 mmol)を加え5時間還流した。反応液を室温に戻し析出した結晶をろ取り化合物 1 2 (1.2g, 89%)を得た。

化合物 1 2 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.76 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.85–7.91 (m, 2H), 8.25–8.31 (m, 2H), 9.36 (br-s, 1H)

窒素気流下、化合物 1 2 (1.1g, 3.93mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液12mlに3-tert-butoxy-3-oxopropanoic acid (0.76 g, 4.71 mmol)、WSCD HCl (0.90 g, 4.71 mmol)、HOBt (0.11 g, 0.79 mmol)、トリエチルアミン (1.36 ml, 9.82mmol)を室温で順次加えて14時間攪拌した。反応液に1N 塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテルを加え結晶化を行った。析出した結晶をろ取り化合物 1 3 (1.2g, 72%)を得た。

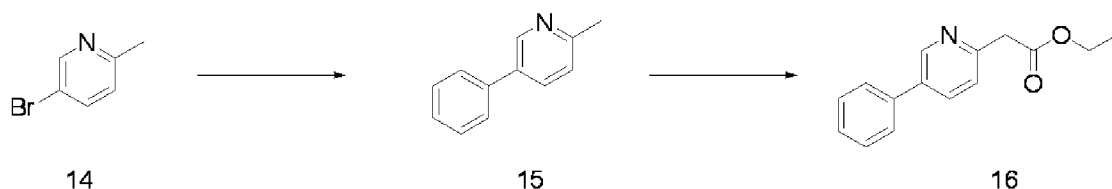
化合物 1 3 ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.40 (s, 9H), 3.17 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (d, J =8.4Hz, 1H), 10.26 (br-s, 1H)

化合物 1 3 (1g, 2.37 mmol)の無水ジクロロメタン40mL溶液に、氷冷下で四臭化炭素 (864 mg, 2.6 mmol)、トリフェニルホスフィン(1.37g, 5.2 mmol)、トリエチルアミン (0.36 ml, 2.6 mmol)を順次加え、3°Cで1時間攪拌した。反応液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (I I I — 1 — 1) (623 mg, 65%)を得た。

化合物 (I I I — 1 — 1) ; LC/MS Rt= 2.16min、MS : 405.75 (ES+)、method : C

実施例 6

[0100] [化45]



窒素気流下、5-bromo-2-methylpyridine 1 4 (1.1g, 6.39 mmol)の無水ジメトキシエタン10mL溶液にTETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (0.37g, 0.32 mmol)、PHENYLBORONIC ACID (940 mg, 7.7 mmol)、2M炭酸カリウム水

溶液 (4.8ml, 9.6 mmol) を室温で加えマイクロウェーブ照射下、140°Cで15分間反応した。反応液に1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 15 (988 mg, 92%) を得た。

化合物 15 ; LC/MS Rt= 0.82min、MS : 170.10 (ES+)、method : C

化合物 15 (970mg, 5.79 mmol) の無水THF20mL溶液に、窒素気流下-60°Cにてリチウムヘキサメチルジシラジド(1M, テトラヒドロフラン溶液) (13 mL, 13 mmol) を滴下した。その後-60°C以下で30分攪拌後、炭酸ジエチル(787mg, 6.66 mmol) を加え、室温にて1晩攪拌した。反応液に水及び酢酸エチルを加え抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 16 (681mg, 49%) を得た。

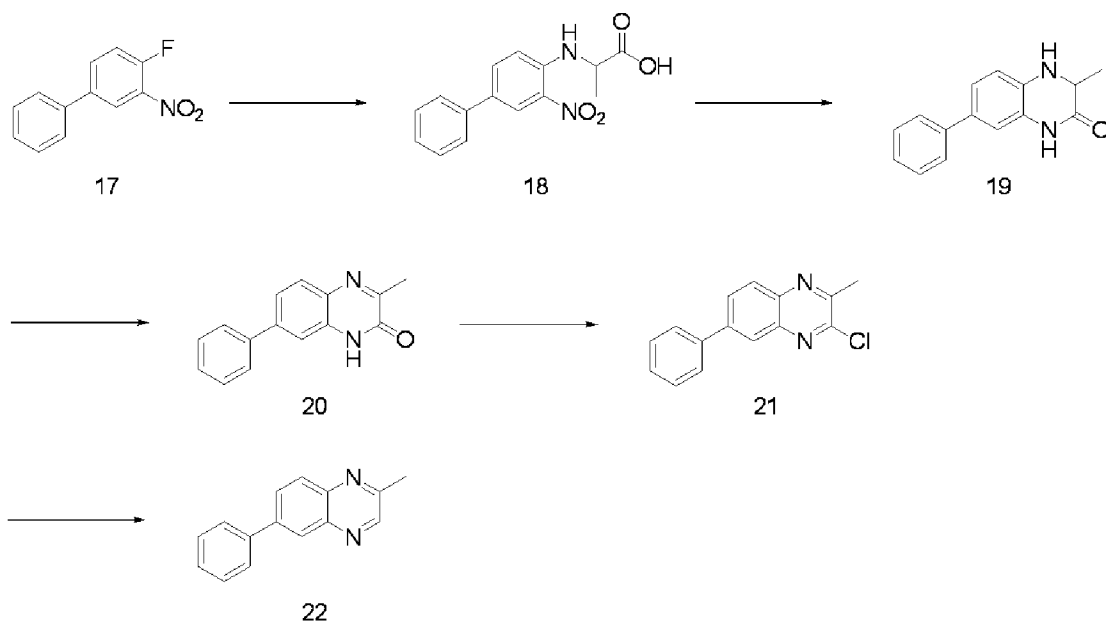
化合物 16 ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (t, J = 6.9Hz, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2Hz, 2H), 7.35-7.60 (m, 6H), 7.86 (d, J = 9.0Hz, 1H), 8.79 (br-s, 1H)

実施例 1 ~ 5 に準じて、化合物 16 から本発明化合物を製造することができる。

実施例 7

[0101]

[化46]



化合物 17 (7.65g, 35.2 mmol) の無水ジメチルホルムアミド60mL溶液に、L-alanine (3.14 g, 35.2 mmol) および水酸化ナトリウム (17.61 ml, 35.2 mmol) を加え70°Cで24時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し化合物 18 (4.35g, 43%) を得た。

化合物 18 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.51 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.55 (dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H)

化合物 18 (4.35 g, 15.19 mmol) のエタノール64ml溶液にSnCl₂ dihydrate (10.29 g, 45.6 mmol) を加えて90°Cで5時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 19 (3.62g, 38%) を得た。

化合物 19 ; LC/MS Rt=1.69min、MS : 238.70 (MS+)、method : C

化合物 19 (1.39 g, 5.83 mmol) および3%過酸化水素水 (13.23 ml, 11.67

mmol)を2N水酸化ナトリウム水溶液(13.13 ml, 26.3 mmol)に加え100°Cで20分攪拌した。反応液に酢酸(1.668 ml, 29.2 mmol)を加え、析出した結晶をろ取り化合物20(1.31 g, 95%)を得た。

化合物20; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.42 (s, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49–7.54 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

化合物20(1.31 g, 5.54 mmol)にオキシ塩化リン(3.50 ml, 37.7 mmol)を加え95°Cで1時間攪拌した。減圧蒸留し残渣に2N水酸化ナトリウム水溶液(40 ml)を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し化合物21(1.48g, quant)を得た。

化合物21; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.86 (s, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

化合物21(1.48 g, 5.81 mmol)のエタノール溶液(30ml)にトリエチルアミン(0.805 ml, 5.81 mmol)およびパラジウム炭素(309 mg, 2.91 mmol)を加え水素ガス雰囲気下で4時間攪拌した。反応終了後、パラジウム炭素を除去したのち、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物22(805mg, 63%)を得た。

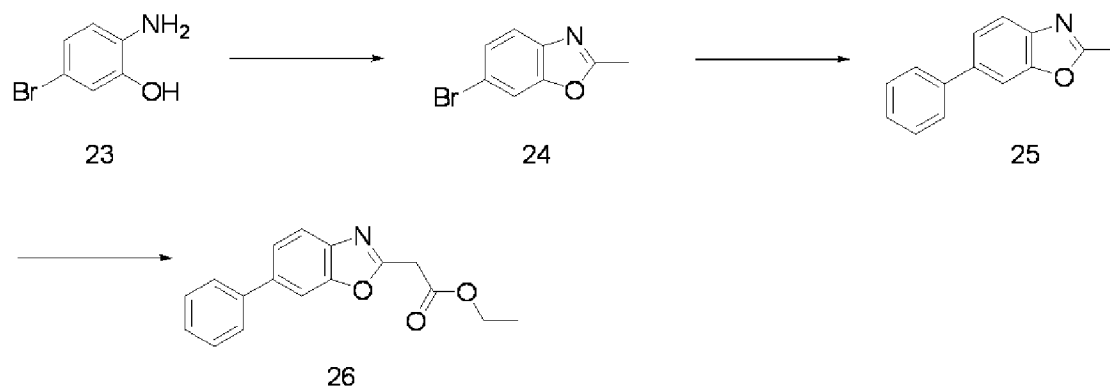
化合物22; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.80 (s, 3H), 7.43 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H).

実施例1～6に準じて、化合物22から本発明化合物を製造することができる。

実施例 8

[0102]

[化47]



2-amino-5-bromophenol 23 (500 mg, 2.66 mmol) および 1,1,1-trimethoxyethane (600 μ l, 4.79 mmol) を AcOH (1.521 μ l, 0.027 mmol) に加えて 30 分間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 24 (481mg, 85%) を得た。

化合物 24 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.63 (s, 3H), 7.42 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

窒素気流下、化合物 24 (480 mg, 2.264 mmol) の 1,4-ジオキサン 7mL 溶液に TETRAKIS (TRIPHENYLPHOSPHINE) PALLADIUM (0) (183 mg, 0.158 mmol)、PHENYLBORONIC ACID (414 mg, 3.40 mmol)、2M リン酸カリウム水溶液 (3.4ml, 6.8 mmol) を室温に加えマイクロウェーブ照射下、150 $^\circ\text{C}$ で 40 分間反応した。反応液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 25 (385 mg, 81%) を得た。

化合物 25 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.64 (s, 3H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77-7.75 (m, 3H), 7.96 (s, 1H)

窒素気流下、化合物 25 (380 mg, 1.82 mmol) の無水 THF 4mL 溶液に -60 $^\circ\text{C}$ にてリチウムヘキサメチルジシラジド (1M、テトラヒドロフラン溶液) (3.81 ml, 3.81 mmol) を滴下した。-60 $^\circ\text{C}$ 以下で 30 分攪拌後、炭酸ジエチル (0.24 ml, 1.

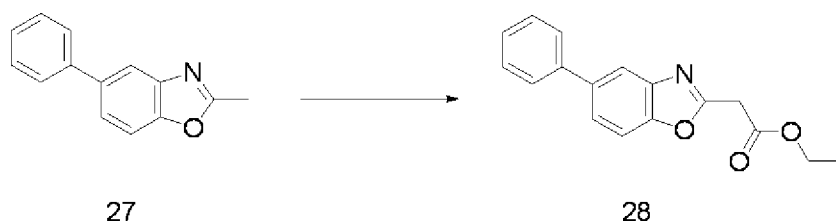
99 mmol)を加え、氷冷下で30分撹拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 26 (316mg, 62%)を得た。

化合物 26 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.22 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H), 4.18 (q, $J = 4.4\text{Hz}$, 2H), 4.24 (s, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.66–7.82 (m, 4H), 8.03 (s, 1H)

実施例 1～7に準じて、化合物 26 から本発明化合物を製造することができる。

実施例 9

[0103] [化48]



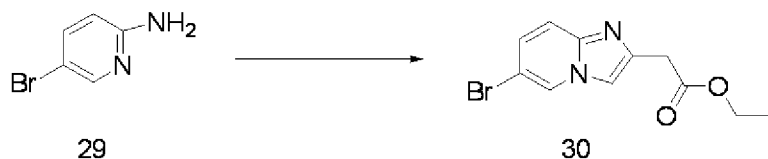
窒素気流下、2-methyl-5-phenylbenzo[d]oxazole 27 (3 g, 14.34 mmol)の無水THF120mL溶液に、 -60°C にてリチウムヘキサメチルジシラジド(1M、テトラヒドロフラン溶液) (32 ml, 32mmol)を滴下した。同温で炭酸ジエチル(2.1 mL, 17.20 mmol)を加え、氷冷下で30分撹拌した。反応液に飽和アンモニウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 28 (3.58g, 89%)を得た。

化合物 28 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 4.05 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 7.38 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.58–7.63 (m, 3H), 7.92 (s, 1H)

実施例 1～8に準じて、化合物 28 から本発明化合物を製造することができる。

実施例 10

[0104] [化49]



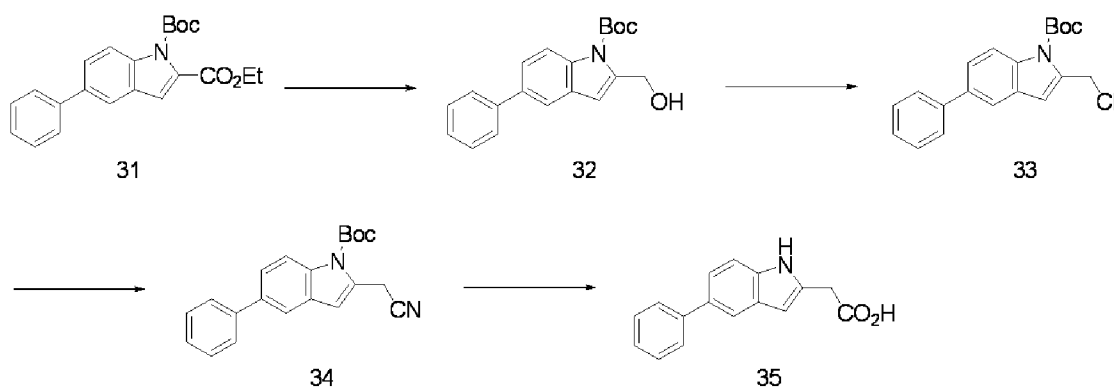
ethyl 4-chloro-3-oxobutanoate (4.94 g, 30.0 mmol) のトルエン100 mL溶液に5-bromopyridin-2-amine 29 (5.19 g, 30.0 mmol)を室温で加え加熱還流した。反応液に10%重曹水および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、固体の化合物30 (2.0g, 24%)を得た。

化合物30 ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (t, J = 7.1Hz, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2Hz, 2H), 7.21 (d, J = 12Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.6Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)

実施例1～9に準じて、化合物30から本発明化合物を製造することができる。

実施例 11

[0105] [化50]



窒素気流下、1-tert-butyl 2-ethyl 5-phenyl-1H-indole-1,2-dicarboxylate 31 (3.08 g, 8.43 mmol)の無水ジクロロメタン30ml溶液にDIBAL (1.02M, ヘキサン溶液) (20.26 ml, 21.07 mmol)を-78°Cで滴下した。-78°Cで2時間攪拌後、反応液にPOTASSIUM SODIUM TARTRATE水溶液を加え室温で1晩攪拌した

。水層を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 3 2 (1.86g, 68%) を得た。

化合物 3 2 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.74 (s, 9H), 4.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.53–7.67 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)

窒素気流下、化合物 3 2 (3.08 g, 8.43 mmol) の無水ジクロロメタン 38ml 溶液に塩化メシル (20.26 ml, 21.07 mmol)、トリエチルアミン (1.28ml, 9.20mmol)、DMAP (140mg, 1.15mmol) を室温で順に加えて 3 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し化合物 3 3 (2.0g, quant) を得た。

窒素気流下、化合物 3 3 (2.0 g, 5.85 mmol) の無水ジクロロメタン 40ml 溶液に tetraethylammonium cyanide (2.29 g, 14.63 mmol) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し化合物 3 4 (940mg, 48%) を得た。

化合物 3 4 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.67 (s, 9H), 4.39 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63–7.72 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H)

化合物 3 4 (800 mg, 2.407 mmol) をメタノール 8ml—1,4ジオキサン 8ml の混合液に溶解し、5N 水酸化ナトリウム水溶液 (9.5 ml, 48.2 mmol) を加え 4 時間加熱還流した。反応液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し化合物 3 5 (580mg, 96%) を得た。

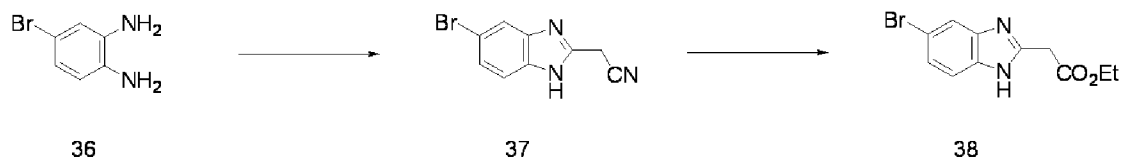
化合物 3 5 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 7.25–7.47 (m, 5H), 7.65 (d, $J = 7.75$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)

実施例 1 ~ 10 に準じて、化合物 3 5 から本発明化合物を製造することがで

きる。

実施例 12

[0106] [化51]



4-bromobenzene-1,2-diamine 36 (3.35 g, 17.91 mmol) に 2-cyanoacetamide (3.31 g, 39.4 mmol) を加えマイクロウェーブ照射下、210°C で 25 分間反応した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水にて順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 37 (3.02g, 71%) を得た。

化合物 37 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.42 (s, 2H), 7.34 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 12.79 (s, 1H)

化合物 37 (1.62 g, 6.86 mmol) のエタノール溶液 (40ml) に 4N 塩酸 (酢酸エチル溶液) (17.16 ml, 68.6 mmol) を加えて 2 時間加熱還流した。反応液を一部減圧留去し 10% 重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水にて順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 38 (1.92g, 99%) を得た。

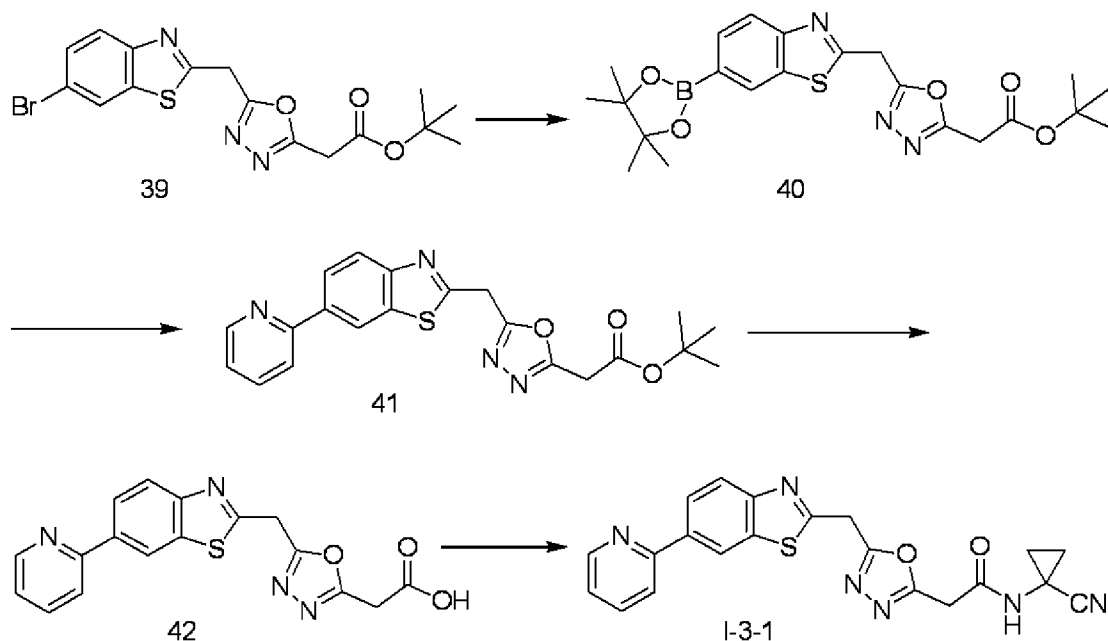
化合物 38 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 10.42 (brs, 1H)

実施例 1 ~ 11 に準じて、化合物 38 から本発明化合物を製造することができる。

実施例 13

[0107]

[化52]



窒素気流下、化合物 39 (10 g, 24.4 mmol) の無水 1,4-ジオキサン 150 mL 溶液に $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 g, 1.22 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (9.28 g, 36.6 mmol)、酢酸カリウム (7.18 g, 73.1 mmol) を室温で加え 90°C で 3 時間加熱攪拌した。反応液に 10% 重曹水および酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し化合物 40 (13g, quant.) を粗生成物として得た。

化合物 40 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (s, 12H), 1.41 (s, 9H), 3.88 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.90 (dd, $J = 8.11, 1.01$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.11$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

窒素気流下、化合物 40 (1.26 g, 2.75 mmol) の無水テトラヒドロフラン 12 mL 溶液に $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (41.4 mg, 0.057 mmol)、2-bromopyridine (0.54 ml, 5.51 mmol)、炭酸セシウム (2.7 g, 8.26 mmol) および水 4 ml を室温で加えマイクロウェーブ照射下、120°C で 20 分間反応した。反応液に 10% 重曹水および酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 41 (349 mg, 31%) を得た。

化合物 4 1 ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (s, 9H), 3.89 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.77–7.82 (m, 2H), 8.06–8.13 (m, 2H), 8.57 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 8.70–8.74 (m, 1H).

化合物 4 1 (349 mg, 0.854 mmol) のジクロロメタン 4 mL 溶液に、トリフルオロ酢酸 2 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し化合物 4 2 (301 mg, quant.) を粗生成物として得た。

化合物 4 2 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.09 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.48–7.51 (m, 1H), 8.04 (td, $J = 7.73, 1.86$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.11$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.62, 1.52$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 5.07$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

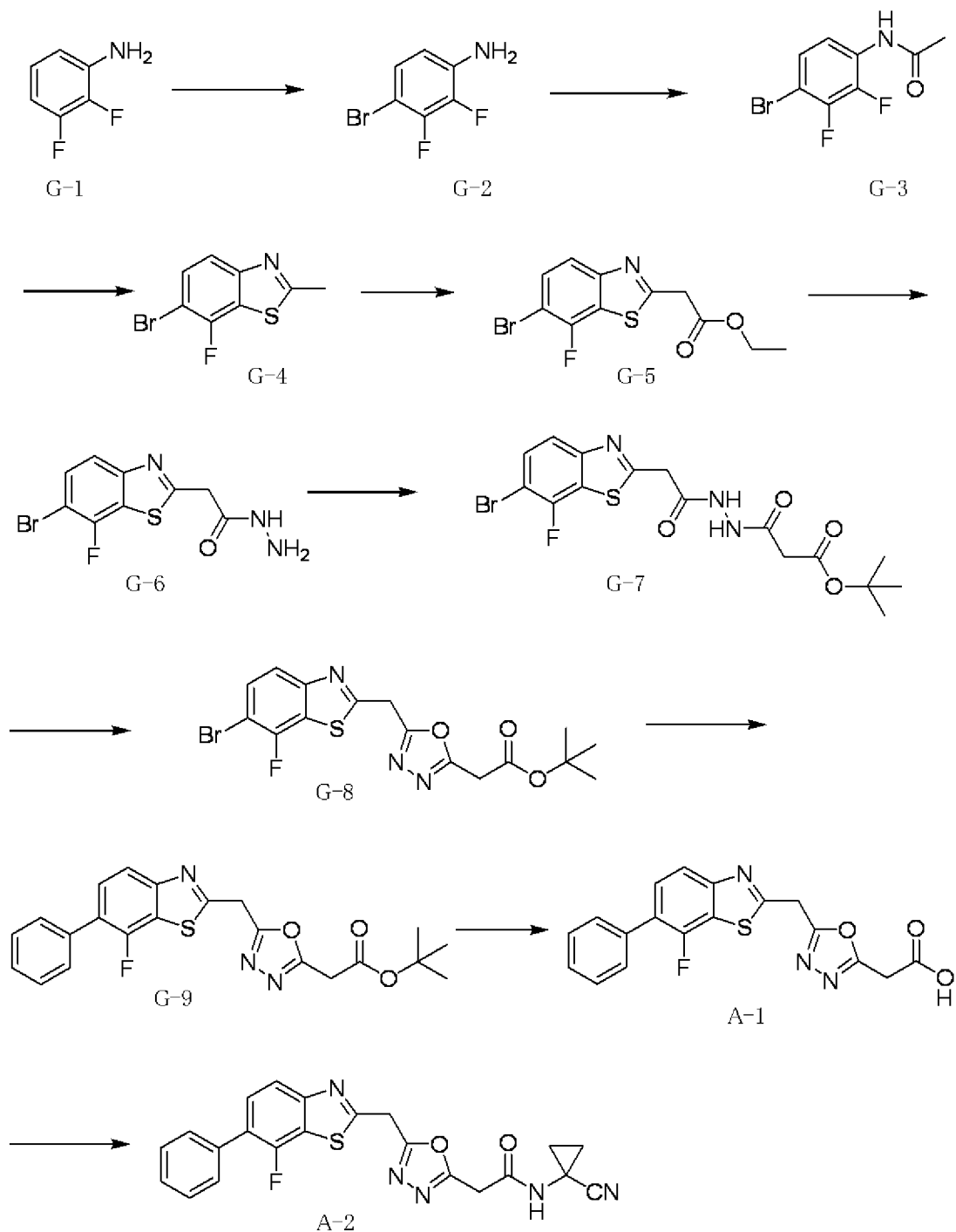
窒素気流下、化合物 4 2 (301 mg, 0.854 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 4 mL に 1-aminocyclopropanecarbonitrile hydrochloride (304 mg, 2.56 mmol)、トリエチルアミン (0.8 mL, 6.7 mmol)、HATU (812 mg, 2.14 mmol) を順次加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に 10% 重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 I-3-1 (220 mg, 62%) を白色固体として得た。

化合物 I-3-1 ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.14 (dd, $J = 8.36, 5.32$ Hz, 2H), 1.49 (dd, $J = 8.11, 5.58$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.37–7.40 (m, 1H), 7.93 (td, $J = 7.73, 1.69$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 2H), 8.27 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 4.56$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).

実施例 14

[0108]

[化53]



2,3-difluoroaniline (G-1) (38.0 ml, 375 mmol)の無水ジメチルホルムアミド20mL溶液に氷冷下でNBS (70.1 g, 394 mmol)を加え1時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し油状物として化合物 (G-2) (81

.9g, quant.)を得た。

化合物 (G-2) ;

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

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

化合物 (G-3) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.10 (s, 3H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H).

化合物 (G-3) (80.32 g, 321 mmol)の無水トルエン溶液400mlにLawesson's reagent (78 g, 193 mmol)を室温で加えて1時間加熱還流した。原料消失を確認後、炭酸セシウム(314 g, 964 mmol)を加えて、さらに1時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し得た油状物として化合物 (G-4) (69.7g, 88%)を得た。

化合物 (G-4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.85 (s, 3H), 7.73-7.81 (m, 2H).

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

化合物 (G-5) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.23 (t, J = 7.2Hz, 3H), 4.19 (q, J = 7.2Hz, 2H),

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

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

化合物 (G-6) ;

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

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

化合物 (G-7) ;

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

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

化合物 (G-8) ;

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

窒素気流下、化合物 (G-8) (450 mg, 1.051 mmol) の無水 1,4-ジオキサン

4mL溶液にTETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (72.9 mg, 0.063 mmol)、PHENYLBORONIC ACID (192 mg, 1.58 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (790 μ l, 1.58 mmol)を室温に加えマイクロウェーブ照射下、120°Cで30分間反応した。反応液に1M 塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (G-9) (471 mg, quant.)を油状物として得た。

化合物 (G-9) ;

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

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

化合物 (A-1) ;

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

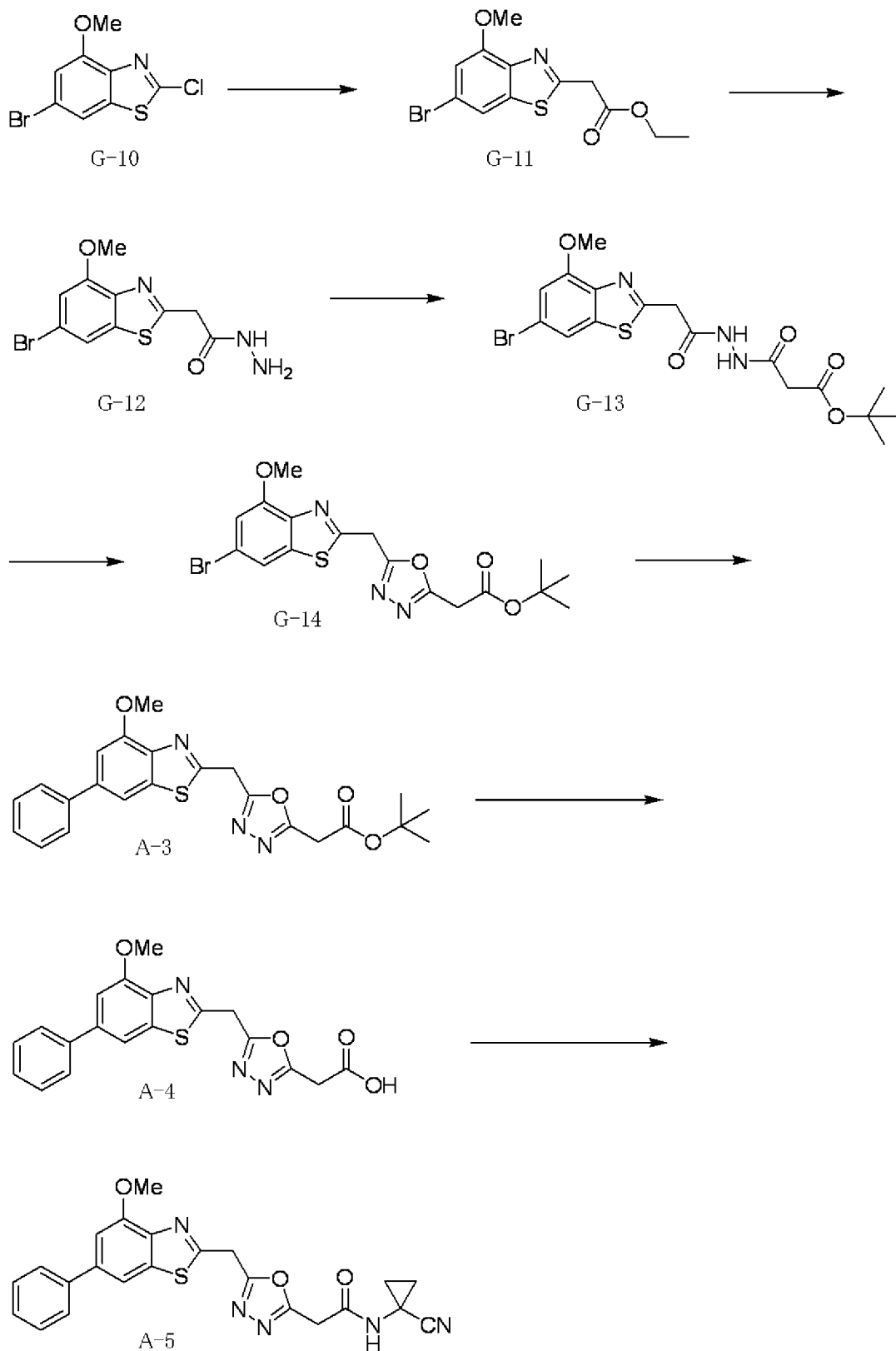
窒素気流下、化合物 (A-1) (90 mg, 0.24mmol)のジメチルホルムアミド溶液3mlに1-aminocyclopropanecarbonitrile hydrochloride (38mg, 0.32mmol), WSCD HCl (70mg, 0.37mmol)、HOBt (9.9mg, 0.07mmol)、 Et_3N (0.084mL, 0.61 mmol)を順次加え室温で16時間攪拌した。反応液に10%重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (A-2) (73mg, 69%)を得た。

化合物 (A-2) ;

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

実施例 15

[0109] [化54]



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

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

化合物(G-11) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.2Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.63 (s, 1H)

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

化合物(G-12) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 3.95 (s, 5H), 4.36 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 9.46 (br-s, 1H)

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

化合物(G-13) ;

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

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

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

化合物 (G-14) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.42 (s, 9H), 3.87 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H)

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

化合物 (A-3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.42 (s, 9H), 3.87 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.37-7.52 (m, 3H), 7.60-7.65 (m, 3H)

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

化合物 (A-4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 4.03 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.5Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H)

窒素気流下、化合物 (A-4) (95mg, 0.25mmol) のジメチルホルムアミド溶液3mlに1-aminocyclopropanecarbonitrile hydrochloride (38mg, 0.32mmol)、HATU (123mg, 0.37mmol)、Et₃N (0.084mL, 0.62mmol) を順次加え室温で4時

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

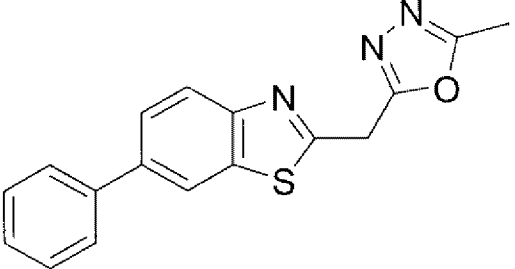
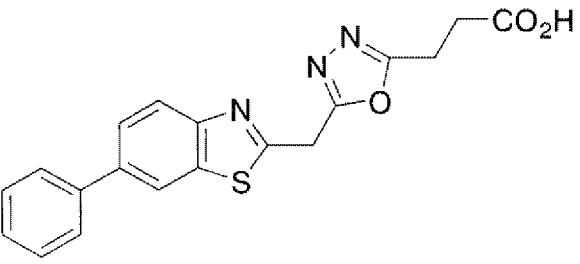
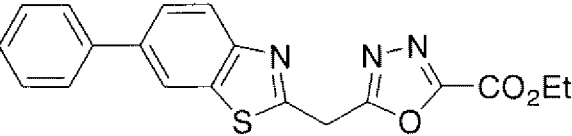
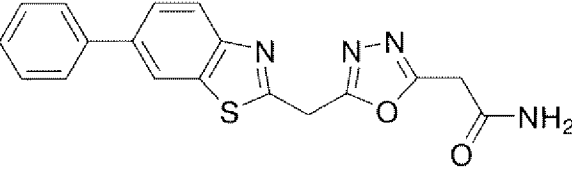
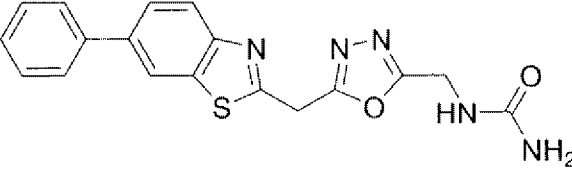
化合物（A-5）；

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

[0110] 以下に示した化合物も同様にして合成した。各化合物については、NMRまたはLC/MSの測定結果を示した。

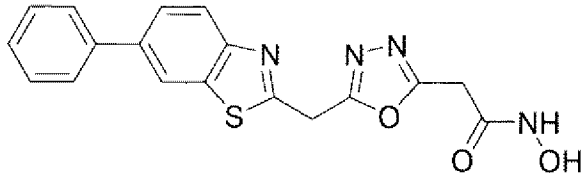
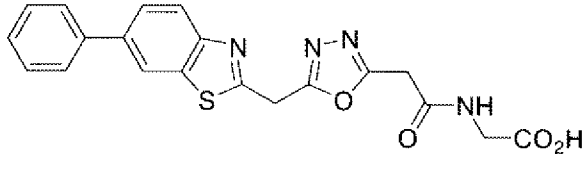
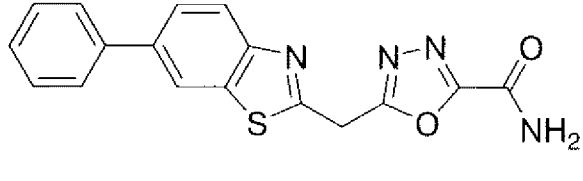
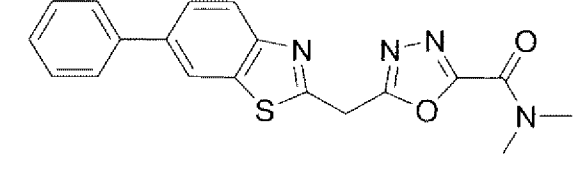
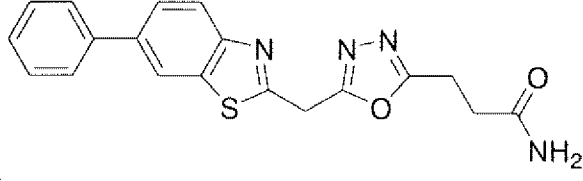
[0111]

[表1]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-1-8		(CDCl ₃) δ : 2.55 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H).
I-1-9		(DMSO-d ₆) δ : 2.73 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 12.39 (br s, 1H).
I-1-10		(DMSO-d ₆) δ : 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-1-11		(DMSO-d ₆) δ : 3.83 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.71–7.77 (m, 3H), 7.83 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H).
I-1-12		(DMSO-d ₆) δ : 4.42 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 6.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[0112]

[表2]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-1-13		(DMSO-d ₆) δ : 3.74 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.83 (s, 1H).
I-1-14		(DMSO-d ₆) δ : 3.76 (br s, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H).
I-1-15		(DMSO-d ₆) δ : 5.06 (s, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.75-7.84 (m, 3H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H).
I-1-16		(CDCl ₃) δ : 3.17 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H).
I-1-17		(CDCl ₃) δ : 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.34 (br s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H).

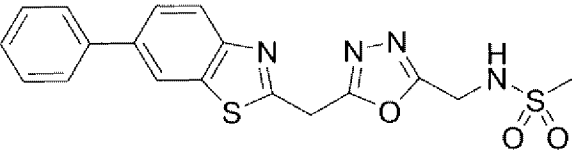
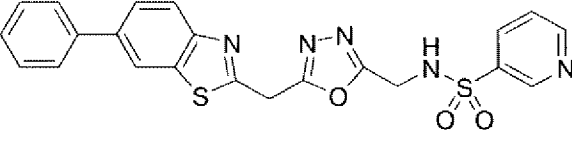
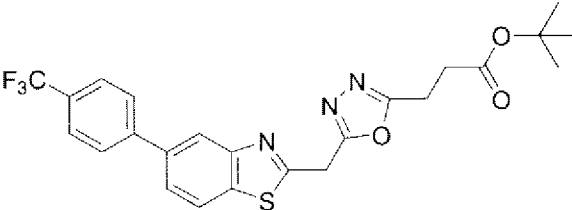
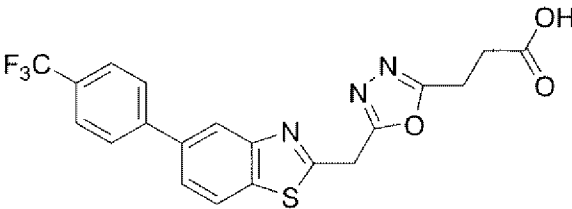
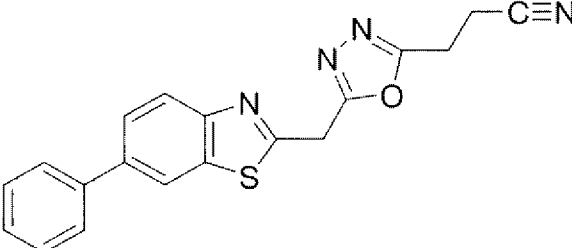
[0113]

[表3]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-1-18		(CDCl ₃) δ : 2.99 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04–8.07 (m, 2H).
I-1-19		(DMSO-d ₆) δ : 1.87 (s, 3H), 4.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 5.8 Hz, 1H).
I-1-20		(CDCl ₃) δ : 1.31 (s, 9H), 1.72 (s, 6H), 4.74 (s, 2H), 5.00 (br s, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04–8.06 (m, 2H).
I-1-21		(DMSO-d ₆) δ : 1.70 (s, 6H), 5.02 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.05 (br s, 3H).
I-1-22		(CDCl ₃) δ : 4.07 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06–8.08 (m, 2H).

[0114]

[表4]

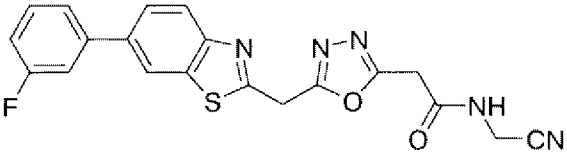
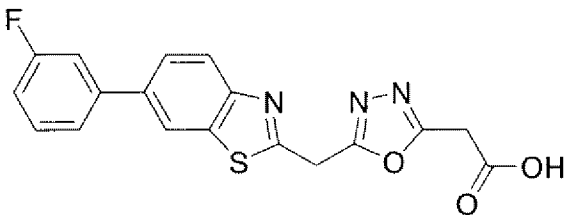
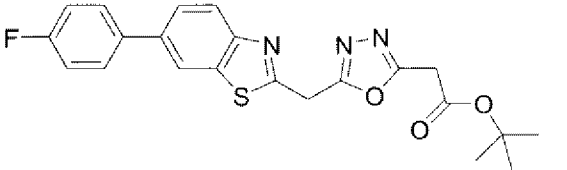
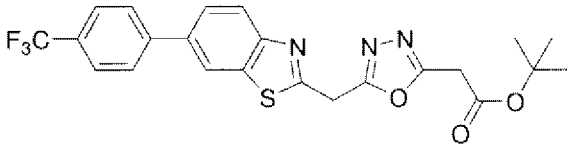
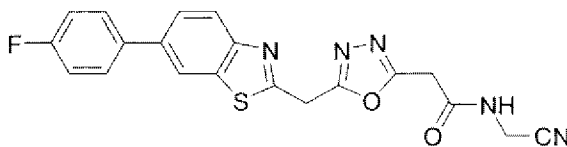
化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-1-23		(CDCl ₃) δ : 3.06 (s, 3H), 4.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.07 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.03–8.07 (m, 2H).
I-1-24		(DMSO-d ₆) δ : 4.43 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.1, 4.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.92–8.92 (m, 2H).
I-1-25		(CDCl ₃) δ : 1.42 (s, 9H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72–7.78 (m, 4H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H).
I-1-26		(DMSO-d ₆) δ : 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H).
I-1-27		(CDCl ₃) δ : 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05–8.08 (m, 2H).

[0115]

[表5]

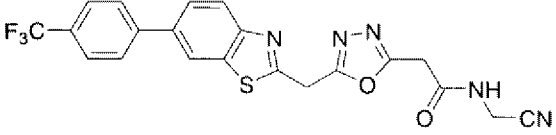
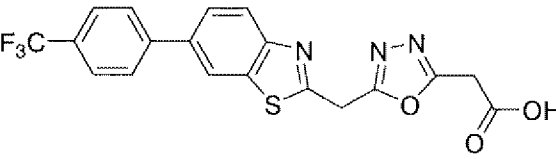
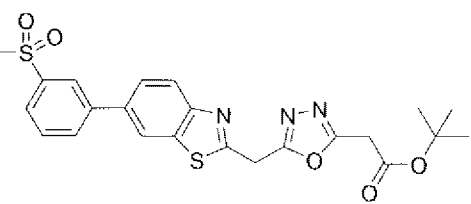
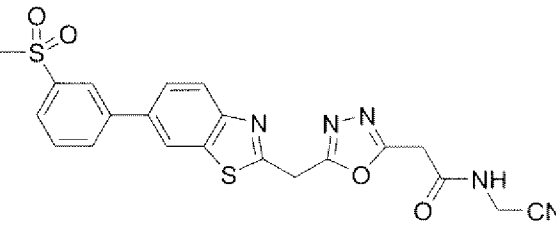
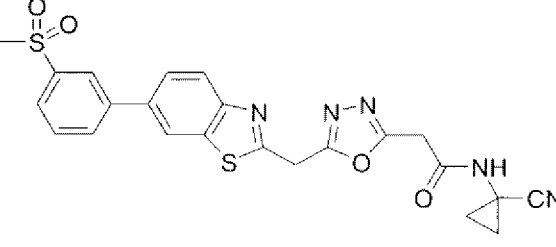
化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-1-28		(CDCl ₃) δ : 4.08 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.67 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.74–7.77 (m, 4H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-1-29		(CDCl ₃) δ : 2.98 (s, 3H), 3.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.66 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.20 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06–8.08 (m, 2H).
I-1-30		(DMSO-d ₆) δ : 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-1-31		(CDCl ₃) δ : 2.55 (br s, 1H), 3.51 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.41 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.07–8.09 (m, 2H).
I-1-32		(CDCl ₃) δ : 1.42 (s, 9H), 3.88 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.60 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[表6]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-1-33		(DMSO-d6) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.51–7.63 (m, 3H), 7.87 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-1-34		(DMSO-d6) δ : 4.08 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.23 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52–7.63 (m, 3H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 13.10 (br s, 1H).
I-1-35		(CDCl3) δ : 1.42 (s, 9H), 3.89 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57–7.60 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H).
I-1-36		(CDCl3) δ : 1.43 (s, 9H), 3.89 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.71–7.74 (m, 5H), 8.07–8.11 (m, 2H).
I-1-37		(DMSO-d6) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.33 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.78–7.82 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

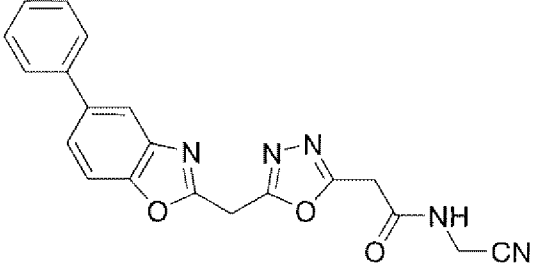
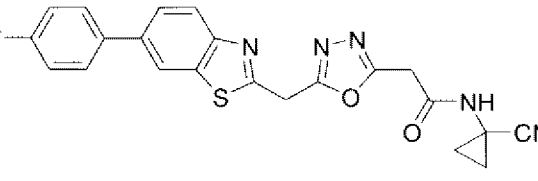
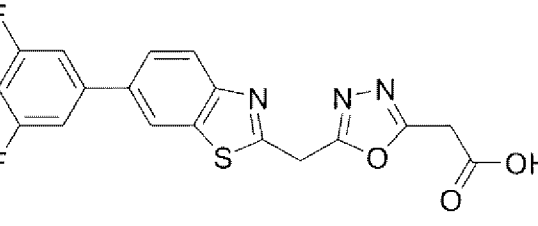
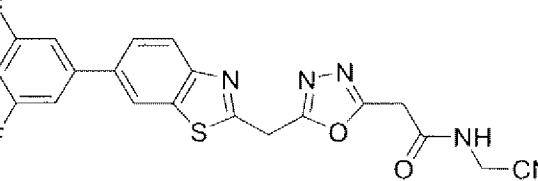
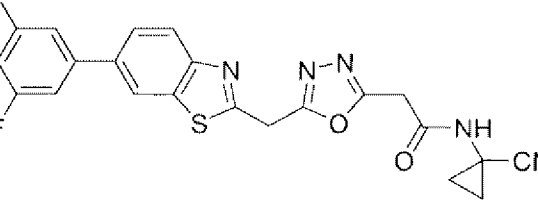
[0117]

[表7]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-1-38		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-1-39		(DMSO-d ₆) δ : 4.08 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.84-7.89 (m, 3H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 13.11 (br s, 1H).
I-1-40		(CDCl ₃) δ : 1.45 (s, 9H), 3.14 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H).
I-1-41		(CDCl ₃) δ : 3.12 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.25 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.91-7.97 (m, 3H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.21 (s, 1H).
I-1-42		(CDCl ₃) δ : 1.30 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 1.60 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.67-7.77 (m, 2H), 7.91-7.98 (m, 3H), 8.09-8.13 (m, 2H), 8.21 (s, 1H).

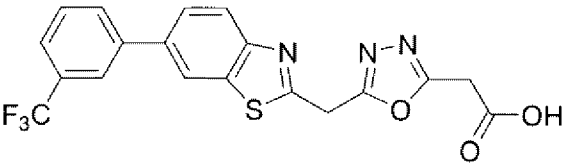
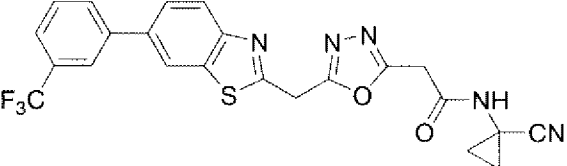
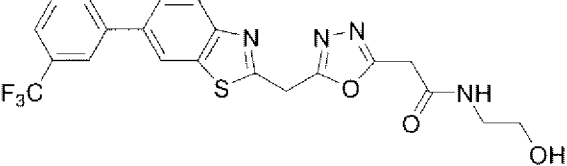
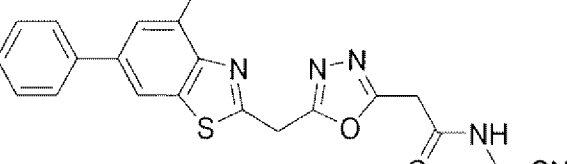
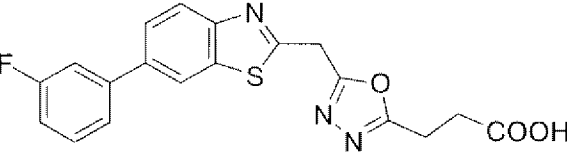
[0118]

[表8]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-1-43		(DMSO-d ₆) δ : 4.00 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70–7.73 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-1-44		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.78–7.82 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-1-45		(DMSO-d ₆) δ : 4.08 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.27 (tt, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-1-46		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.27 (tt, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.91 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-1-47		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.53–7.57 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).

[0119]

[表9]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-1-48		(DMSO-d ₆) δ : 4.08 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.07-8.10 (m, 3H), 8.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 13.12 (br s, 1H).
I-1-49		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.07-8.10 (m, 3H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-1-50		(DMSO-d ₆) δ : 3.14 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.07-8.10 (m, 3H), 8.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-1-51		(DMSO-d ₆) δ : 4.02 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H).
I-1-52		(DMSO-d ₆) δ : 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 14.3, 7.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0120]

[表10]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-1-53		(DMSO-d ₆) δ : 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.83-7.93 (m, 3H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H).
I-1-54		(DMSO-d ₆) δ : 1.96 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.18 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.00 (m, 1H).
I-1-55		(CDCl ₃) δ : 1.74 (s, 6H), 3.92 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.05-8.07 (m, 2H).
I-1-56		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 4.1 Hz, 3H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-1-57		(CDCl ₃) δ : 1.42 (s, 9H), 3.89 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.48 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dt, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H).

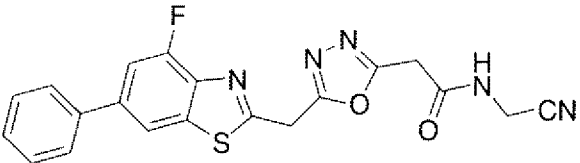
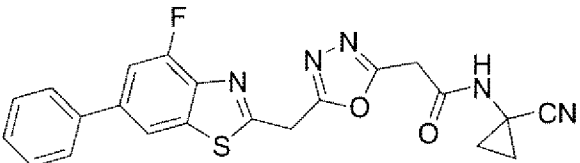
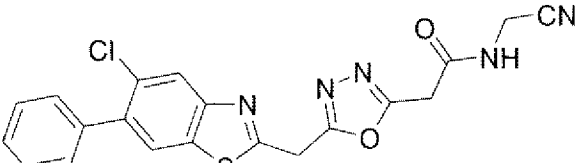
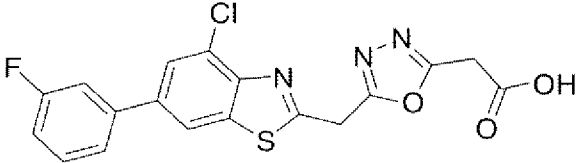
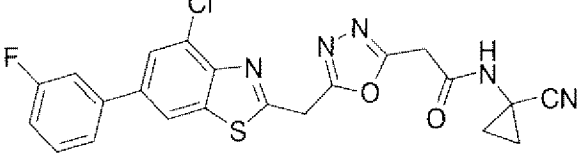
[0121]

[表11]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-1-58		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.61 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-1-59		(CDCl ₃) δ : 2.06–2.25 (m, 2H), 2.36–2.44 (m, 2H), 2.77–2.86 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.74 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.02–8.07 (m, 3H).
I-1-60		(DMSO-d ₆) δ : 3.84 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.32 Hz, 1H).
I-1-61		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.61 (td, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-1-62		(DMSO-d ₆) δ : 3.32 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[0122]

[表12]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-1-63		(DMSO-d6) δ : 4.00(s, 2H), 4.20(d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.00(s, 2H), 7.38-7.44(m, 1H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.71-7.80(m, 3H), 8.30(d, J = 1.5Hz, 1H), 9.03(t, J = 5.4Hz, 1H).
I-1-64		(DMSO-d6) δ : 1.14(dd, J = 8.40, 5.70 Hz, 2H), 1.49(dd, J = 8.40, 5.54 Hz, 2H), 3.91(s, 2H), 5.00(s, 2H), 7.39-7.54(m, 3H), 7.72-7.81(m, 3H), 8.23(d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23(s, 1H).
I-1-65		(DMSO-d6) δ : 3.99(s, 2H), 4.20(d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.99(s, 2H), 7.55-7.43(m, 5H), 8.19(s, 1H), 8.21(s, 1H), 9.03(t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-1-66		(DMSO-d6) δ : 4.09(s, 1H), 5.03(s, 2H), 7.23-7.29(m, 1H), 7.51-7.59(m, 1H), 7.64-7.69(m, 2H), 8.06(s, 1H), 8.50(s, 1H), 13.16(s, 1H).
I-1-67		(DMSO-d6) δ : 1.14(dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 1.49(dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 3.92(s, 2H), 5.00(s, 2H), 7.23-7.29(m, 1H), 7.51-7.58(m, 1H), 7.64-7.69(m, 2H), 8.01(s, 1H), 8.50(s, 1H), 9.23(s, 1H).

[0123]

[表13]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-1-68		(DMSO-d6) δ : 4.03 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 1.2 Hz, 1H).
I-1-69		(DMSO-d6) δ : 3.98 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.32 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-1-70		(DMSO-d6) δ : 1.13 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.32 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-1-71		(DMSO-d6) δ : 1.34 (s, 9H), 4.07 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-1-72		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

[0124]

[表14]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-1-73		(DMSO-d6) δ : 4.08 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-1-74		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-1-75		(DMSO-d6) δ : 4.08 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.51-7.43 (m, 5H), 8.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 13.11 (s, 1H).
I-1-76		(DMSO-d6) δ : 1.14 (2.0H, dd, J = 8.11, 5.58 Hz), 1.49 (2.0H, dd, J = 8.11, 5.58 Hz), 3.91 (2.0H, s), 4.99 (2.0H, s), 7.52-7.43 (5.0H, m), 8.20 (1.0H, s), 8.21 (1.0H, s), 9.23 (1.0H, s).
I-1-77		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.00 (2H, s), 7.34 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 10.80 Hz), 7.81-7.86 (2H, m), 8.29 (1H, s), 9.23 (1H, s).

[0125]

[表15]

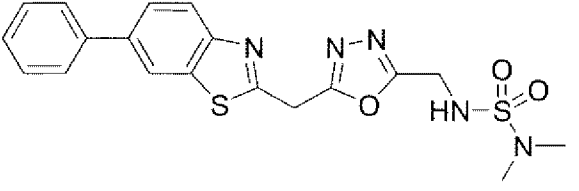
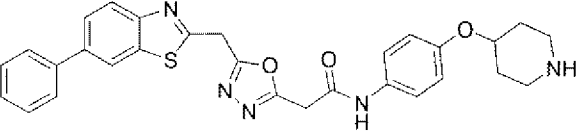
化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-1-78			1.85	435.05 (ES+)	C
I-1-79		(DMSO-d6) δ : 4.18 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H)			
I-1-80		(DMSO-d6) δ : 3.97 (s, 2H), 4.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.47 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 8.01-8.10 (m, 3H), 8.17 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H).			
I-1-81		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.40, 5.70 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.40, 5.54 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 8.16-8.19 (m, 3H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.24 (brs, 1H).			
I-1-82		(CDCl3) δ : 3.55 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.63-3.71 (m, 6H), 4.01 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H).			

[0126]

[表16]

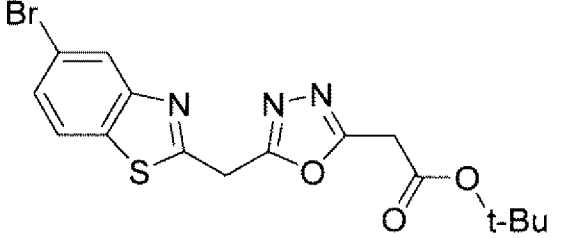
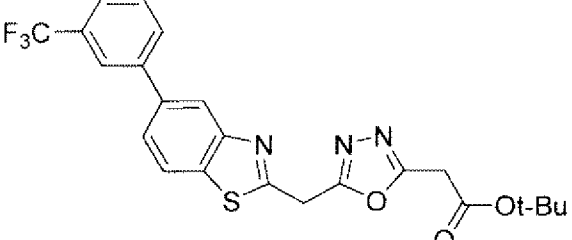
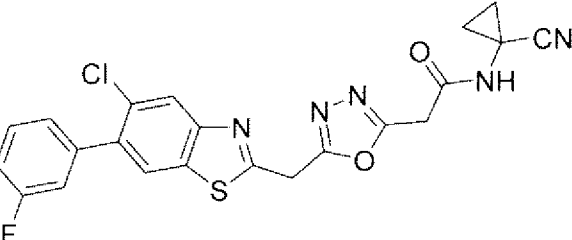
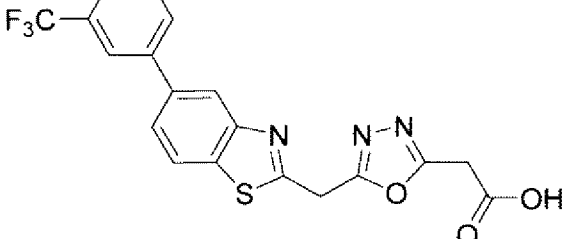
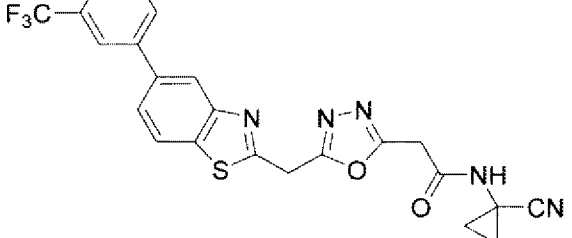
化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-1-83		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.13 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H).
I-1-84		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 0.96-1.02 (m, 2H), 1.13-1.21 (m, 2H), 2.43 (tt, J = 8.11, 3.63 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 3.68 (dt, J = 6.08, 6.34 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.22 (t, J = 6.34 Hz, 1H), 7.33-7.52 (m, 3H), 7.63 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.05-8.09 (m, 2H).
I-1-85		(DMSO- d_6) δ : 4.32 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.77 (br s, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-1-86		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.53-1.64 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 3H), 2.09-2.18 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.55-2.63 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.22-4.31 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.24 (s, 1H).
I-1-87		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.01-1.05 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H).

[0127] [表17]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-1-88		(CDCl ₃) δ : 2.79 (s, 6H), 4.52 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.92 (br s, 1H), 7.41 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.64–7.67 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.06–8.10 (m, 2H).
I-1-89		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.37–1.48 (m, 2H), 1.85–1.92 (m, 2H), 2.52–2.62 (m, 2H), 2.91–2.98 (m, 2H), 3.35–3.42 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.27–4.36 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.89 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37–7.46 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H).

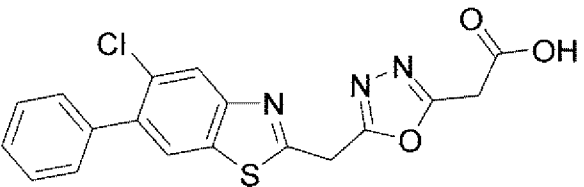
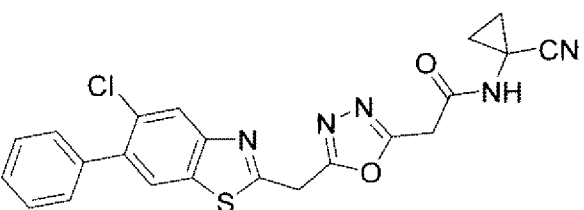
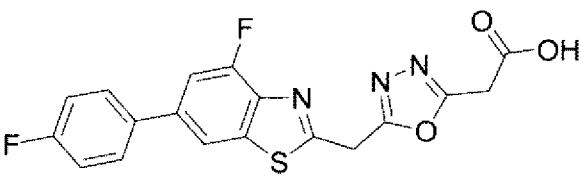
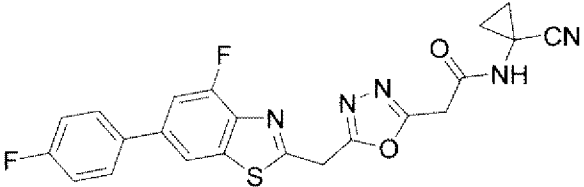
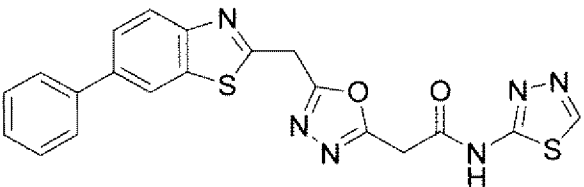
[0128]

[表18]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-1		(DMSO-d ₆) δ : 1.34 (s, 9H), 4.07 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-2-2		(CDCl ₃) δ : 1.43 (s, 9H), 3.89 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.82-7.97 (m, 3H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-3		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H), 7.54 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-4		(DMSO-d ₆) δ : 4.08 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-5		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).

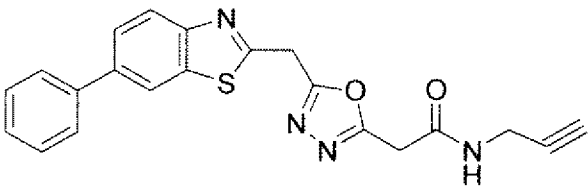
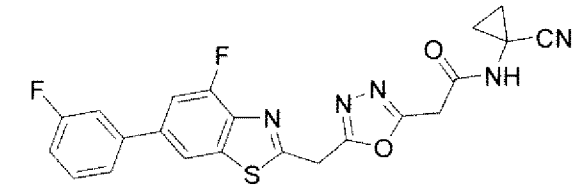
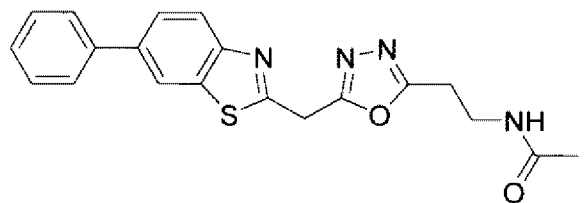
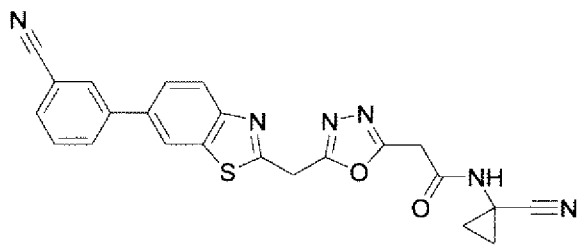
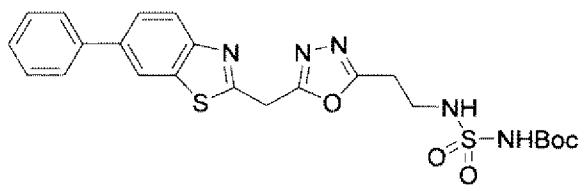
[0129]

[表19]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-6		(DMSO- d_6) δ : 4.08 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.41–7.53 (m, 5H), 8.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 13.11 (br s, 1H).
I-2-7		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.43–7.52 (m, 5H), 8.20 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-2-8		
I-2-9		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.34 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.72–7.86 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-2-10		

[0130]

[表20]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-11		(DMSO- d_6) δ : 3.14 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.5Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.74-7.84 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.75 (br-s, 1H)
I-2-12		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.70 Hz, 1H), 7.51-7.72 (m, 3H), 7.81 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-2-13		(CDCl ₃) δ : 1.96 (s, 3H), 3.05 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H).
I-2-14		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-2-15		(CDCl ₃) δ : 1.47 (s, 9H), 3.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.67 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.80 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.37-7.49 (m, 3H), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H).

[0131]

[表21]

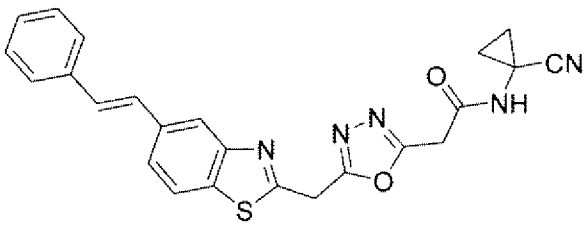
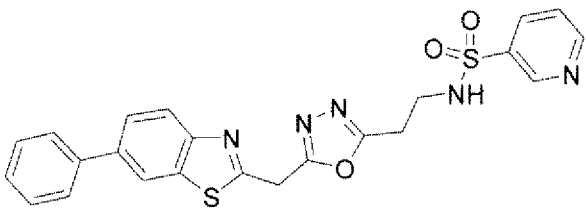
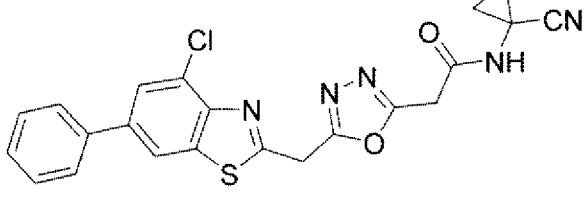
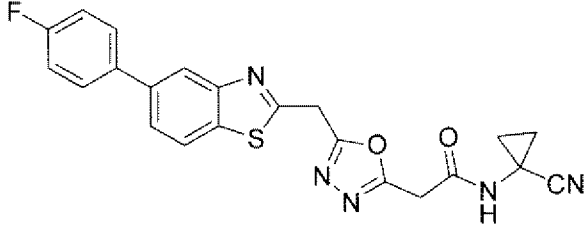
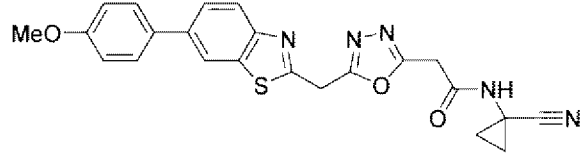
化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-2-16		(DMSO-d ₆) δ : 3.08 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.29 (q, J = 6.8Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.75 (t, J = 6.0Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.43 (s, 1H)
I-2-17		(DMSO-d ₆) δ : 4.18 (s, 2H), 4.76 (s, 3H), 6.54 (s, 1H), 7.38 (t, J = 6.9Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.60-7.72 (m, 3H), 8.03-8.06 (m, 2H)
I-2-18		(DMSO-d ₆) δ : 3.60 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.82-7.93 (m, 3H), 7.99 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 11.48 (s, 1H).
I-2-19		(CDCl ₃) δ : 3.73 (s, 3H), 4.63 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.31 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H).
I-2-20		(DMSO-d ₆) δ : 3.75 (s, 2H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H).

[0132] [表22]

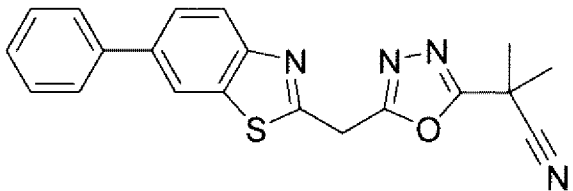
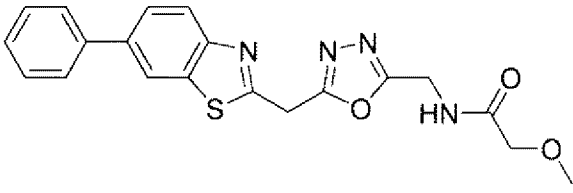
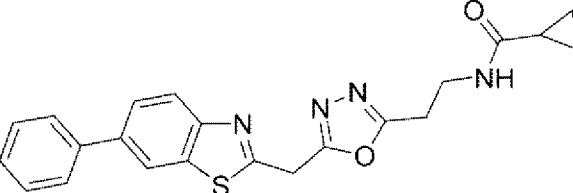
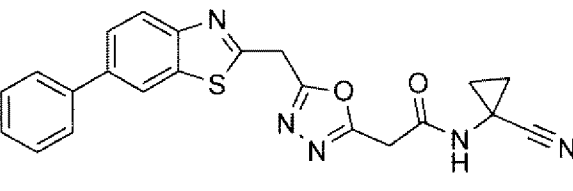
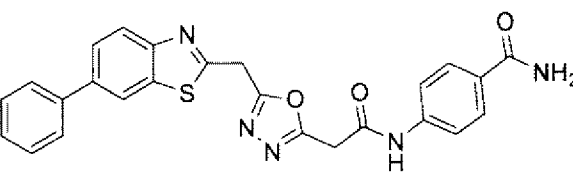
化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-21		(CDCl ₃) δ : 4.21 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.76 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H).
I-2-22		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.90-7.98 (m, 5H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-23		(CDCl ₃) δ : 0.53-0.57 (m, 2H), 0.77-0.82 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.03 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05-8.08 (m, 2H).
I-2-24		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.32 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-2-25		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.32 Hz, 1H).

[0133]

[表23]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-26		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.36–7.43 (m, 4H), 7.64 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.36, 1.27 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-27		(CDCl ₃) δ : 3.09 (t, J = 5.83 Hz, 2H), 3.54 (dt, J = 5.83, 6.08 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 5.77 (t, J = 6.08 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.43–7.51 (m, 3H), 7.61–7.66 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.05–8.10 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.80 (d, J = 4.56 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H).
I-2-28		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.40–7.52 (m, 3H), 7.78 (d, J = 6.60 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-29		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.32 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.79–7.85 (m, 2H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-30		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.05–7.07 (m, 2H), 7.69–7.71 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).

[0134] [表24]

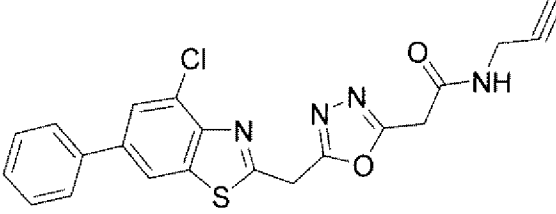
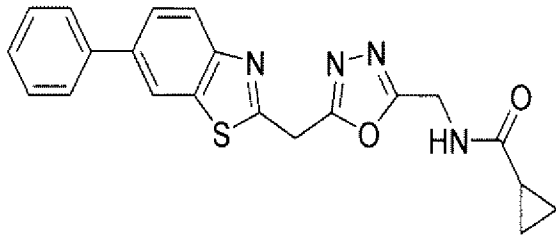
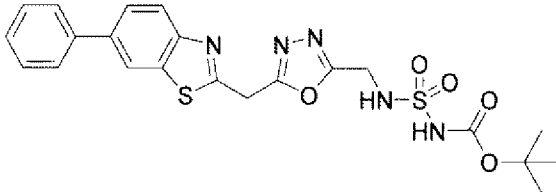
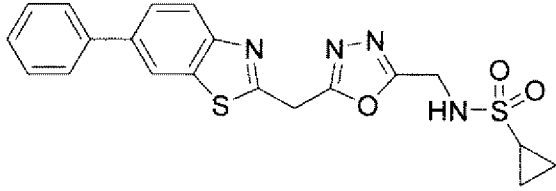
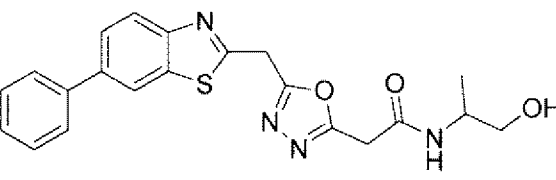
化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-2-31		(DMSO-d ₆) δ : 1.82 (s, 6H), 5.01 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.75–7.77 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-2-32		(DMSO-d ₆) δ : 3.28 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H).
I-2-33		(DMSO-d ₆) δ : 0.58–0.66 (m, 4H), 1.48 (m, 1H), 2.99 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 3.44 (dt, J = 6.59, 5.58 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.35, 7.10 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.77 Hz, 1H).
I-2-34		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-35		(DMSO-d ₆) δ : 4.17 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.81–7.88 (m, 4H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.61 (s, 1H).

[0135] [表25]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-36		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.35, 6.59 Hz, 2H), 7.75-7.81 (m, 3H), 8.19 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-37		
I-2-38		(DMSO- d_6) δ : 1.22-1.43 (m, 13H), 4.89 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.03 Hz, 1H).
I-2-39		(DMSO- d_6) δ : 1.04-1.18 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.35, 7.10 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
I-2-40		(DMSO- d_6) δ : 1.43-1.54 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.35, 7.60 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H).

[0136]

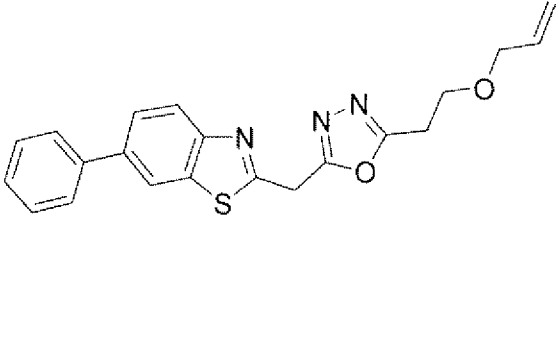
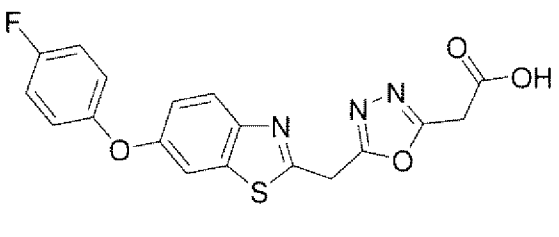
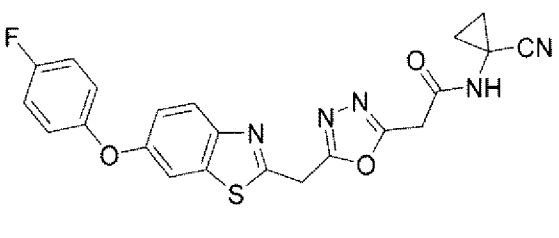
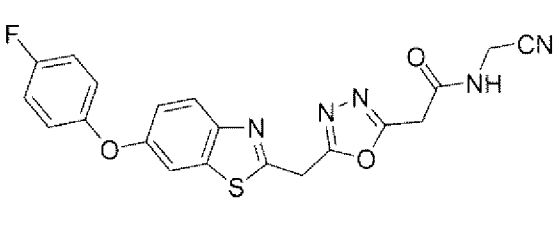
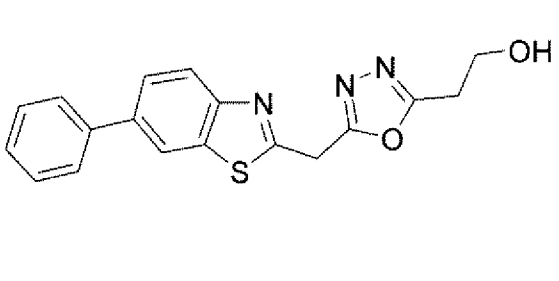
[表26]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-41		(DMSO-d6) δ : 3.15 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 5.00 (s, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.76 (brs, 1H).
I-2-42		(DMSO-d6) δ : 0.67-0.69 (m, 4H), 1.56-1.62 (m, 1H), 4.53 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H).
I-2-43		(DMSO-d6) δ : 1.40 (s, 9H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44-8.48 (m, 2H), 11.05 (s, 1H).
I-2-44		(DMSO-d6) δ : 0.83-0.87 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.01-8.04 (m, 2H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-2-45		(DMSO-d6) δ : 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0137] [表27]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-46		(DMSO-d ₆) δ : 0.12–0.17 (m, 2H), 0.36–0.42 (m, 2H), 0.82–0.93 (m, 1H), 2.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74–7.77 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-47		(DMSO-d ₆) δ : 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.76–3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H).
I-2-48		(DMSO-d ₆) δ : 4.00 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.26 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74–7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46–8.49 (m, 2H), 8.90 (t, J = 5.8 Hz, 1H).
I-2-49		(DMSO-d ₆) δ : 1.31–1.40 (m, 2H), 1.42–1.54 (m, 2H), 1.55–1.66 (m, 2H), 1.73–1.83 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.91–4.01 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73–7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-50		(DMSO-d ₆) δ : 3.73 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H).

[0138] [表28]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-51		(DMSO- d_6) δ : 3.13 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.06 (dd, J = 10.39, 1.52 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 17.24, 1.52 Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.10 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.10, 7.10 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
I-2-52		(DMSO- d_6) δ : 4.06 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 3H), 7.73 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.62 Hz, 1H).
I-2-53		(DMSO- d_6) δ : 1.13 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.73 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-2-54		(DMSO- d_6) δ : 3.98 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.73 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 5.32 Hz, 1H).
I-2-55		(DMSO- d_6) δ : 2.99 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 3.76 (dt, J = 6.08, 5.58 Hz, 2H), 4.90-4.95 (m, 3H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.35, 7.60 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.77 Hz, 1H).

[0139] [表29]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-56		(DMSO-d6) δ : 2.61 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18-8.24 (m, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-2-57		(DMSO-d6) δ : 3.90-4.00 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H).
I-2-58		(DMSO-d6) δ : 1.31-1.41 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 2H), 3.68-3.81 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-2-59		(DMSO-d6) δ : 0.49-0.53 (m, 2H), 0.58-0.61 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H).
I-2-60		(DMSO-d6) δ : 2.12 (s, 6H), 2.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[0140] [表30]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-2-61		(DMSO-d6) δ : 3.21-3.26 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-62		(DMSO-d6) δ : 1.10-1.23 (m, 5H), 1.70-1.83 (m, 5H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 4.51 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-2-63		(DMSO-d6) δ : 2.07-2.19 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 3.96 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H).
I-2-64		(DMSO-d6) δ : 4.05 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.67-6.72 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).
I-2-65		(DMSO-d6) δ : 3.94 (s, 2H), 4.29 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H).

[0141] [表31]

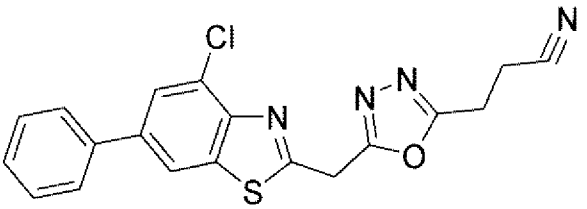
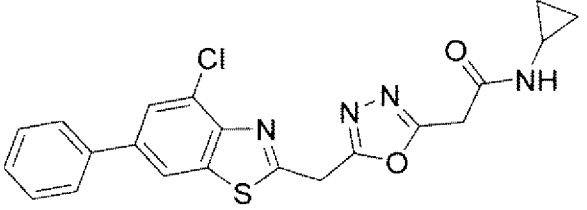
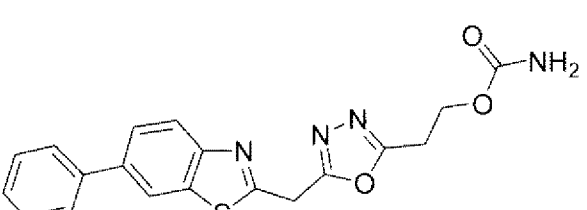
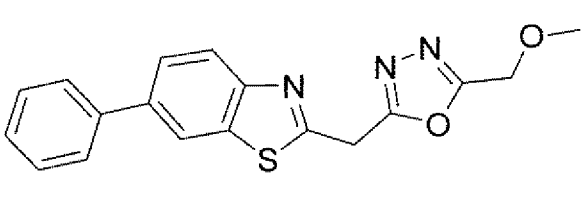
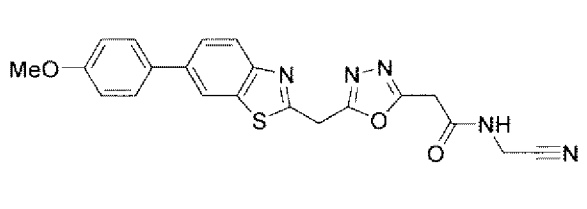
化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-2-66		(DMSO-d ₆) δ : 3.91 (s, 2H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-2-67		(DMSO-d ₆) δ : 3.35 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.93 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.96 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 2H).
I-2-68		(DMSO-d ₆) δ : 4.18 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 8.6, 4.6 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 10.63 (s, 1H).
I-2-69		(DMSO-d ₆) δ : 4.29 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 11.34 (s, 1H).
I-2-70		(DMSO-d ₆) δ : 1.10-1.17 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H).

[0142] [表32]

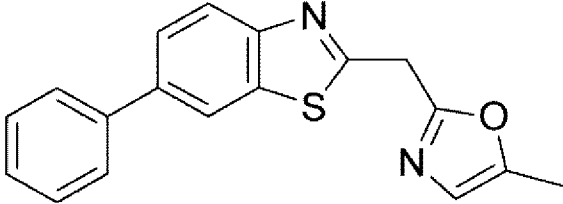
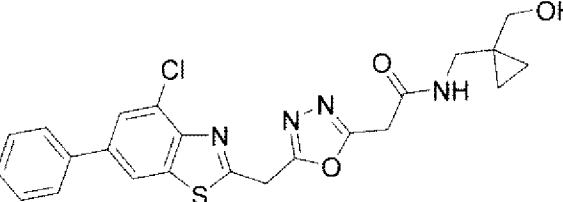
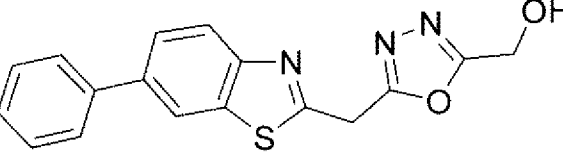
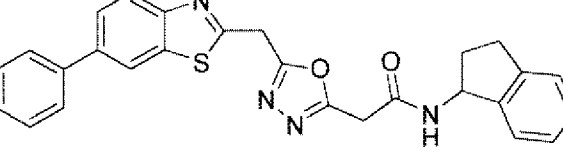
化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-71		(DMSO-d6) δ : 1.15–1.27 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 9.9, 1.8 Hz, 2H), 9.10 (s, 1H).
I-2-72		(CDCl3) δ : 1.44 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 3.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 5.32 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H).
I-2-73		(DMSO-d6) δ : 0.59–0.61 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.52–1.59 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-2-74		(CDCl3) δ : 1.45 (s, 6H), 3.56 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.43 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05–8.07 (m, 2H).
I-2-75		(CDCl3) δ : 4.72 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.45–7.49 (m, 2H), 7.61–7.63 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.02–8.06 (m, 2H).

[0143]

[表33]

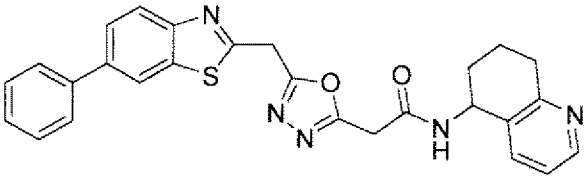
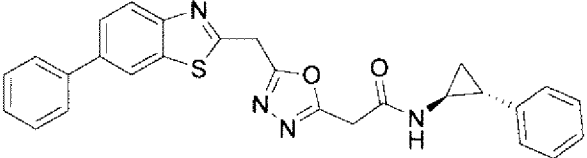
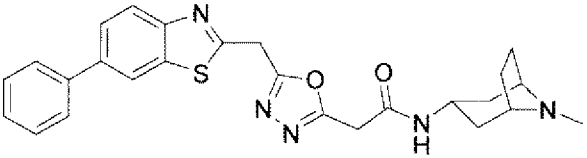
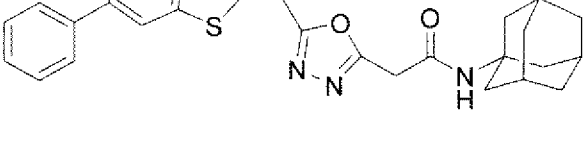
化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-2-76		(DMSO-d ₆) δ : 2.98 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.40–7.54 (m, 3H), 7.78 (d, J = 6.60 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.80 Hz, 1H).
I-2-77		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.38–0.43 (m, 2H), 0.59–2.65 (m, 2H), 2.55–2.67 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.40–7.54 (m, 3H), 7.78 (d, J = 6.90 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 8.36 (brs, 1H), 8.45 (d, J = 1.50 Hz, 1H).
I-2-78		(DMSO-d ₆) δ : 3.18 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.56 (br s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.35, 7.60 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
I-2-79		(CDCl ₃) δ : 3.46 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.04–8.09 (m, 2H).
I-2-80		2009-7312-028-01 1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.81 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.05–7.07 (m, 2H), 7.68–7.71 (m, 2H), 7.78 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).

[0144] [表34]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-81		(CDCl ₃) δ : 2.31 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H).
I-2-82		(DMSO-d ₆) δ : 0.33 (d, J = 6.30 Hz, 4H), 3.11 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.78 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.44 (d, J = 1.20 Hz, 1H).
I-2-83		(DMSO-d ₆) δ : 4.64 (d, J = 6.08 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.91 (t, J = 6.08 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
I-2-84		(DMSO-d ₆) δ : 1.72-1.82 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 1H), 2.87-2.96 (m, 1H), 3.91 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.25 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[0145]

[表35]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-2-85		(DMSO-d ₆) δ : 1.63–1.74 (m, 1H), 1.74–1.85 (m, 1H), 1.85–1.95 (m, 2H), 2.81 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.96 (s, 3H), 7.13 (dd, J = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.48–7.55 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H).
I-2-86		(DMSO-d ₆) δ : 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91–1.98 (m, 1H), 2.78–2.85 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.11–7.17 (m, 1H), 7.21–7.26 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.1 Hz, 1H).
I-2-87		(DMSO-d ₆) δ : 1.40–1.55 (m, 6H), 1.86–1.92 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 3.78–3.88 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H).
I-2-88		(DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.87 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 1.96 (s, 3H), 3.57–3.63 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73–7.85 (m, 4H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H).

[0146]

[表36]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-89		(DMSO-d ₆) δ : 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.32–1.43 (m, 2H), 1.75–1.83 (m, 2H), 2.87–2.95 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.46–3.54 (m, 2H), 3.65–3.74 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-90		(DMSO-d ₆) δ : 1.20–1.44 (m, 5H), 1.47–1.55 (m, 1H), 1.65–1.72 (m, 2H), 1.85–1.92 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.21–4.28 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38–7.45 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H).
I-2-91		(DMSO-d ₆) δ : 1.40 (s, 9H), 1.42–1.53 (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 2H), 3.10–3.19 (m, 2H), 3.60–3.67 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.43–4.50 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.92 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38–7.53 (m, 5H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H).
I-2-92		(DMSO-d ₆) δ : 1.46 (s, 9H), 4.09 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.35–7.45 (m, 5H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).
I-2-93		(DMSO-d ₆) δ : 1.53 (s, 9H), 4.18 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.81–7.88 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H).

[0147] [表37]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-94		(DMSO-d ₆) δ : 4.19 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.71 (s, 1H), 12.77 (s, 1H).
I-2-95		(DMSO-d ₆) δ : 1.31 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.39 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 6.08 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.35, 7.10 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.36, 2.03 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.23 (t, J = 6.08 Hz, 1H).
I-2-96		(DMSO-d ₆) δ : 1.53 (s, 9H), 3.99 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.10, 7.35 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-97		(CDCl ₃) δ : 2.66 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 4.54 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.85 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.64–7.66 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05–8.09 (m, 2H).
I-2-98		(CDCl ₃) δ : 3.09 (s, 3H), 4.66 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.16 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.09–7.13 (m, 1H), 7.34–7.37 (m, 1H), 7.41–7.49 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H).

[0148] [表38]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-2-99		(DMSO-d ₆) δ: 1.40 (s, 9H), 4.41 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 11.05 (s, 1H).			
I-2-100		(DMSO-d ₆) δ: 4.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.43 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 14.4, 7.9 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H).			
I-2-101			1.68	432.15	C
I-2-102		(DMSO-d ₆) δ: 3.99(s,2H),4.20(s,2H),4.92(s,2H),5.37(s,2H),7.30-7.38(m,5H),7.74(d,J=9.0Hz,1H),7.94(d,J=9.0Hz,1H),8.01(s,1H),8.32(s,1H),8.37(s,1H),9.03(s,1H)			
I-2-103		(DMSO-d ₆) δ: 1.12-1.24(m,2H),1.47-1.50(m,2H),3.90(s,2H),4.91(s,2H),5.37(s,2H),7.28-7.38(m,5H),7.74(d,J=9.0Hz,1H),7.94(d,J=9.0Hz,1H),8.01(s,1H),8.32(s,1H),8.37(s,1H),9.23(s,1H)			

[0149]

[表39]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-104		(DMSO- d_6) δ 1.76–2.18(m,4H), 2.78(s,3H), 3.16–3.38(m,4H), 4.08(s,2H), 4.54(bs,1H), 4.95(s,2H), 6.97(d, J=9.0Hz, 2H), 7.49(d, J=9.0Hz, 2H), 7.68(d, J=6.0Hz, 1H), 7.92(d, J=6.0Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 10.27(s, 1H)
I-2-105		(DMSO- d_6) δ : 3.98 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.63 (dd, J = 8.62, 1.77 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-106		(DMSO- d_6) δ : 1.13 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.64 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).
I-2-107		(DMSO- d_6) δ : 2.65 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.40 (t, J = 6.9Hz, 1H), 7.46–7.53 (m, 2H), 7.73–7.85 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.68 (br-s, 1H)
I-2-108		(DMSO- d_6) δ : 3.13 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.40 (t, J = 6.9Hz, 1H), 7.46–7.53 (m, 2H), 7.73–7.85 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.43 (s, 1H)

[0150]

[表40]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-2-109		(DMSO-d ₆) δ : 4.98 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23–8.28 (m, 2H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-110		(CDCl ₃) δ : 2.97 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-111		(CDCl ₃) δ : 2.97 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-112		(DMSO-d ₆) δ : 4.02 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.96 (s, 1H).
I-2-113		(DMSO-d ₆) δ : 4.10 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.47 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

[0151] [表41]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-2-114		(DMSO-d ₆) δ : 2.20 (s, 6H), 2.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H).
I-2-115		(DMSO-d ₆) δ : 1.76-1.85 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H).
I-2-116		(DMSO-d ₆) δ : 1.40-1.51 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.80-1.97 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.48-4.56 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37-7.53 (m, 5H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H).
I-2-117		(DMSO-d ₆) δ : 1.29-1.40 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.98 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).

[0152] [表42]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-2-118		(DMSO-d ₆) δ : 1.15–1.26 (m, 3H), 1.81–1.88 (m, 2H), 2.52–2.59 (m, 2H), 2.93–2.99 (m, 2H), 3.15–3.27 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 5.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38–7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73–7.78 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).
I-2-119		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.50–7.65 (m, 3H), 7.87 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-2-120		(DMSO-d ₆) δ : 1.18 (s, 9H), 2.93 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 3.35 (dt, J = 6.59, 6.08 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.75 (s, 1H), 5.82 (t, J = 6.08 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.10, 7.35 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
I-2-121		(DMSO-d ₆) δ : 0.99 (d, J = 6.59 Hz, 6H), 2.95 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 3.37 (dt, J = 6.59, 5.83 Hz, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.80 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 5.83 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.52 Hz, 1H).

[0153]

[表43]

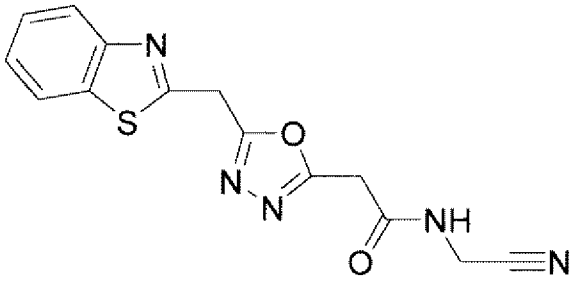
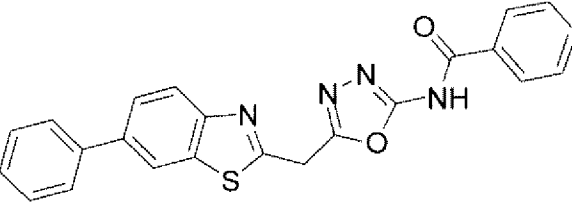
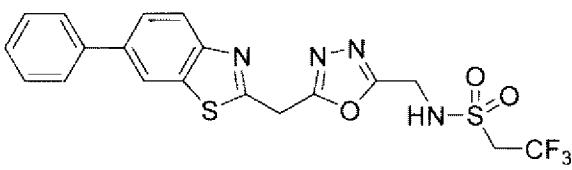
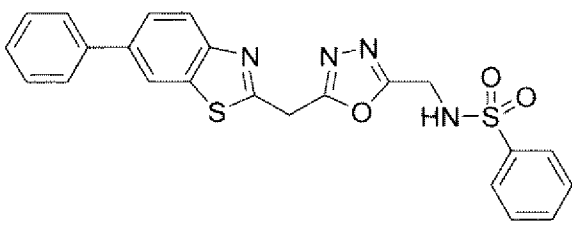
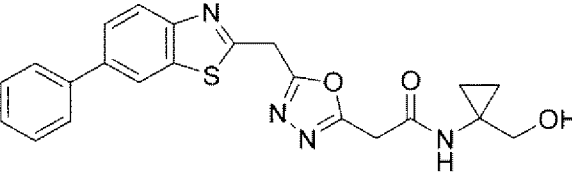
化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-122		(DMSO- d_6) δ 4.00(s,2H),4.37(s,2H),4.96(s,2H),7.37-7.80(m,9H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.44(s,1H),8.89(s,1H)
I-2-123		(DMSO- d_6) δ 2.84-3.01(m,2H),3.58-3.77(m,2H),4.35(s,2H),4.65-4.78(m,2H),4.96(s,2H),7.37-7.78(m,8H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),8.02(d,J=6.0Hz,1H),8.43(s,1H)
I-2-124		(DMSO- d_6) δ 4.19(s,2H),4.98(s,2H),7.37-7.86(m,10H),8.04(m,1H),8.44(s,1H),10.78(s,1H)
I-2-125		(DMSO- d_6) δ 4.25(s,2H),4.98(s,2H),7.34-7.78(m,10H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.43(s,1H),10.65(s,1H)
I-2-126		(DMSO- d_6) δ 4.04(s,2H),4.96(s,2H),6.16(b s,1H),7.36-7.55(m,8H),7.73-7.84(m,3H),8.04-8.07(m,1H),8.43(s,1H),9.63(s,1H)

[0154]

[表44]

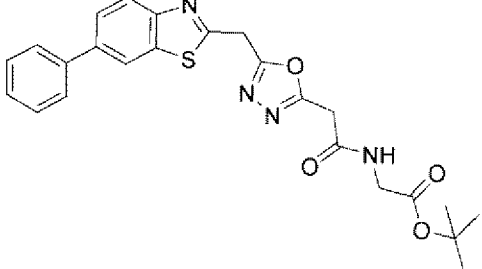
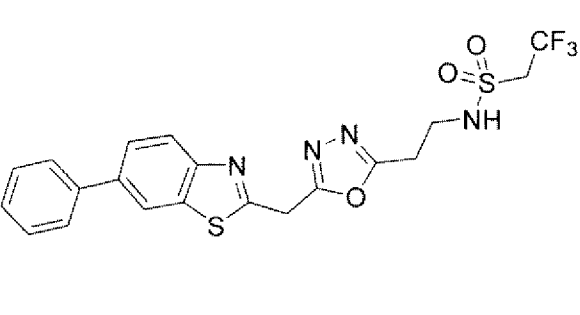
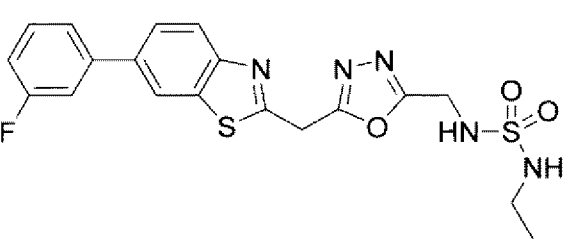
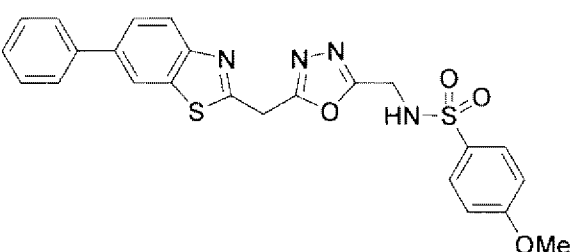
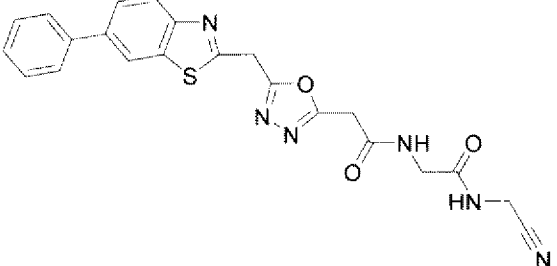
化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-127		(DMSO- d_6) δ : 2.95 (t, J = 6.59 Hz, 2H), 3.36 (dt, J = 6.59, 5.58 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.12 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
I-2-128		(CDCl ₃) δ : 3.16 (t, J = 5.58 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.58 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.43 (brs, 1H), 7.39 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H).
I-2-129		(DMSO- d_6) δ : 3.01 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 3.24-3.32 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.31-7.43 (m, 7H), 7.50 (dd, J = 7.10, 7.35 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.36, 1.52 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.52 Hz, 1H).
I-2-130		(CDCl ₃) δ : 3.05 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 3.48 (dt, J = 6.08, 6.84 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.51 (t, J = 6.84 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.05-8.09 (m, 2H).
I-2-131		(DMSO- d_6) δ 1.72-2.23(m,4H)2.82(s,3H),3.00-3.38(m,4H)4.08(s,2H)4.54(s,1H)4.95(s,2H)6.90-7.03(m,2H)7.45-7.55(m,4H)7.98(d,J=6.0Hz,1H)8.12(d,J=6.0Hz,1H)10.28(s,1H)

[0155] [表45]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-132		(DMSO- d_6) δ : 3.99(s,2H), 4.18-4.22(m,2H), 4.94(s,2H), 7.46-7.57(m,2H), 7.98(d, J=6.0Hz, 1H), 8.14(d, J=6.0Hz, 1H), 9.03(s, 1H)
I-2-133		(DMSO- d_6) δ : 4.97 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 4H), 7.65 (t, J = 7.10 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 12.01 (s, 1H).
I-2-134		(CDCl ₃) δ : 4.06 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.52 (br s, 1H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H).
I-2-135		(DMSO- d_6) δ : 4.32 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49-7.62 (m, 5H), 7.74-7.77 (m, 4H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (br s, 1H).
I-2-136		(DMSO- d_6) δ : 0.55-0.57 (m, 2H), 0.63-0.67 (m, 2H), 3.39 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.71 (br-s, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.73-7.84 (m, 3H), 8.05 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

[0156]

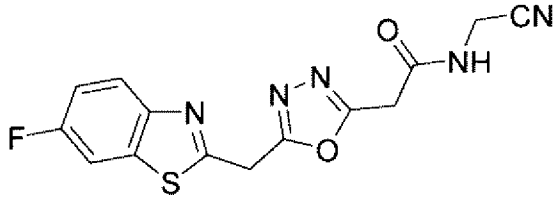
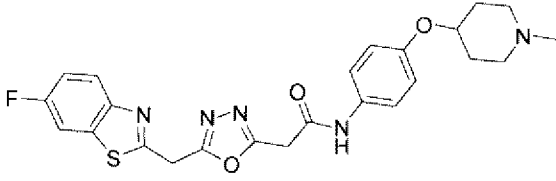
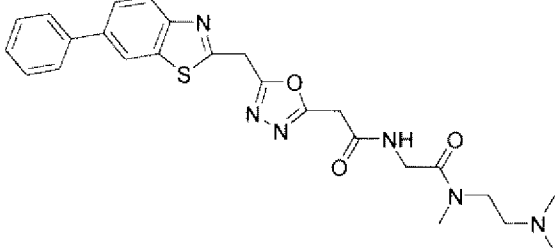
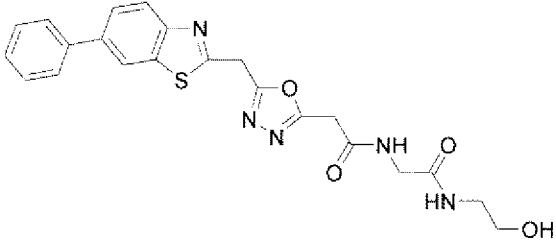
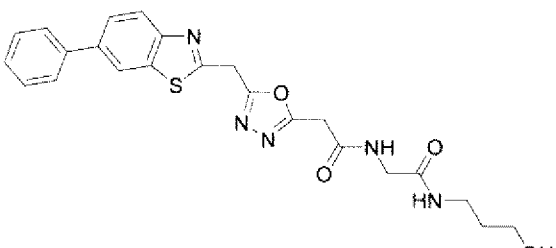
[表46]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-137		(DMSO- d_6) δ 1.38(s,9H),3.76(d,J=6.0Hz,2H),3.94(s,2H),4.94(s,2H),7.38-7.42(m,1H),7.50(t,J=6.0Hz,2H),7.75(d,J=6.0Hz,2H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.43(s,1H),8.64(t,J=6.0Hz,1H)
I-2-138		(CDCl ₃) δ : 3.14 (t, J = 6.08 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 6.08, 5.07 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 9.12 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 5.80 (t, J = 5.07 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.35, 7.60 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H).
I-2-139		(CDCl ₃) δ : 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 3.01-3.08 (m, 2H), 4.51 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.06-8.08 (m, 2H).
I-2-140		(CDCl ₃) δ : 3.83 (s, 3H), 4.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.14 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.72-7.78 (m, 3H), 8.04-8.07 (m, 2H).
I-2-141		(DMSO- d_6) δ 3.79(d,J=6.0Hz,2H),3.97(s,2H),4.14(d,J=6.0Hz,2H),4.95(s,2H),7.35-7.44(m,1H),7.50(t,J=6.0Hz,2H),7.76(d,J=6.0Hz,2H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.44(s,1H),8.66(t,J=6.0Hz,1H)

[0157] [表47]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-142		(DMSO- d_6) δ 2.78(s,6H),3.11(t,J=3.0Hz,2H),3.2-3.36(m,2H),3.76(d,J=3.0Hz,2H),3.98(s,2H),4.95(s,2H),7.35-7.44(m,1H),7.51(t,J=6.0Hz,2H),7.76(d,J=6.0Hz,2H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.16(t,J=3.0Hz,1H),8.44(s,1H),8.60(t,J=6.0Hz,1H)
I-2-143		(DMSO- d_6) δ 1.68-1.80(m,2H),2.70(s,6H),2.89-2.95(m,2H),3.10-3.26(m,2H),3.71(d,J=3.0Hz,2H),3.97(s,2H),4.95(s,2H),7.33-7.42(m,1H),7.51(t,J=6.0Hz,2H),7.76(d,J=6.0Hz,2H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.06(t,J=3.0Hz,1H),8.44(s,1H),8.62(t,J=6.0Hz,1H)
I-2-144		(DMSO- d_6) δ : 1.40 (s, 9H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.60-3.69 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).
I-2-145		(DMSO- d_6) δ : 1.37-1.47 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.89 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 10.22 (s, 1H).
I-2-146		(DMSO- d_6) δ : 1.13 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.99-8.07 (m, 2H), 9.22 (s, 1H).

[0158] [表48]

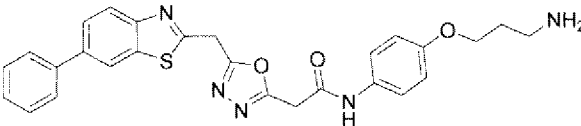
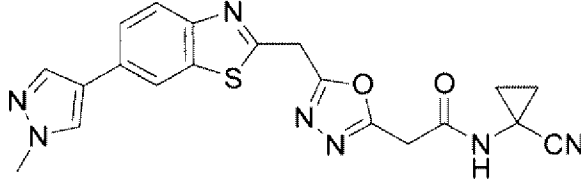
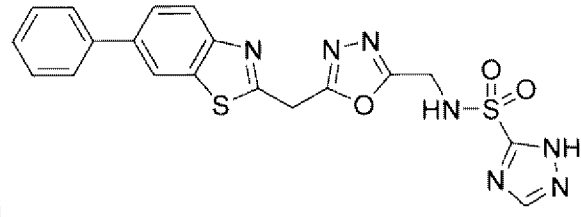
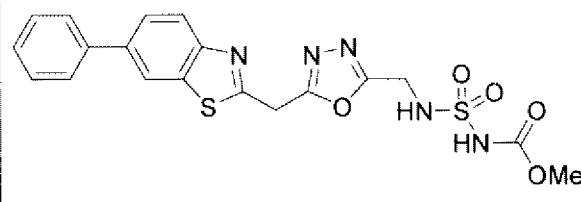
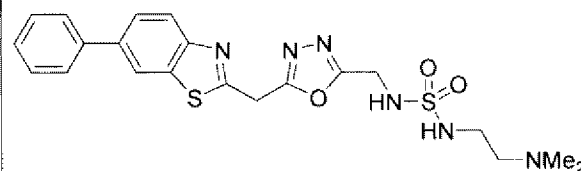
化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-147		(DMSO- d_6) δ : 3.98 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.39 (ddd, J = 9.12, 3.04, 9.12 Hz, 1H), 7.98–8.06 (m, 2H), 9.02 (t, J = 5.32 Hz, 1H).
I-2-148		(DMSO- d_6) δ : 1.57–1.67 (m, 2H), 1.86–1.95 (m, 2H), 2.16–2.29 (m, 5H), 2.60–2.72 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 6.90 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.36–7.47 (m, 3H), 7.97–8.06 (m, 2H), 10.23 (s, 1H).
I-2-149		(DMSO- d_6) δ 2.82(s,6H),2.94(s,3H),3.23–3.38(m,2H),3.60–3.70(m,2H),4.01(s,4H),4.94(s,2H),7.37–7.44(m,1H),7.51(t,J=6.0Hz,2H),7.76(d,J=6.0Hz,2H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.44(s,1H),9.06(bs,1H)
I-2-150		(DMSO- d_6) δ 3.14(q,J=3.0Hz,2H),3.30–3.40(m,2H),3.72(d,J=3.0Hz,2H),3.96(s,2H),4.94(s,2H),7.37–7.44(m,1H),7.50(t,J=6.0Hz,2H),7.76(d,J=6.0Hz,2H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),7.94(bs,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.43(s,1H),8.54(bs,1H)
I-2-151		(DMSO- d_6) δ 1.55(dd,J=6.0,6.0Hz,2H),3.12(q,J=6.0Hz,2H),3.30–3.40(m,2H),3.70(d,J=3.0Hz,2H),3.96(s,2H),4.95(s,2H),7.35–7.44(m,1H),7.50(t,J=6.0Hz,2H),7.75(d,J=6.0Hz,2H),7.82(d,J=6.0Hz,1H),7.91(bs,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.43(s,1H),8.56(bs,1H)

[0159] [表49]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-152		(DMSO- d_6) δ 2.81(s,3H)2.81-3.04(m,4H),3.70-4.25(m,4H),4.00(s,4H),4.94(s,2H),7.35-7.45(m,1H),7.51(t,J=6.0Hz,2H),7.76(d,J=6.0Hz,2H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),8.43(s,1H),8.51(bs,1H),9.62(bs,1H)
I-2-153		(DMSO- d_6) δ : 1.77-1.85 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H).
I-2-154		(DMSO- d_6) δ : 1.53-1.63 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.39 (s, 1H).
I-2-155		(DMSO- d_6) δ : 1.66-1.75 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.74-4.80 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 6.84 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37-7.53 (m, 6H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.78-7.84 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).

[0160]

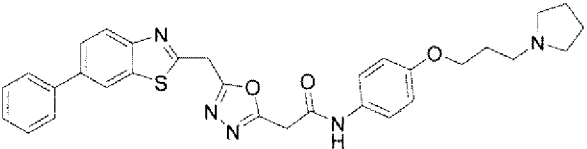
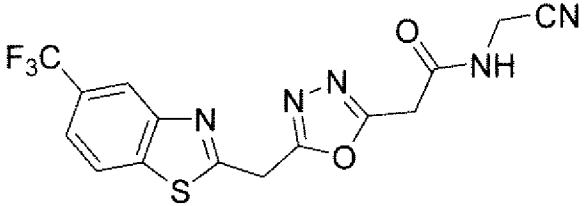
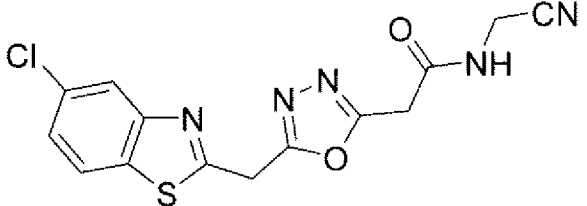
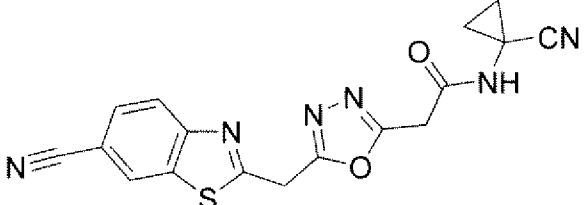
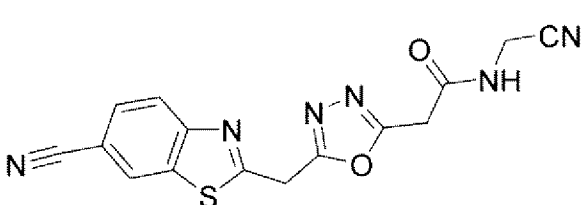
[表50]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-156		(DMSO-d6) δ : 1.74–1.82 (m, 2H), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37–7.43 (m, 1H), 7.45–7.53 (m, 4H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.45 (s, 1H).
I-2-157		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.92–7.96 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-158		(DMSO-d6) δ : 4.48 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).
I-2-159		(DMSO-d6) δ : 3.62 (s, 3H), 4.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.74–7.77 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 11.40 (s, 1H).
I-2-160		(CDCl3) δ : 2.27 (s, 6H), 2.40 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.62–7.64 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.03–8.07 (m, 2H).

[0161] [表51]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-161		(DMSO-d ₆) δ : 2.40 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.01-3.03 (br m, 2H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.75-7.83 (m, 4H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-162		(DMSO-d ₆) δ : 1.13 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.80 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.34-8.42 (m, 2H), 9.23 (s, 1H).
I-2-163		(DMSO-d ₆) δ : 1.13 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).
I-2-164		(DMSO-d ₆) δ : 1.37 (s, 9H), 1.76-1.83 (m, 2H), 3.06 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.37-7.53 (m, 5H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H).
I-2-165		(DMSO-d ₆) δ : 1.47-1.55 (m, 2H), 1.64-1.72 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

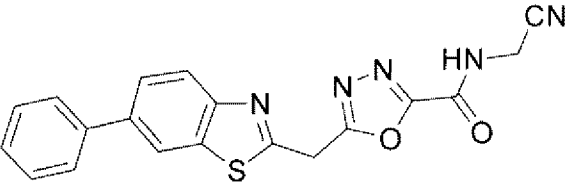
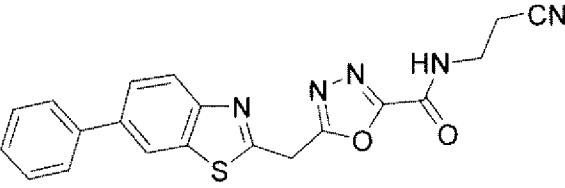
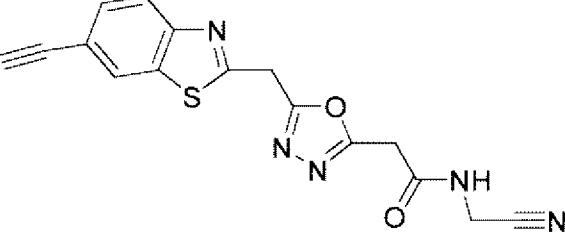
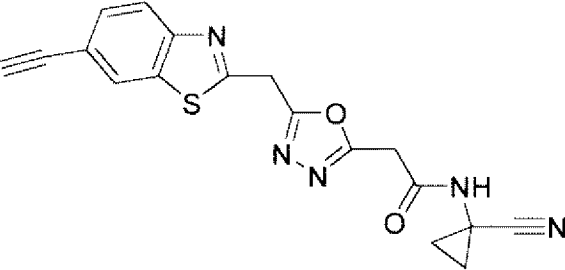
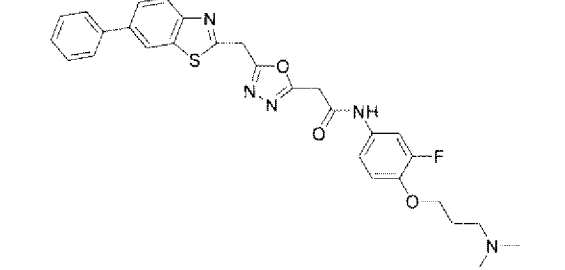
[0162] [表52]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-166		δ : 1.64–1.69 (m, 4H), 1.81–1.88 (m, 2H), 2.39–2.43 (m, 4H), 2.47–2.52 (m, 2H), 3.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37–7.47 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).
I-2-167		(DMSO- d_6) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.80 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.34–8.42 (m, 2H), 9.02 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-168		(DMSO- d_6) δ : 3.98 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-169		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.40–7.52 (m, 3H), 7.78 (d, J = 6.60 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.50 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-170		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.70, 5.70 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.80 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).

[0163] [表53]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-2-171		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.28 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 8.03 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H).
I-2-172		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.96 (s, 3H), 4.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.33 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76-7.83 (m, 3H), 7.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H).
I-2-173		(CDCl ₃) δ : 1.43 (s, 9H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37-7.50 (m, 5H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H), 8.81 (s, 1H).
I-2-174		(DMSO-d ₆) δ : 1.78-1.85 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.60 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.24 (s, 1H).
I-2-175		(DMSO-d ₆) δ : 0.37-0.43 (m, 2H), 0.58-0.66 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 3.55 Hz, 1H).

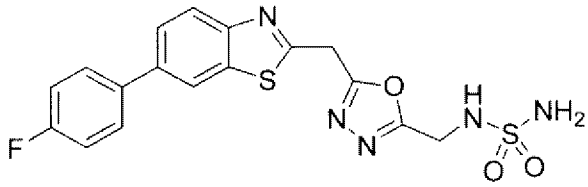
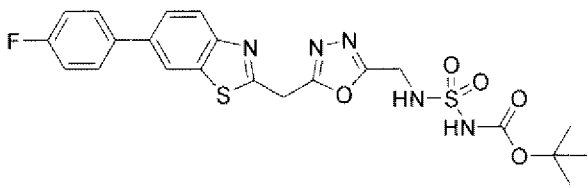
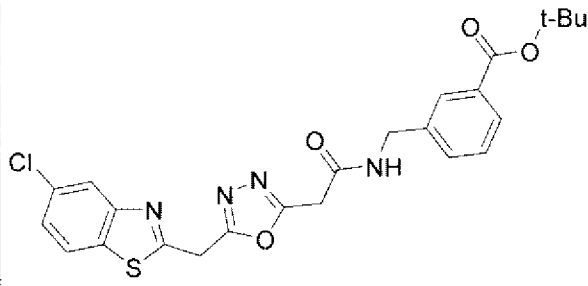
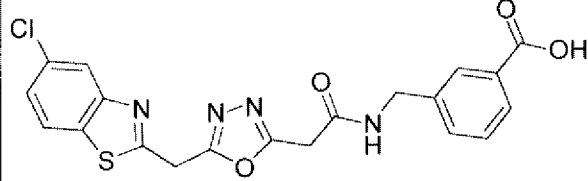
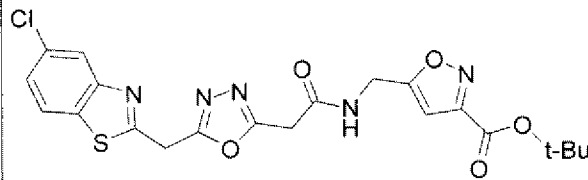
[0164] [表54]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-176		(DMSO- d_6) δ : 4.35 (d, J = 4.06 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.11, 1.52 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 10.04 (t, J = 4.06 Hz, 1H).
I-2-177		(DMSO- d_6) δ : 2.80 (t, J = 6.34 Hz, 2H), 3.52 (dt, J = 6.34, 5.83 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.60, 7.35 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.11, 1.52 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.63 (t, J = 5.83 Hz, 1H).
I-2-178		(DMSO- d_6) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H).
I-2-179		(DMSO- d_6) δ : 1.05-1.16 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).
I-2-180		(DMSO- d_6) δ : 2.05-2.09 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 3.10-3.18 (m, 2H), 4.07 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.39-7.56 (m, 4H), 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

[0165] [表55]

化合物番号	構造式	NMR (δ)
I-2-181		(DMSO- d_6) δ 2.00-2.10(m,2H),2.74(s,6H),3.10-3.15(m,2H),4.12(s,2H),4.14(t, J=3.0Hz,2H),4.97(s,2H),7.24(t, J=9.0Hz,1H),7.39-7.52(m,3H),7.72-7.77(m,3H),7.83(dd, J=3.0,6.0Hz,1H),7.90(d, J=3.0Hz,1H),8.04(d, J=9.0Hz,1H),8.44(d, J=3.0Hz,1H),10.54(s,1H)
I-2-182		(DMSO- d_6) δ :0.60-0.63(m,2H),0.66-0.69(m,2H),3.21(s,3H),3.79(s,2H),4.94(s,2H),7.38-7.42(m,1H),7.52(t, J=6.0Hz,2H),7.76(d, J=6.0Hz,2H),7.83(dd, J=3.0,6.0Hz,1H),8.05(d, J=6.0Hz,1H),8.44(d, J=3.0Hz,1H),8.59(s,1H)
I-2-183		(DMSO- d_6) δ :0.3.00-3.12(m,2H),3.23-3.43(m,2H),3.56-3.66(m,2H),3.93-3.96(m,2H),4.16(s,2H),4.32(s,2H),4.97(s,2H),7.17-7.25(m,1H),7.39-7.53(m,4H),7.76(d,6Hz,2H),7.82(dd, J=3.0,6.0Hz,1H),7.90(bs,1H),8.05(d, J=6.0Hz,1H),8.44(d, J=3.0Hz,1H),9.75(bs,1H),10.57(s,1H)
I-2-184		(DMSO- d_6) δ : 0.28-0.38(m, 4H), 3.11 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.46 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-185		(DMSO- d_6) δ : 0.55 (dd, J = 6.59, 4.56 Hz, 2H), 0.66 (dd, J = 6.59, 4.56 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 5.83 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.83 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).

[0166] [表56]

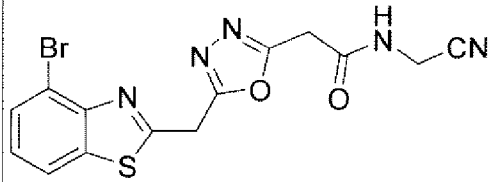
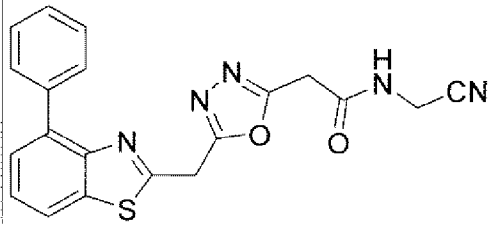
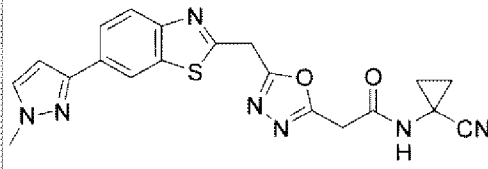
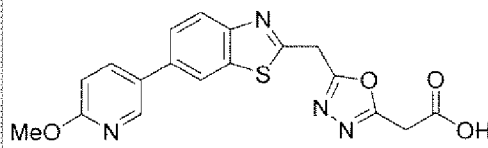
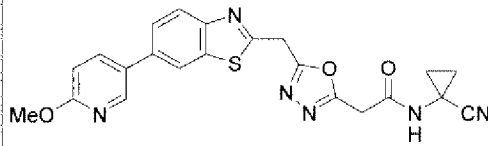
化合物 番号	構造式	NMR (δ)
I-2-186		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.61 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.26 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.54–7.61 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.99–8.05 (m, 2H).
I-2-187		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.40 (s, 9H), 4.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.33 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.78–7.83 (m, 3H), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).
I-2-188		(DMSO-d_6) δ : 1.54 (s, 9H), 3.95 (s, 2H), 4.35 (d, $J = 6.08$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.39–7.55 (m, 3H), 7.75–7.82 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 8.86 (t, $J = 6.08$ Hz, 1H).
I-2-189		(DMSO-d_6) δ : 3.95 (s, 2.0H), 4.36 (d, $J = 5.58$ Hz, 2.0H), 4.95 (s, 2.0H), 7.43 (t, $J = 7.60$ Hz, 1.0H), 7.47–7.55 (m, 2.0H), 7.80–7.88 (m, 2.0H), 8.08 (d, $J = 2.03$ Hz, 1.0H), 8.16 (d, $J = 8.62$ Hz, 1.0H), 8.86 (t, $J = 5.83$ Hz, 1.0H), 12.96 (s, 1.0H).
I-2-190		(DMSO-d_6) δ : 1.53 (s, 9H), 3.98 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 6.08$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 9.00 (t, $J = 6.08$ Hz, 1H).

[0167]

[表57]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-2-191		(DMSO- d_6) δ : 3.98 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.00 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-192		(DMSO- d_6) δ : 1.78-1.84 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.84 (td, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.41 (s, 1H).
I-2-193		(DMSO- d_6) δ : 2.81-2.85 (m, 10H), 3.52 (br s, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-2-194		¹ H-NMR (DMSO- d_6) δ : 3.06 (s, 3H), 3.35 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H).
I-2-195		(DMSO- d_6) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 6.90, 1.80 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.02 (brs, 1H).

[0168] [表58]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-2-196		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H).			
I-2-197		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.98 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 5.1 Hz, 1H).			
I-2-198		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.70, 5.70Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.70, 5.70Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.98 (s, 2H), 6.49 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			
I-2-199			1.54	382.95 (MS $^+$)	C
I-2-200		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.70, 5.70Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.70, 5.70Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.49 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			

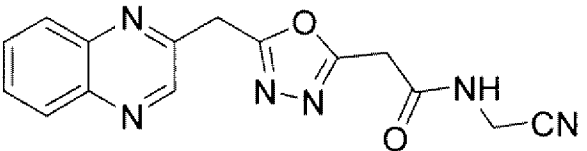
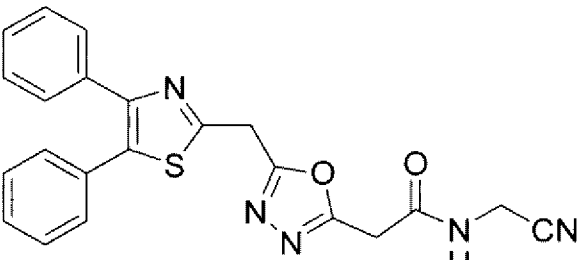
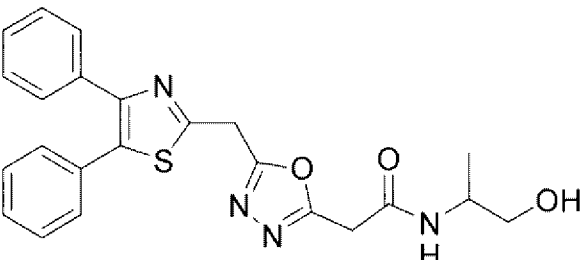
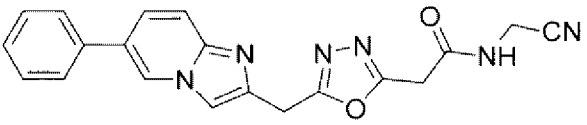
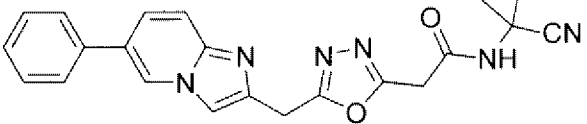
[0169]

[表59]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
I-2-201		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.00 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.70–7.73 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-2-202		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.10 Hz, 1H), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.69–7.77 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).
I-2-203		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.00 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.68–7.76 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-204		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.95 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.00–8.12 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.00 (br-s, 1H).
I-2-205		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.95 (s, 2H), 4.18 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.99 (br-s, 1H).

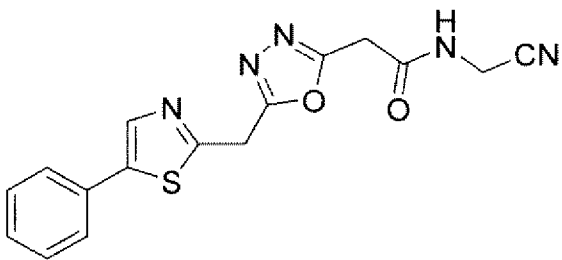
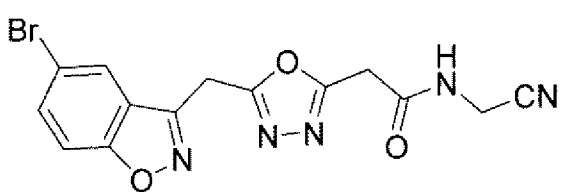
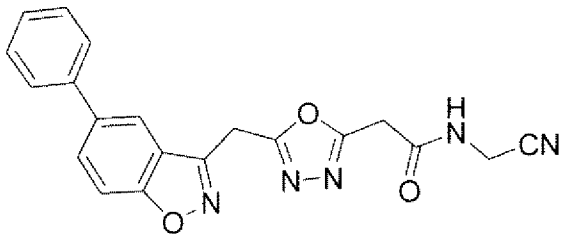
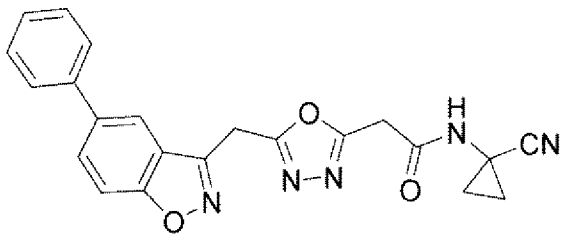
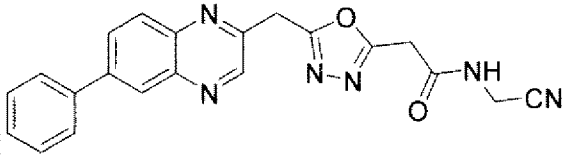
[0170]

[表60]

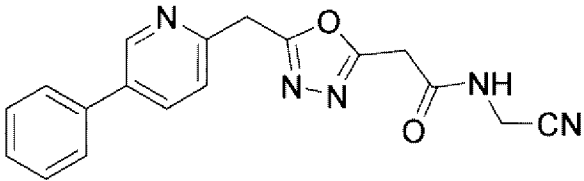
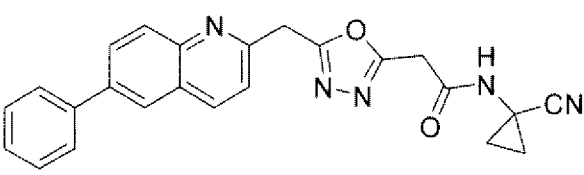
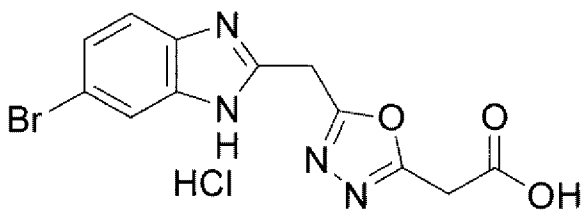
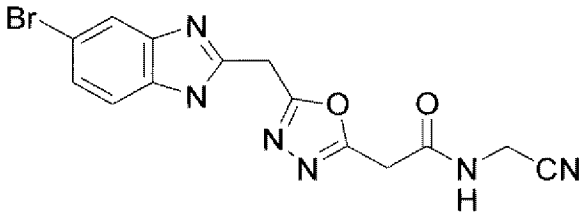
化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-2-206		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.96 (s, 2H), 4.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.84–7.89 (m, 2H), 8.01– 8.06 (m, 1H), 8.09–8.15 (m, 1H), 8.96–9.03 (m, 2H).
I-2-207		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :3.99(s, 2H), 4.19(d, J = 5.7Hz, 1H), 4.84(s, 2H), 7.29–7.42(m, 10H), 9.03(br- s, 1H).
I-2-208		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.16(d, J = 6.9Hz, 3H), 2.72(m, 1H), 3.49(m, 1H), 3.62(br-s, 1H), 3.87(s, 2H), 4.09(m, 1H), 4.65(s, 2H), 6.98(br-s, 1H), 7.25– 7.33(m, 8H), 7.46–7.49(m, 2H).
I-2-209		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.94 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.56– 7.61 (m, 2H), 7.68–7.72 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.99 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-210		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.67– 7.72 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.89 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).

[0171]

[表61]

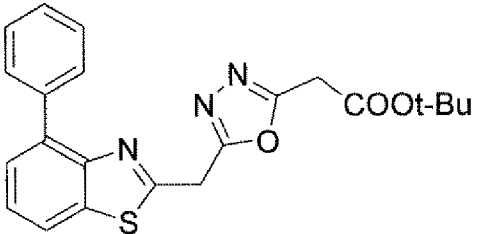
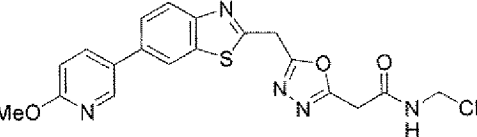
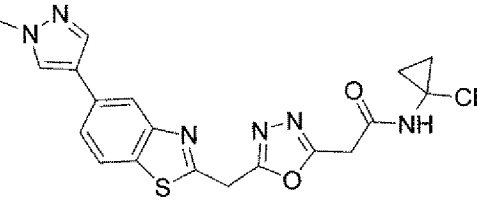
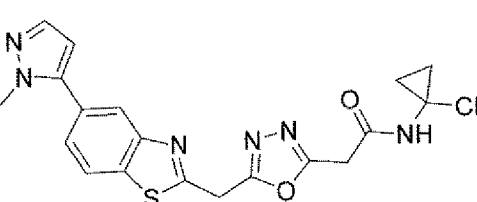
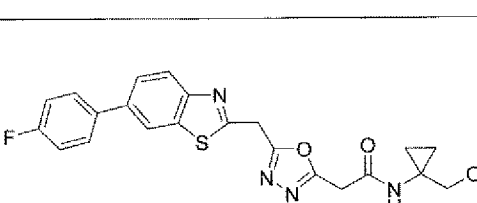
化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-2-211		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.98 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 9.01 (t, J = 5.3 Hz, 1H).
I-2-212		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.97 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.77-7.86 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.01 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-213		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.97 (s, 2H), 4.17 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.00 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
I-2-214		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.10 (dd, J = 8.62, 5.58 Hz, 2H), 1.46 (dd, J = 8.62, 5.58 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.41 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.87, 1.77 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H).
I-2-215		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.97 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 9.04 (s, 1H).

[0172] [表62]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
I-2-216		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.95 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.41-7.53 (m, 4H), 7.72 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 8.7Hz, 1H), 8.81(s, 1H), 9.00 (br-s, 1H).
I-2-217		(DMSO-d ₆) δ : 1.12 (dd, J = 8.70, 5.70Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.70, 5.70Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.43 (t, J = 6.9Hz, 1H), 7.50- 7.60 (m, 3H), 7.84 (d, J = 4.2Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.4Hz, 1H), 9.21 (s, 1H).
I-2-218		(DMSO-d ₆) δ : 4.09 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.57 (dd, J = 8.4, 1.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7Hz, 1H)
I-2-219		(DMSO-d ₆) δ : 3.96 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.31 (t, J = 9.3Hz, 1H) 7.49 (dd, J = 19.2, 9.0Hz, 1H), 7.73 (d, J = 22.2Hz, 1H), 9.01 (t, J = 5.5Hz, 1H), 12.73 (d, J = 17.7Hz, 1H).

[0173]

[表63]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-2			2.47	408.00 (MS+)	C
I-3-3			1.56	421.30 (M+)	C
I-3-4		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.68 (dd, J = 8.36, 1.52 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).			
I-3-5		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.58 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.36, 5.58 Hz, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.98 (s, 2H), 6.50 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.36, 1.52 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).			
I-3-6		(DMSO-d ₆) δ : 0.55 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 2H), 0.66 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 7.33 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.77-7.83 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).	1.76	439.05 (MS+)	C

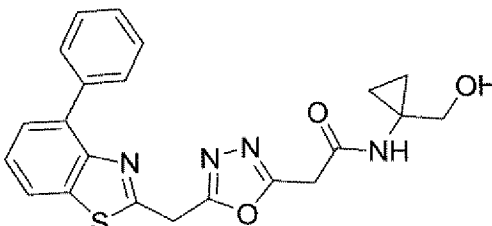
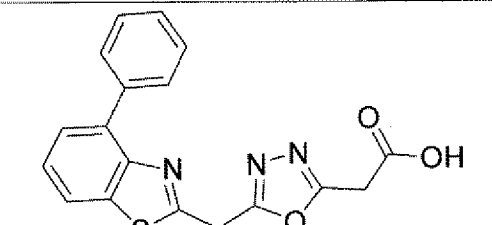
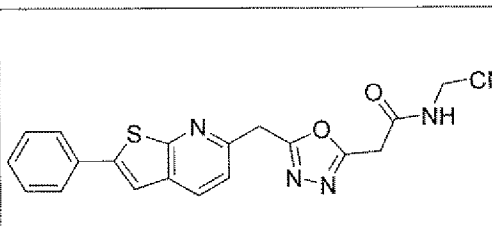
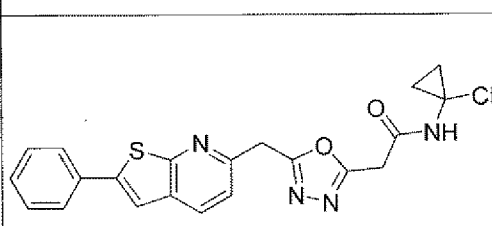
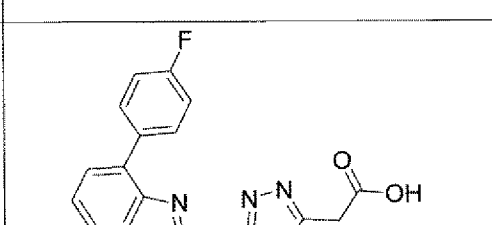
[0174]

[表64]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-7		(DMSO-d ₆) δ : 0.56 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 2H), 0.67 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.61 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.53 (s, 1H).	1.72	439.05 (MS ⁺)	C
I-3-8		(DMSO-d ₆) δ : 3.88 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.68 (dd, J = 8.11, 1.52 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 9.01 (t, J = 5.58 Hz, 1H).			
I-3-9		(DMSO-d ₆) δ : 1.31 (s, 9H), 4.07 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 3H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H).			
I-3-10		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.41-7.64 (m, 5H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-11		DMSO-d ₆) δ : 0.54 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 0.66 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.37-7.64 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H).			

[0175]

[表65]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-12		(DMSO-d ₆) δ : 4.081 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.41–7.64 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H)..			
I-3-13		(DMSO-d ₆) δ : 4.081 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.41–7.64 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H).			
I-3-14		(DMSO-d ₆) δ : 3.95 (s, 2H), 4.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.40–7.54 (m, 4H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H).	1.77	389.90 (MS+)	C
I-3-15		(DMSO-d ₆) δ : 1.13 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.40–7.54 (m, 4H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H).	1.84	416.10 (MS+)	C
I-3-16		(DMSO-d ₆) δ : 4.09 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.31 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.83–7.89 (m, 2H), 8.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H).			

[0176]

[表66]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-17		(DMSO-d ₆) δ : 4.07 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 3H), 8.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H).			
I-3-18		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.32 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H).			
I-3-19		(DMSO-d ₆) δ : 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).			
I-3-20		(DMSO-d ₆) δ : 1.16 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H).	2.27	451.90 (MS+)	C
I-3-21		(DMSO-d ₆) δ : 4.18 (s, 2H), 4.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.00 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.10 (t, J = 5.6 Hz, 1H).	2.19	425.90 (MS+)	C

[0177]

[表67]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-22		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.96 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11–8.19 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).			
I-3-23			1.65	406.95 (M ⁺)	C
I-3-24		(CDCl ₃) δ : 3.87 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H).			
I-3-25		(DMSO-d ₆) δ : 3.98 (s, 2H), 4.18 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.48 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 7.54–7.59 (m, 3H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 9.02 (t, J = 5.6 Hz, 1H).	1.76	390.1 (MS ⁺)	C
I-3-26		(DMSO-d ₆) δ : 1.12 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.47 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.54–7.59 (m, 3H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69–7.73 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).	1.83	415.90 (MS ⁺)	C

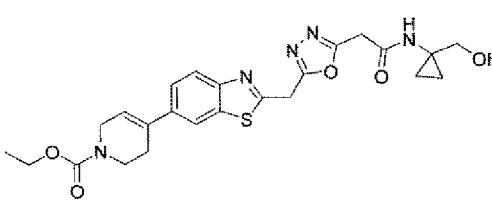
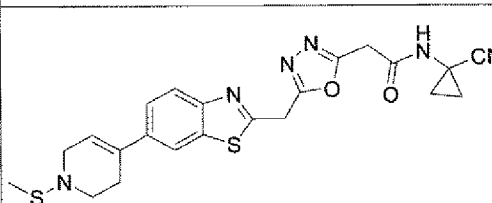
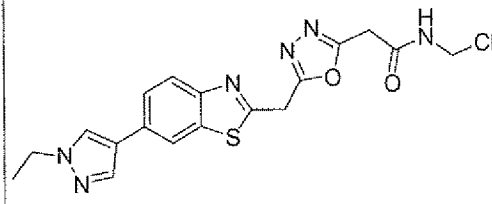
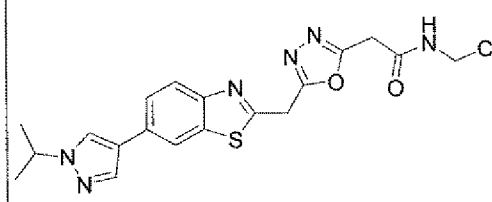
[0178]

[表68]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-27		(DMSO-d ₆) δ : 0.53 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 2H), 0.65 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 7.48 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).	1.7	420.95 (MS ⁺)	C
I-3-28			1.76	351.80 (MS ⁺)	C
I-3-29			2.06	416.00 (M ⁺)	C
I-3-30		(CDCl ₃) δ : 3.89 (br-s, 2H), 4.56 (br-s, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.91 (br-s, 2H), 5.05 (m, 1H), 7.38-7.74 (m, 7H), 8.06 (br-s 2H).			
I-3-31		(DMSO-d ₆) δ : 1.13 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.48 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.53-2.60 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.02-4.14 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 6.28-6.30 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.73	493.00 (MS ⁺)	C

[0179]

[表69]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-32		(DMSO- d_6) δ : 0.55 (dd, J = 6.6, 5.1 Hz, 2H), 0.66 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.53-2.59 (m, 2H), 3.39 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.04-4.13 (m, 4H), 4.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.27-6.30 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H).	1.53	498.05 (MS+)	C
I-3-33		(DMSO- d_6) δ : 1.13 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.87-3.93 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 6.31-6.34 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.41	499.00 (MS+)	C
I-3-34		(DMSO- d_6) δ : 1.47 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.13-4.21 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 7.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H).			
I-3-35		(DMSO- d_6) δ : 1.45 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.74 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.32 (s, 2H), 9.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H).			

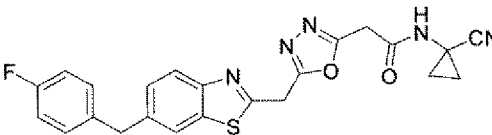
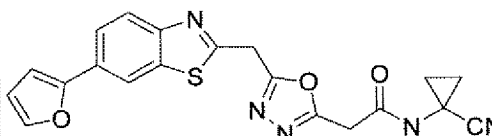
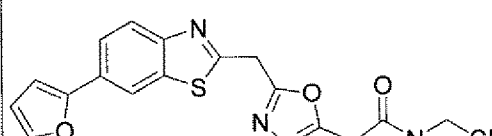
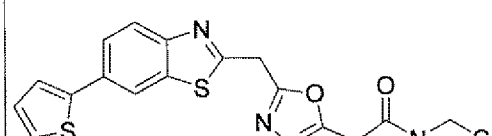
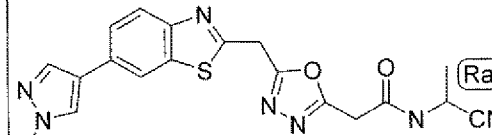
[0180]

[表70]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-36		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.32 (s, 2H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-37			1.86	403.95 (M+)	C
I-3-38		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.18 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.78	421.90 (MS+)	C
I-3-39			1.89	383.80 (MS+)	C
I-3-40			1.18	398.90 (MS+)	C

[0181]

[表71]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-41		(DMSO-d ₆) δ : 1.13 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.09–7.13 (m, 2H), 7.26–7.32 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).	1.98	447.95 (MS ⁺)	C
I-3-42		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.71	405.90 (MS ⁺)	C
I-3-43		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).	1.63	380.00 (MS ⁺)	C
I-3-44		(DMSO-d ₆) δ : 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.18 (dd, J = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 7.59–7.63 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (t, J = 5.3 Hz, 1H).	1.74	395.80 (MS ⁺)	C
I-3-45		(DMSO-d ₆) δ : 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.94–3.97 (m, 5H), 4.73 (s, 2H), 4.92 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.805 (s, 1H), 7.94–7.99 (m, 3H)			

[0182]

[表72]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-46		(DMSO-d ₆) δ : 3.88 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.29 (s, 2H)			
I-3-47		(CDCl ₃) δ : 1.44 (s, 9H), 3.90 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.02 (s, 2H), 9.25 (s, 1H)			
I-3-48		(DMSO-d ₆) δ : 1.13 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.58 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.26 (q, J = 2.70 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 6.37-6.40 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.49	422.00 (MS+)	C
I-3-49		(DMSO-d ₆) δ : 3.91 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.18 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.44 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H).			
I-3-50		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			

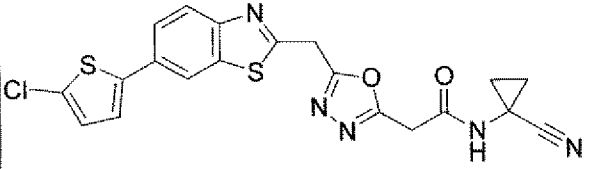
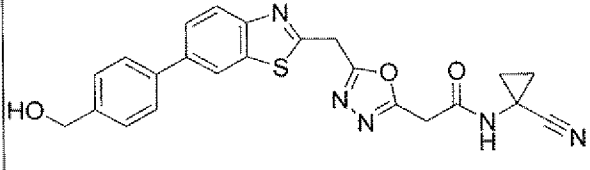
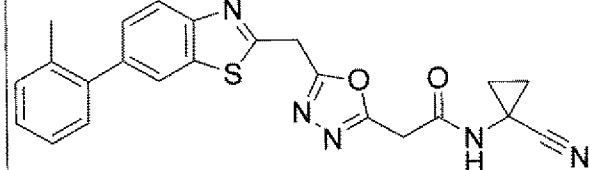
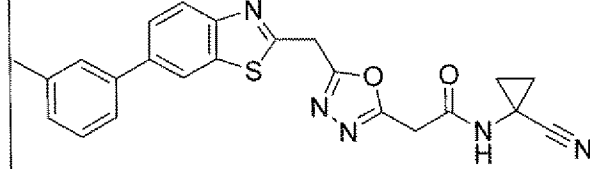
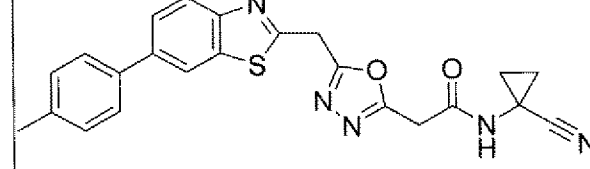
[0183]

[表73]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-51		(DMSO-d ₆) δ : 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.73 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H).			
I-3-52		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 8.17 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 7.73 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H).			
I-3-53			2.43	449.07 (MS+)	C
I-3-54			2.56	449.07 (MS+)	C
I-3-55			2.43	449.07 (MS+)	C

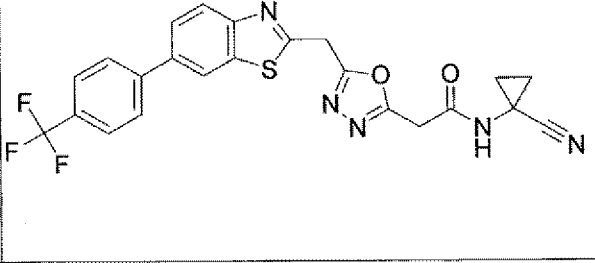
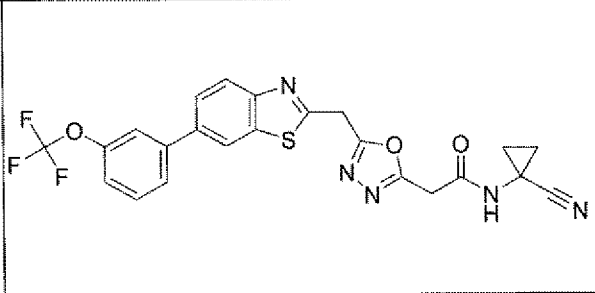
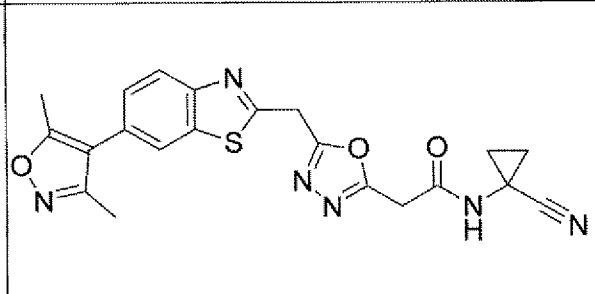
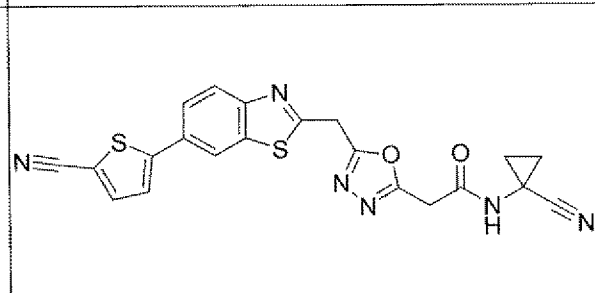
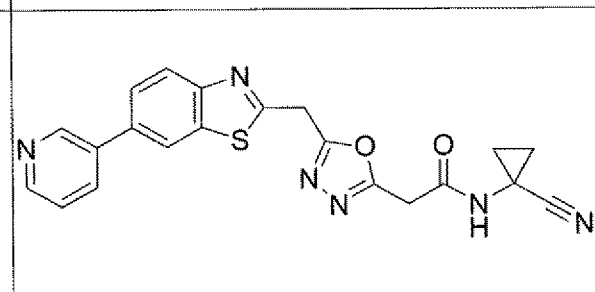
[0184]

[表74]

化合物番号	構造式	retention time	Mass	method
I-3-56		2.58	455.03 (MS+)	C
I-3-57		1.92	445.12 (MS+)	C
I-3-58		2.34	429.13 (MS+)	C
I-3-59		2.4	429.13 (MS+)	C
I-3-60		2.37	429.13 (MS+)	C

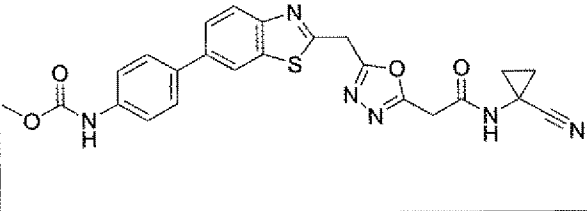
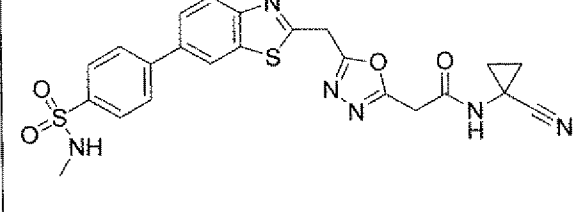
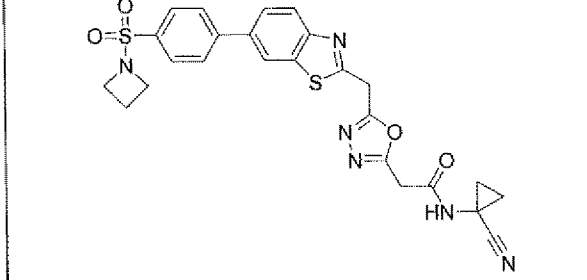
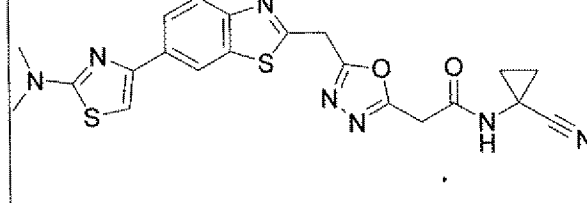
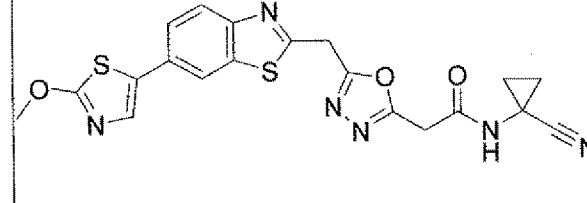
[0185]

[表75]

化合物 番号	構造式	retention time	Mass	method
I-3-61		2.62	483.10 (MS+)	C
I-3-62		2.64	499.09 (MS+)	C
I-3-63		2.07	434.12 (MS+)	C
I-3-64		2.27	446.06 (MS+)	C
I-3-65		1.38	416.11 (MS+)	C

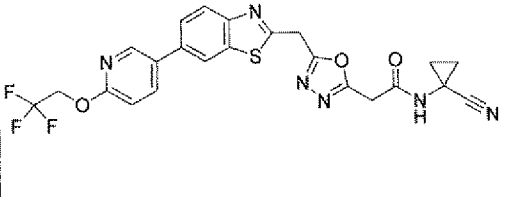
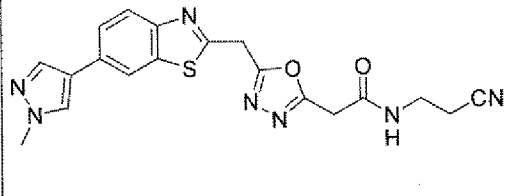
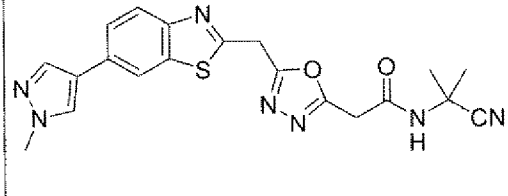
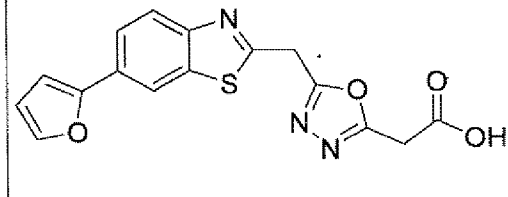
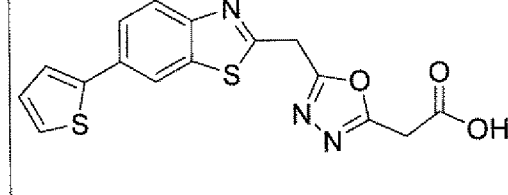
[0186]

[表76]

化合物 番号	構造式	retention time	Mass (MS+)	method
I-3-66		2.14	488.13 (MS+)	C
I-3-67		2.03	508.10 (MS+)	C
I-3-68		2.21	534.11 (MS+)	C
I-3-69		2.16	465.10 (MS+)	C
I-3-70		2.16	452.07 (MS+)	C

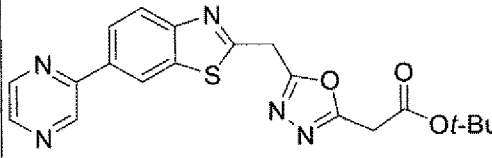
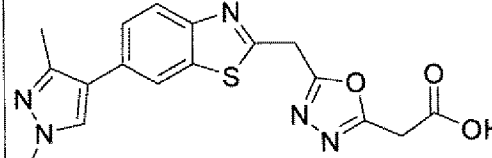
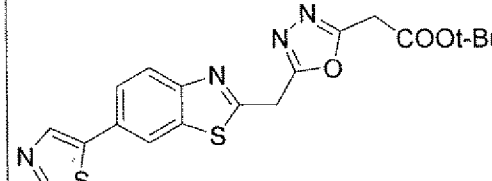
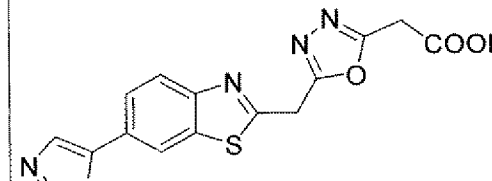
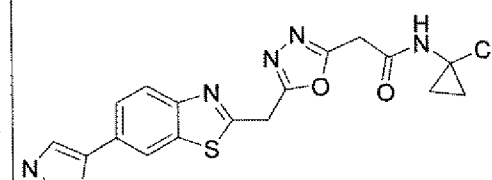
[0187]

[表77]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-71			2.53	514.10 (MS+)	C
I-3-72			1.14	408.25 (MS+)	C
I-3-73		(CDCl ₃) δ : 1.74 (s, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 7.61 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.94-7.99 (m, 1H)			
I-3-74			1.59	341.75 (MS+)	C
I-3-75			1.7	357.80 (MS+)	C

[0188]

[表78]

化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-76			1.87	409.90 (MS+)	C
I-3-77			1.19	369.85 (MS+)	C
I-3-78			1.92	414.90 (MS+)	C
I-3-79			1.24	358.80 (MS+)	C
I-3-80		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.86 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.36	422.85 (MS+)	C

[0189]

[表79]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-81			1.91	371.95 (MS+)	C
I-3-82		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.57 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.29	433.90 (MS+)	C
I-3-83		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.55 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.34	433.95 (MS+)	C
I-3-84		DMSO-d6) δ : 3.78 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75-7.84 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H).			
I-3-85		(DMSO-d6) δ : 1.13-1.15 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.19-9.25 (m, 4H)			

[0190]

[表80]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-86		(DMSO-d ₆) δ : 2.01-2.29 (m, 2H), 2.41(m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.36 Hz, 1H), 8.00 (br-s, 1H), 8.09 (s, 2H), 8.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 9.02 (s, 2H), 9.25 (s, 1H)			
I-3-87		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 5.07, 1.52 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.07, 3.04 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 7.97-8.01 (m, 2H), 8.48 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.82	421.85 (MS ⁺)	C
I-3-88		(DMSO-d ₆) δ : 1.43 (s, 9H), 3.65 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.51-7.65 (m, 2H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H)			
I-3-89			2.52	499.09 (M ⁺)	C
I-3-90			1.92	508.10 (M ⁺)	C

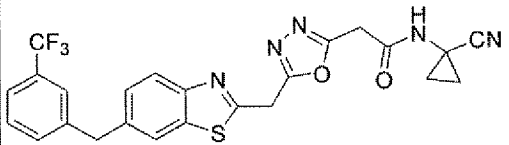
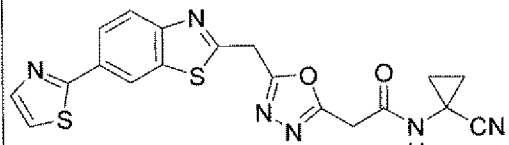
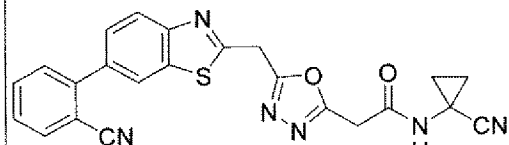
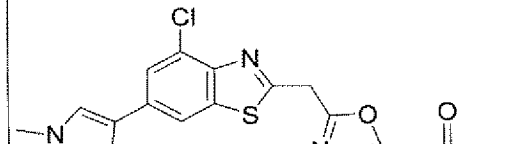
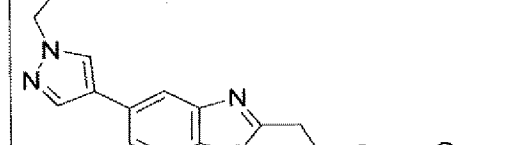
[0191]

[表81]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-91		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.19 (d, J = 53.23 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.32	438.15 (MS+)	C
I-3-92		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.66-8.69 (m, 2H), 9.24 (s, 1H).	0.76	416.90 (MS+)	C
I-3-93		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	2.19	471.90 (MS+)	C
I-3-94		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.36 (d, J = 1.0 Hz, 1H).	1.28	417.90 (MS+)	C

[0192]

[表82]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-95		(DMSO-d6) δ : 1.12 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.47 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	2.16	498.00 (MS+)	C
I-3-96		(DMSO-d6) δ : 1.14 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-97		(DMSO-d6) δ : 1.14 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 3H), 7.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-98		(DMSO-d6) δ : 3.88 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.28-8.30 (m, 2H).			
I-3-99		(DMSO-d6) δ : 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H).			

[0193]

[表83]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-100		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.28-8.30 (m, 2H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-101		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 8.1, 1.50 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-102		(DMSO-d6) δ : 3.87 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.88 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.27-8.30 (m, 2H), 9.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H).			
I-3-103		(DMSO-d6) δ : 1.15 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.25 (s, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80-7.85 (m, 2H), 8.05 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			
I-3-104		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.96	461.95 (MS+)	C

[0194]

[表84]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-105		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.87	446.20 (MS+)	C
I-3-106		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.24 (td, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.93	452.15 (MS+)	C
I-3-107		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.72 (dt, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.91	451.95 (MS+)	C
I-3-108			1.25	386	C
I-3-109		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			

[0195]

[表85]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-110		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.95-2.01 (m, 4H), 3.23-3.30 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.78 (dd, J = 8.87, 2.28 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).	1.74	409.00 (MS ⁺)	C
I-3-111		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 7.8 Hz, 1H), 8.01-8.14 (m, 3H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-112		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 8.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 9.03 (s, 3H), 9.08 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-113			1.28	341.80 (MS ⁺)	C
I-3-114		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.59 (dd, J = 2.53, 2.03 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.87, 2.28 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.4	405.95 (MS ⁺)	C

[0196]

[表86]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-115			1.55	370.90 (MS+)	C
I-3-116		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.88 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.61	434.95 (MS+)	C
I-3-117		(DMSO-d6) δ : 1.12 (dd, J = 8.62, 5.58 Hz, 2H), 1.47 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 7.60 Hz, 3H), 3.88 (s, 2H), 4.32 (q, J = 7.44 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.39 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	2.06	443.95 (MS+)	C
I-3-118		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.22 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.05	430.95 (MS+)	C
I-3-119		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			

[0197]

[表87]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-120		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 2.47 (s, 6H), 3.91 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (td, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.46	459.00 (MS+)	C
I-3-121		(DMSO-d6) δ : 2.79 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.96-8.04 (m, 3H), 8.48 (s, 1H).			
I-3-122		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 8.62, 3.04 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 8.20 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 3.04 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.44	447.00 (MS+)	C
I-3-123		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.36 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.87, 1.77 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.54	431.95 (MS+)	C

[0198]

[表88]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-124		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.89 (ddd, J = 11.7, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 8.06-8.13 (m, 2H), 8.58-8.60 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.51	434.95 (MS+)	C
I-3-125		(DMSO-d6) δ : 3.91 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H).			
I-3-126		(DMSO-d6) δ : 4.08 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 9.6, 1.50 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H).			
I-3-127		(DMSO-d6) δ : 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H).			
I-3-128		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			

[0199]

[表89]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-129		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 1.48 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 2.69 (q, J = 7.60 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 8.08 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 9.10 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.73	446.00 (MS+)	C
I-3-130			1.74	357.85 (MS+)	C
I-3-131		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.74 (dd, J = 8.62, 2.53 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.23	430.95 (MS+)	C
I-3-132		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.95-2.01 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.77 (dd, J = 8.87, 2.28 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H).	1.77	409.00 (MS+)	C
I-3-133		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.14 (dd, J = 10.2, 1.80 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.8, 0.60 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			

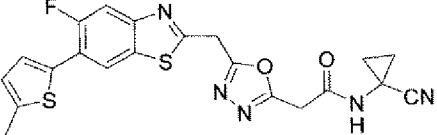
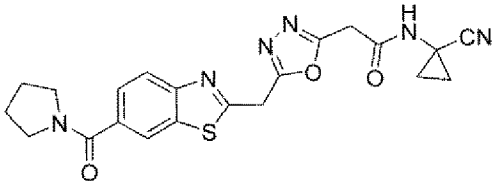
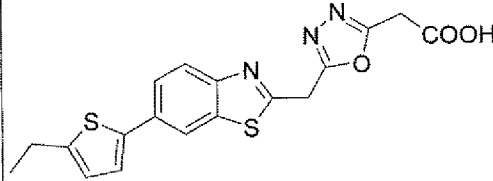
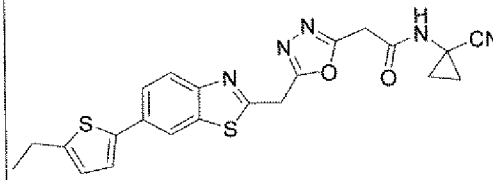
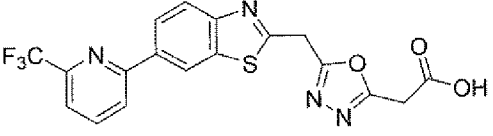
[0200]

[表90]

化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-134		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 12.0, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			
I-3-135		(DMSO-d6) δ : 3.78 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.40 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 10.34 (brs, 1H).			
I-3-136		(DMSO-d6) δ : 2.50 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 12.0, 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H).			
I-3-137		(DMSO-d6) δ : 2.50 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H).			
I-3-138		(DMSO-d6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 12.0, 1.80 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			

[0201]

[表91]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-139		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
I-3-140		(DMSO-d ₆) δ : 1.13 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.77-1.93 (m, 4H), 3.42 (t, J = 6.34 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.65 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.17	437.00 (MS ⁺)	C
I-3-141			2.13	385.85 (MS ⁺)	C
I-3-142		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 1.48 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 2.85 (q, J = 7.44 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.89 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	2.19	449.95 (MS ⁺)	C
I-3-143		(DMSO-d ₆) δ : 4.09 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.24-8.42 (m, 3H), 8.92 (s, 1H)			

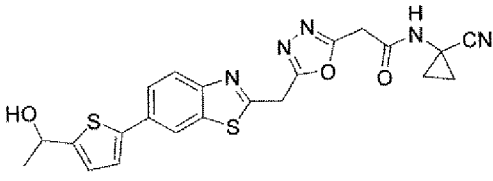
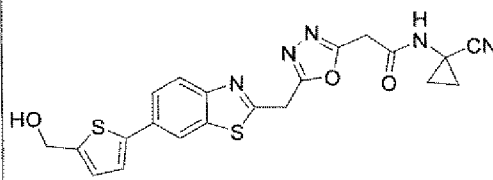
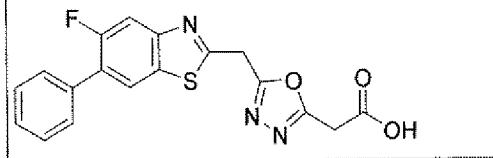
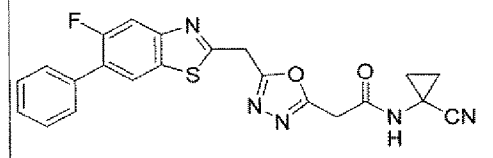
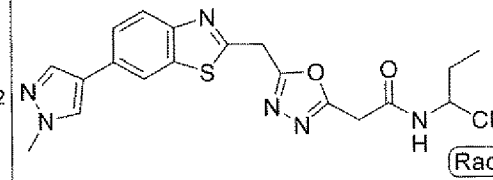
[0202]

[表92]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-144		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21-8.39 (m, 3H), 8.91 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).			
I-3-145		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.49 (t, J = 4.82 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 5.07 Hz, 2H), 9.14 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.38	417.90 (MS ⁺)	C
I-3-146		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.13 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.84	450.90 (MS ⁺)	C
I-3-147			1.77	386.85 (MS ⁺)	C

[0203]

[表93]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-148		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.08 Hz, 3H), 1.48 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.91-4.99 (m, 3H), 5.63 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H).	1.53	465.95 (MS+)	C
I-3-149		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.65 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 5.54 (t, J = 5.83 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).	1.39	451.90 (MS+)	C
I-3-150		(DMSO- d_6) δ : 4.08 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.44-7.62 (m, 5H), 7.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H).			
I-3-151		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.44-7.62 (m, 5H), 7.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).			
I-3-152		(DMSO- d_6) δ : 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.71-1.76 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 2H), 8.21 (s, 3H), 8.29 (s, 1H), 9.09 (br-s, 1H).			

[0204]

[表94]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-153		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.51	441.95 (MS+)	C
I-3-154		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.53	431.95 (MS+)	C
I-3-155			2.08	391.85 (MS+)	C
I-3-156			1.57	399.85 (MS+)	C
I-3-157		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.74 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.65	463.95 (MS+)	C

[0205]

[表95]

化合物番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-158		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 8.03 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.57	442.20 (MS ⁺)	C
I-3-159		(DMSO-d ₆) δ : 4.00 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H).	1.44	391.15 (MS ⁺)	C
I-3-160		(CDCl ₃) δ : 1.07-1.14 (m, 6H), 2.11 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.93-7.99 (m, 3H).			
I-3-161		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.47-5.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.52 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.29 (s, 1H).	1.71	520.25 (MS ⁺)	C

[0206]

[表96]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-162		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.09 (dd, J = 3.6, 2.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.5, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.71	419.10 (MS+)	C
I-3-163		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.82 (dd, J = 4.06, 2.03 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 4.06 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.97	439.90 (MS+)	C
I-3-164		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.62, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.32 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.59 Hz, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.02 (dq, J = 6.59, 5.07 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 5.07 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.37	466.95 (MS+)	C
I-3-165		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.79 (dd, J = 24.33, 6.08 Hz, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 6.10 (dq, J = 47.53, 6.42 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.83	468.95 (MS+)	C

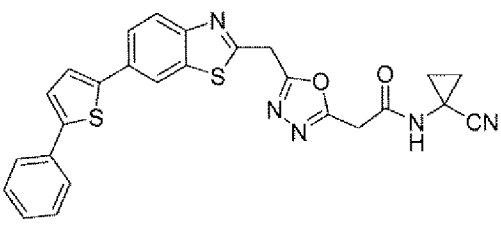
[0207]

[表97]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
I-3-166		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.36, 5.83 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.62, 1.52 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	1.5	480.95 (MS ⁺)	C
I-3-167			1.43	391.85 (MS ⁺)	C
I-3-168		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 1.48 (dd, J = 8.4, 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.67-8.06 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).			
I-3-169		(DMSO- d_6) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.30 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.83-7.92 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	1.84	499.05 (MS ⁺)	C

[0208]

[表98]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)	retention time	Mass	method
I-3-170		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.1, 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.86 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H).	2.3	498.05 (MS ⁺)	C

[0209]

[表99]

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

[0210]

[表100]

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

[0211]

[表101]

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

[0212]

[表102]

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

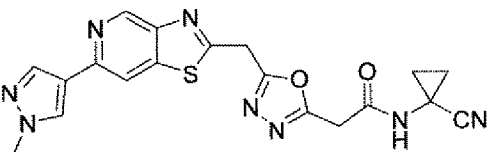
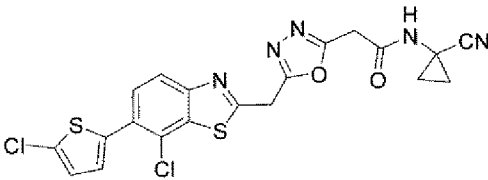
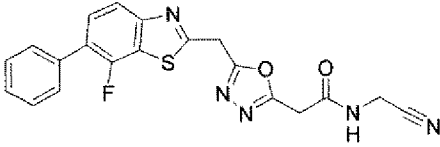
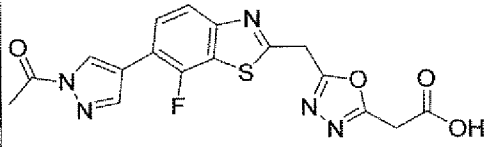
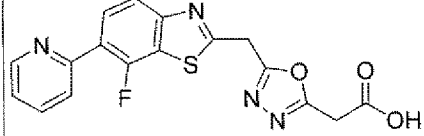
[0213]

[表103]

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

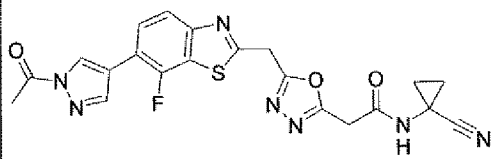
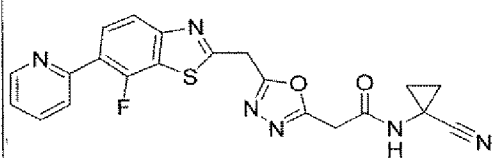
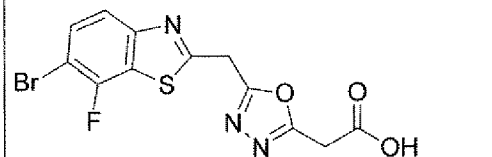
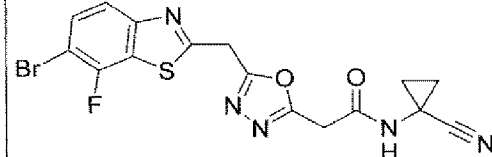
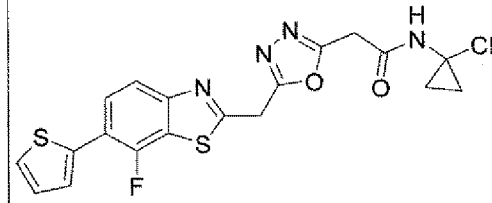
[0214]

[表104]

化合物番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
A-31		(CDCl ₃) δ : 1.29 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 2H), 1.59 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.98–8.00 (m, 2H), 9.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H).	0.97	420.95 (MS+)	C
A-32		(DMSO-d ₆) δ : 1.14 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.49 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.27 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.06 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H).	2.32	489.85 8491.80 (MS+)	C
A-33		(DMSO-d ₆) δ : 4.00 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 7.43–7.55 (m, 3H), 7.63–7.70 (m, 3H), 7.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.04 (t, J = 2.1 Hz, 1H).			
A-34		(DMSO-d ₆) δ : 2.50 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 7.84–7.96 (m, 2H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 2H).			
A-35		(DMSO-d ₆) δ : 4.10 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.41–7.51 (m, 1H), 7.91–7.99 (m, 3H), 8.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H).			

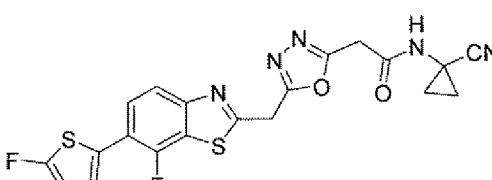
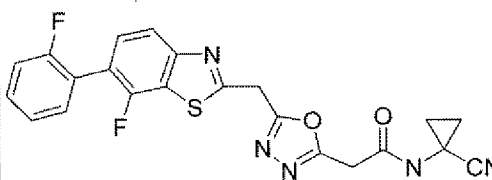
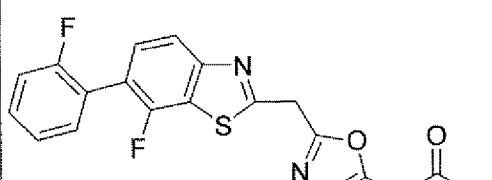
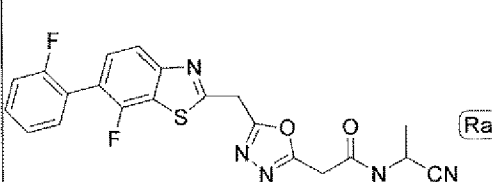
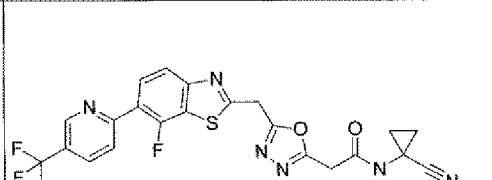
[0215]

[表105]

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

[0216]

[表106]

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

[0217]

[表107]

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

[0218]

[表108]

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

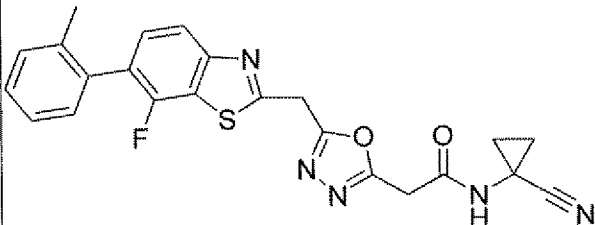
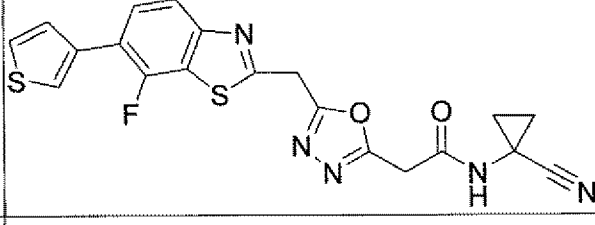
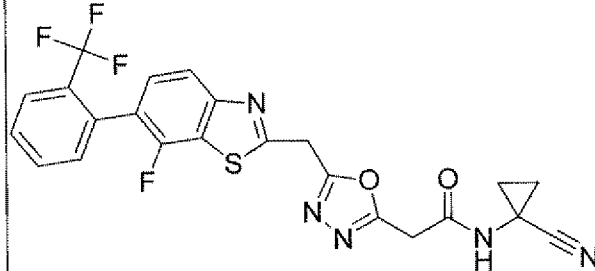
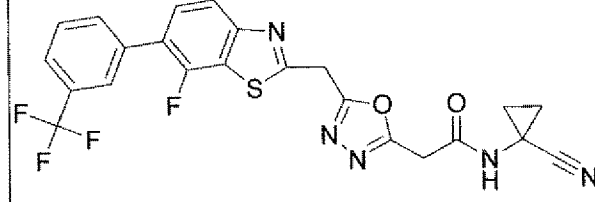
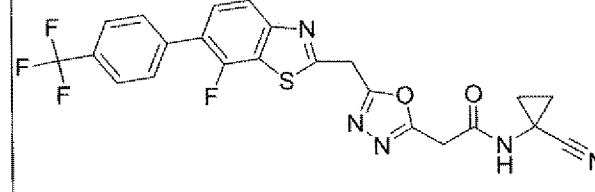
[0219]

[表109]

化合物 番号	構造式	NMR (δ)	retention time	Mass	method
A-56		(DMSO-d ₆) δ : 4.10 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.54 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 4.5 Hz, 2H).			
A-57		(DMSO-d ₆) δ : 4.10 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.40 (t, J = 8.70 Hz, 2H), 7.91-8.04 (m, 4H), 8.30 (s, 1H), 9.02 (s, 1H).			
A-58			1.79	453.00 (M ⁺)	C
A-59			1.99	469.08 (M ⁺)	C
A-60			1.42	463.11 (M ⁺)	C

[0220]

[表110]

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

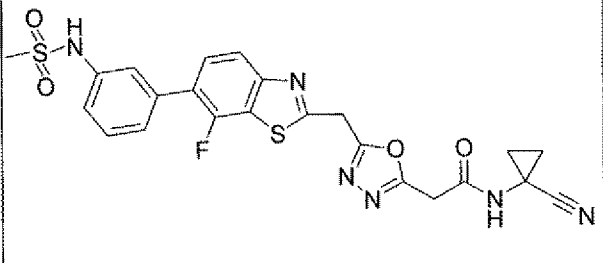
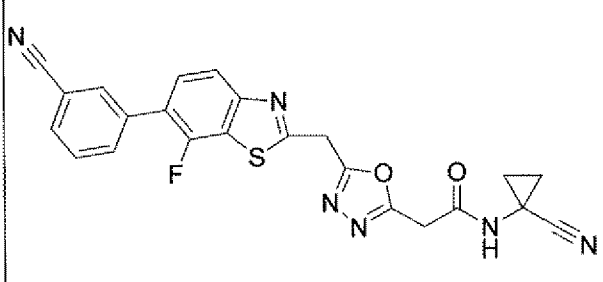
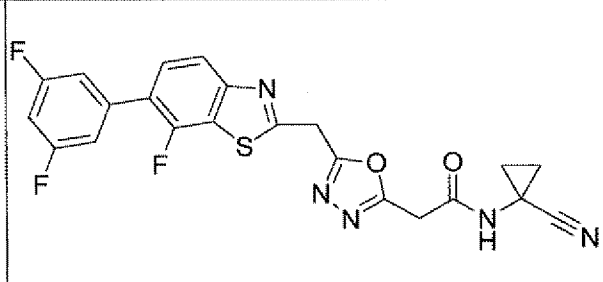
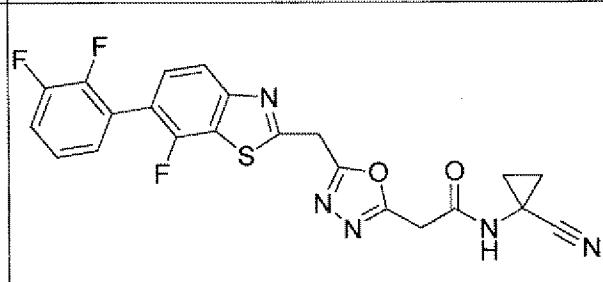
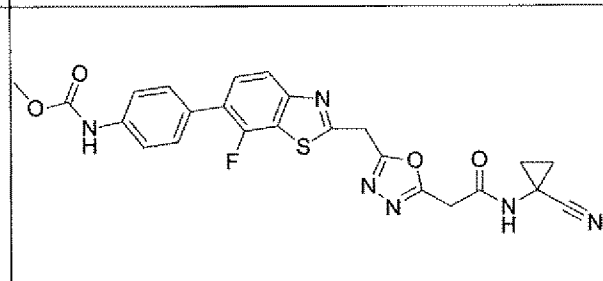
[0221]

[表111]

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

[0222]

[表112]

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

[0223]

[表113]

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

[0224]

[表114]

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

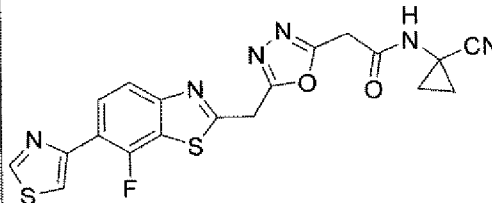
[0225]

[表115]

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

[0226]

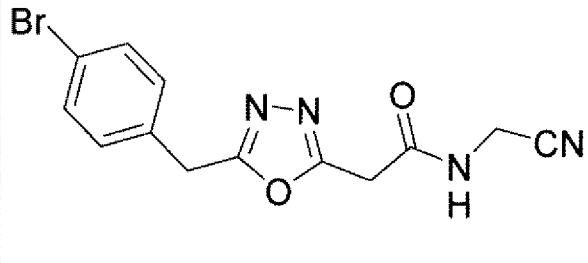
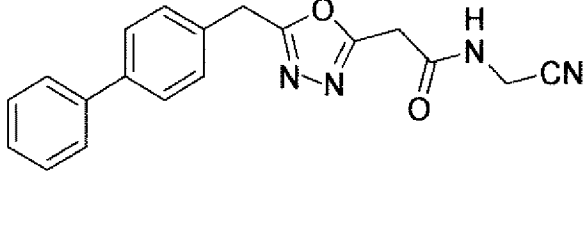
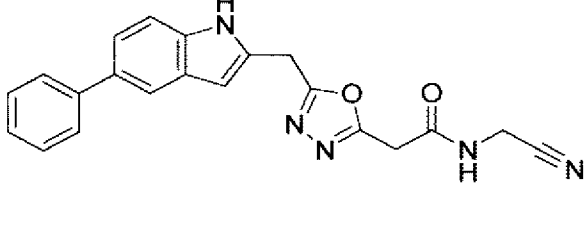
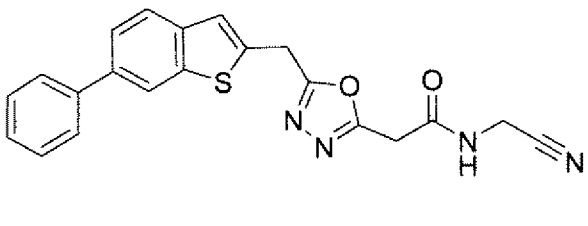
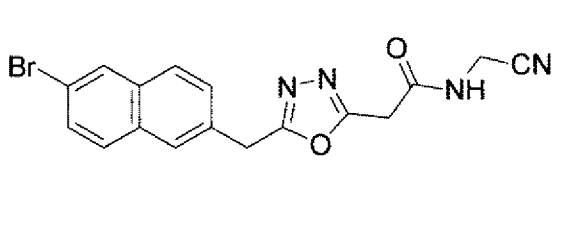
[表116]

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

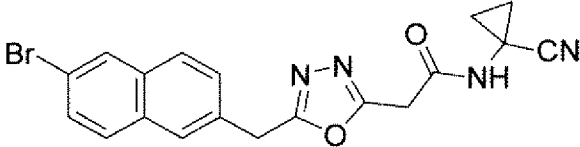
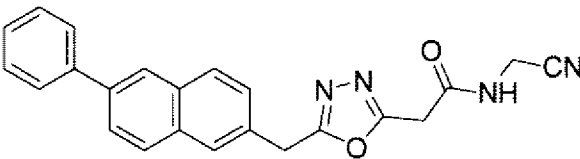
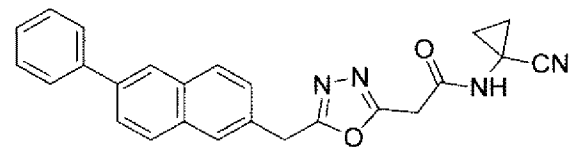
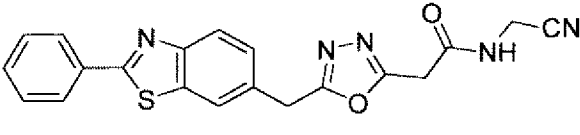
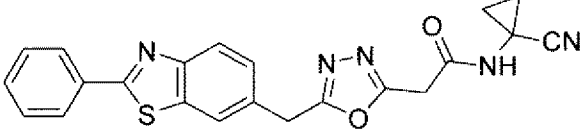
[0227] 以下の化合物についても合成し、Endothelial Lipase (EL) 阻害作用を確認した。なお、以下の化合物は本願記載の一般合成法、実施例および参考例に記載の方法、または公知の方法等を適宜組合せて用いることで合成することができる。

[0228]

[表117]

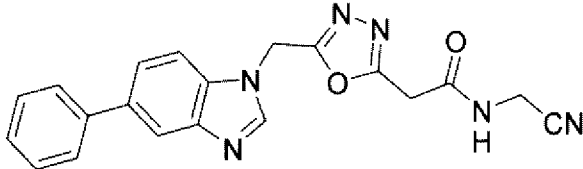
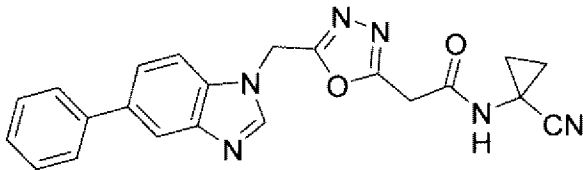
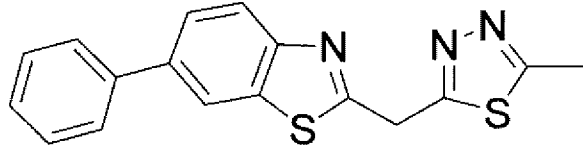
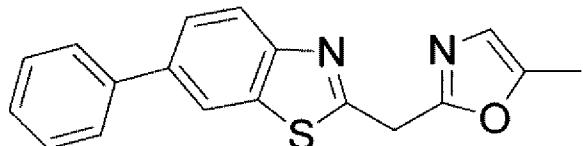
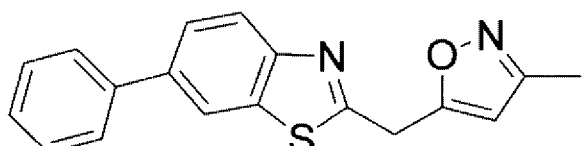
化合物番号	構造式	NMR(δ)
S-49		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.93 (s, 2H), 4.19 (d, J = 3.9Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.28 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1Hz, 2H), 9.00 (br-s, 1H).
S-50		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.93 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.32-7.49 (m, 5H), 7.63-7.66 (m, 4H), 9.00 (br-s, 1H).
S-51		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.95 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.26(m, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.37-7.45(m, 4H), 7.63(d, J = 7.2Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 9.02(t, J = 3.0 Hz, 1H), 11.26(s, 1H).
S-52		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.97 (s, 2H), 4.20 (d, J = 3.0Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.35-7.50(m, 4H), 7.68(dd, J = 6.0, 3.0Hz, 1H), 7.74(d, J=6.0Hz, 2H), 7.88(d, J=6.0Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 9.02(t, J=3.0Hz, 1H)
S-53		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.93 (s, 2H), 4.17 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.51 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.36, 1.77 Hz, 1H), 7.84-7.93 (m, 3H), 8.20 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.98 (t, J = 5.58 Hz, 1H).

[表118]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
S-54		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.11 (dd, $J = 8.36, 5.32$ Hz, 2H), 1.47 (dd, $J = 8.36, 5.32$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.62, 1.52$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 7.84–7.94 (m, 3H), 8.20 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H).
S-55		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.94 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 5.58$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 7.35$ Hz, 1H), 7.45–7.55 (m, 3H), 7.80–7.88 (m, 4H), 7.96–8.01 (m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.99 (t, $J = 5.32$ Hz, 1H).
S-56		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.12 (dd, $J = 8.11, 5.58$ Hz, 2H), 1.47 (dd, $J = 8.11, 5.58$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 7.35$ Hz, 1H), 7.45–7.55 (m, 3H), 7.80–7.89 (m, 4H), 7.96–8.01 (m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H).
S-57		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.94 (s, 2H), 4.18 (d, $J = 5.58$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.36, 1.77$ Hz, 1H), 7.56–7.61 (m, 3H), 8.02–8.12 (m, 4H), 8.99 (t, $J = 5.58$ Hz, 1H).
S-58		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13 (dd, $J = 8.36, 5.32$ Hz, 2H), 1.48 (dd, $J = 8.36, 5.32$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.62, 1.52$ Hz, 1H), 7.57–7.61 (m, 3H), 8.02–8.12 (m, 4H), 9.20 (s, 1H).

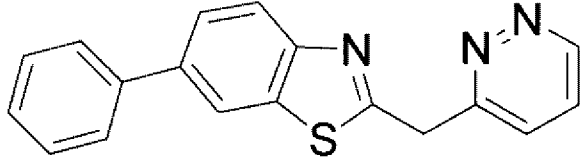
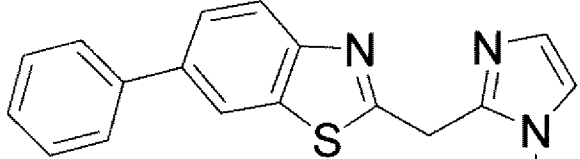
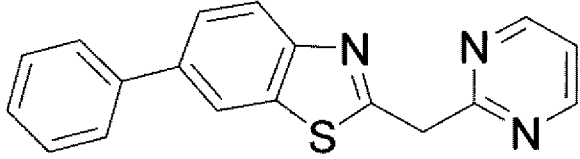
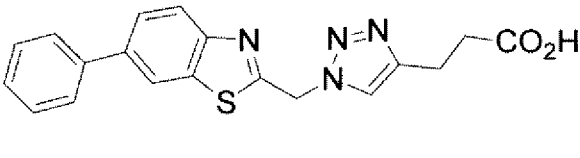
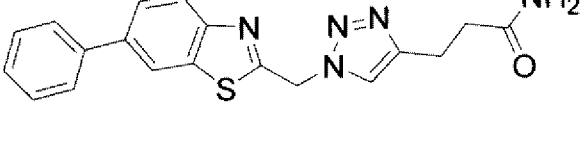
[0230]

[表119]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
S-59		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.96 (s, 2H), 4.18 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.58-7.73 (m, 4H), 7.94 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.00 (t, J = 5.58 Hz, 1H).
S-60		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.10 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 1.47 (dd, J = 8.11, 5.58 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.58-7.72 (m, 4H), 7.94 (d, J = 1.01 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.19 (s, 1H).
S-25		
S-28		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.94 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74-7.80-7.64 (m, 3H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).
S-30		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 2.30(s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.6Hz, 2H).

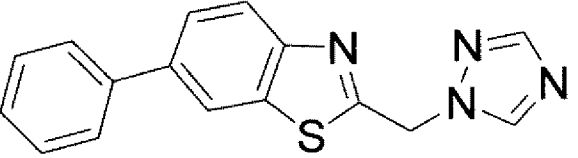
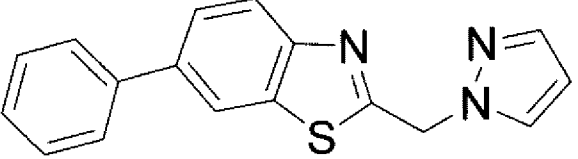
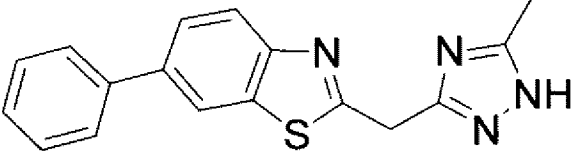
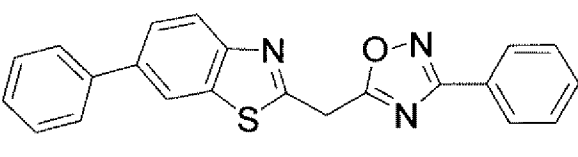
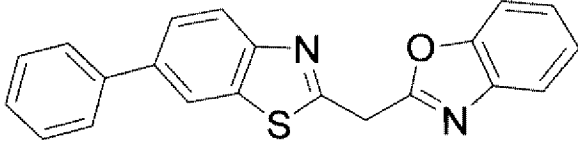
[0231]

[表120]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
S-32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.87 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.44–7.49 (m, 3H), 7.70(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 3H), 7.72 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.05(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 2H), 9.15(s, 1H)
S-34		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.88 (d, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.00–8.03 (m, 2H).
S-36		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.80 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.45–7.52 (m, 3H), 7.73–7.80 (m, 3H), 8.01 (d, $J = 8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 2H).
S-40		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.60 (t, $J = 6.3\text{ Hz}$, 2H), 2.89 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.6, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.06–8.09 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 1.0\text{ Hz}$, 1H)
S-41		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.69 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.08 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 5.28 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.93 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.61–7.64 (m, 3H), 7.75 (dd, $J = 8.6, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 8.04–8.10 (m, 2H).

[0232]

[表121]

化合物 番号	構造式	NMR(δ)
S-42		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.81 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.05–8.10 (m, 3H), 8.34 (s, 1H).
S-43		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.76 (s, 2H), 6.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.9, 7.9$ Hz, 4H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).
S-44		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.04–8.06 (m, 2H).
S-46		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 5.15 (s, 2H), 7.35–7.68 (m, 6H), 7.76 (d, $J = 7.10$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 8.00–8.08 (m, 3H), 8.46 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).
S-47		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 5.01 (s, 2H), 7.37–7.44 (m, 3H), 7.50 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 7.71–7.78 (m, 4H), 7.82 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

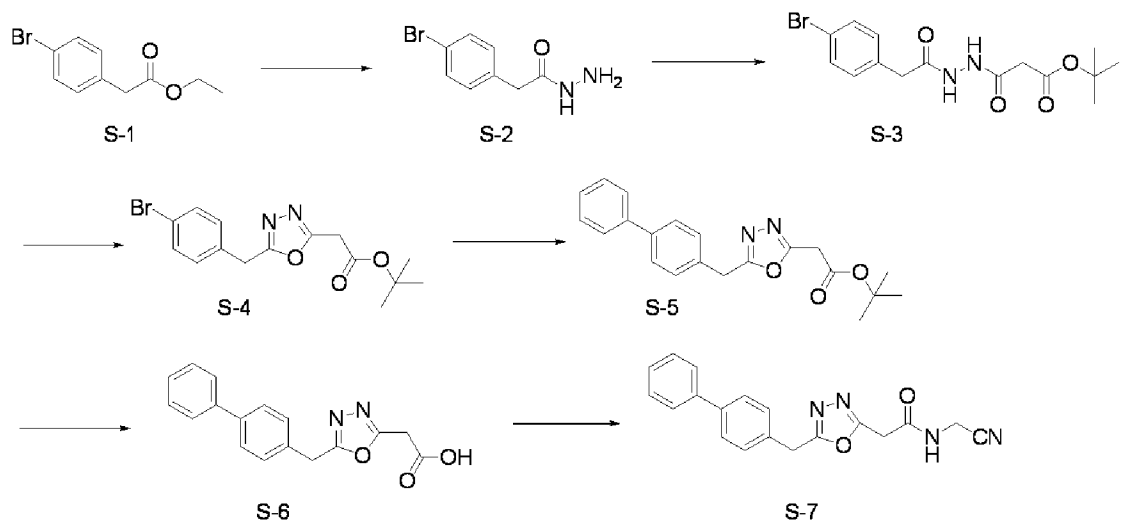
[0233]

[表122]

化合物番号	構造式	NMR(δ)
S-48		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.12 (s, 2H), 7.38–7.55 (m, 5H), 7.71–7.77 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.62, 1.52$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.11$ Hz, 1H), 8.04–8.13 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

(参考例1)

[0234] [化55]



ethyl 2-(4-bromophenyl)acetate (S-1) (2g, 8.23 mmol) のエタノール 20mL 溶液にhydrazine hydrate (0.82g, 16.5 mmol) を加え5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し析出した結晶をろ取し化合物 (S-2) (1.2g, 64%) を得た。

化合物 (S-2) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.21 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 2H), 9.21 (br-s, 1H)

窒素気流下、化合物 (S-2) (1.2g, 5.24mmol) の無水ジメチルホルムアミド溶液10mlに3-tert-butoxy-3-oxopropanoic acid (1 g, 6.29 mmol)、WSCl HCl (1.31 g, 6.81 mmol)、HOBT (0.21 g, 1.57 mmol) を室温で順次加えて1

4時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。残渣に酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒を加え、析出した不溶物をろ取り化合物(S-3)(1.68g, 86%)を得た。

化合物(S-3) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 1.40 (s, 9H), 3.17 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4Hz, 2H), 10.19 (b r-s, 2H)

化合物(S-3)(1g, 2.69 mmol)の無水ジメトキシエタン10mL溶液に、Burgess reagent (963 mg, 4.0 mmol)を加え、90°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物(S-4)(671 mg, 71%)を得た。

化合物(S-4) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.40 (s, 9H), 3.82 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 7.18 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 2H)

窒素気流下、化合物(S-4)(400 mg, 1.13 mmol)の無水1,4-ジオキサン200mL溶液にTETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0)(41.4 mg, 0.057 mmol)、PHENYLBORONIC ACID(180 mg, 1.47 mmol)、2M炭酸ナトリウム水溶液(850 μ l, 1.7 mmol)を室温に加えマイクロウェーブ照射下、120°Cで15分間反応した。反応液に1M塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物(S-5)(302 mg, 76%)を得た。

化合物(S-5) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.40 (s, 9H), 3.85 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 7.35-7.48 (m, 5H), 7.57 (d, J = 7.8Hz, 4H)

化合物(S-5)(290 mg, 0.83 mmol)のジクロロメタン1.5mL溶液に、トリフルオロ酢酸1mlを加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し析出した結晶をヘキサンで洗浄し化合物(S-6)(173 mg, 71%)を得た。

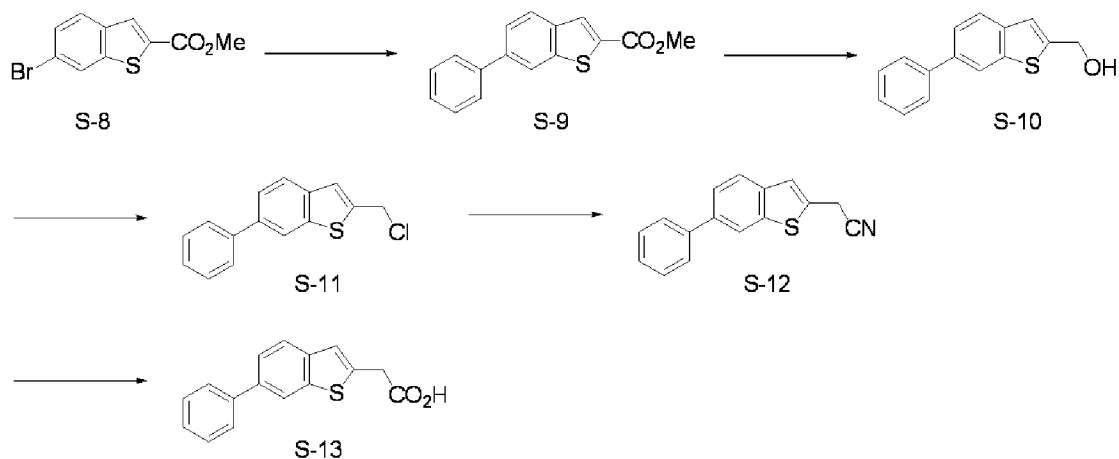
化合物 (S-6) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.03 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.35-7.49 (m, 5H), 7.65 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 4H)

窒素気流下、化合物 (S-6) (70 mg, 0.24mmol) のジメチルホルムアミド溶液 3ml に 2-aminoacetonitrile hydrochloride (33 mg, 0.36 mmol)、WSCD HCl (59.3 mg, 0.31 mmol)、HOBt (6.4 mg, 0.048 mmol)、Et₃N (0.1 mL, 0.71 mmol) を順次加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1N 塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-7) (58 mg, 73%) を得た。

化合物 (S-7) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.94 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.35-7.49 (m, 5H), 7.65 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 4H), 9.00 (br-s, 1H)

(参考例 2)

[0235] [化56]



窒素気流下、化合物 (S-8) (24 g, 88 mmol) の無水 1,4-ジオキサン 150 mL 溶液に TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (5.1 g, 4.4 mmol)、PHENYLBORONIC ACID (16.1 g, 132 mmol)、リン酸カリウム (37.4 g, 176 mmol) を加え 80°C で 12 時間還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-9) (18

.8g, 79%)を得た。

化合物 (S-9) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.91 (s, 3H), 7.42 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 8.11 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H)

窒素気流下、Lithium Aluminum Hydride (2.33 g, 61.5 mmol)の無水テトラヒドロフラン60ml溶液に氷冷下で化合物 (S-9) (13.8g, 51.2mmol)の無水テトラヒドロフラン70ml溶液を加えた。5°Cで1時間攪拌後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-10) (14.5g, quant)を得た。

化合物 (S-10) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.76 (dd, $J = 5.58, 1.01\text{Hz}$, 2H), 5.67 (t, $J = 5.83\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 7.35\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.60, 7.35\text{Hz}$, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.11, 1.52\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J = 8.11\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 1.52\text{Hz}$, 1H).

窒素気流下、化合物 (S-10) (10.5 g, 43.7 mmol)の無水トルエン100ml溶液にチオニルクロライド (3.83ml, 52.4mmol)を加え、55°Cで24時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にクロロホルムを加え析出した結晶化をろ取り化合物 (S-11) (14.5g, quant)を得た。

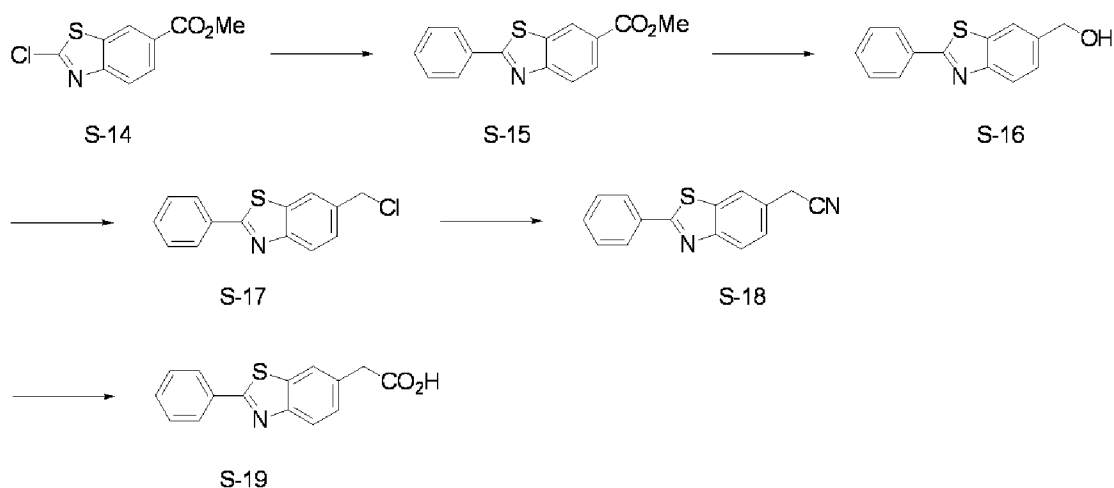
化合物 (S-11) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.17 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 7.35\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.68-7.78 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 8.62\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 1.01\text{Hz}$, 1H).

化合物 (S-11) (5 g, 19.32 mmol)の無水ジメチルホルムアミド溶液(50ml)にシアン化カリウム (1.887 g, 29.0 mmol)を加え80°Cで4時間攪拌した。反応液に10%重曹水および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-12) (3.4g, 71%)を得た。

化合物 (S-12) (2 g, 8.02 mmol) の酢酸15ml溶液に濃塩酸(15 ml, 494 mmol)を加え90°Cで6時間攪拌した。不溶物をろ取り、母液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し化合物 (S-13) (2.3g, quant)を得た。

(参考例3)

[0236] [化57]



窒素気流下、methyl 2-chlorobenzo[d]thiazole-6-carboxylate (S-14) (1.4 g, 6.15 mmol) の無水1,4-ジオキサン15mL溶液にTETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (0.497 g, 0.430 mmol)、PHENYLBORONIC ACID (900 mg, 7.38 mmol)、リン酸カリウム (3.92g, 18.5 mmol)を室温で加えマイクロウェーブ照射下、120°Cで30分間反応した。反応液をろ過したのち溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-15) (1.6g, 48%)を得た。

化合物 (S-15) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.92 (s, 3H), 7.59–7.64 (m, 3H), 8.09–8.16 (m, 4H), 8.83 (s, 1H)

窒素気流下、Lithium Aluminum Hydride (0.264 g, 6.95 mmol) の無水テトラヒドロフラン10ml溶液に化合物 (S-15) (1.56 g, 5.79 mmol) の無水テトラヒドロフラン25ml溶液を加えた。2°Cで2時間攪拌後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて

精製し化合物 (S-16) (1.29g, 92%) を得た。

化合物 (S-16) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.89 (t, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 4.84 (d, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 7.46–7.50 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 8.03–8.11 (m, 3H)

窒素気流下、化合物 (S-16) (10.5 g, 43.7 mmol) の無水1,4-ジオキサン15ml 溶液にZINC CHLORIDE (210mg, 0.16 mmol) およびチオニルクロライド (0.76 ml, 10.4 mmol) を加え、40°Cで10分間攪拌した。反応液を一部減圧留去し、残渣に重曹水を加えジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶をろ取り化合物 (S-17) (1.25g, 93%) を得た。

化合物 (S-17) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.94 (s, 2H), 7.57–7.64 (m, 4H), 8.06–8.13 (m, 3H), 8.24 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H)

化合物 (S-17) (1.2 g, 4.62 mmol) のアセトニトリル溶液(20ml) にシアン化ナトリウム(0.294 g, 6.01 mmol) および水(2ml) を加え4時間加熱還流した。反応液を一部留去し水を加えて攪拌後、析出した結晶をろ取り化合物 (S-18) (1.15g, 99%) を得た。

化合物 (S-18) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.22 (s, 2H), 7.50–7.62 (m, 4H), 8.05–8.18 (m, 4H).

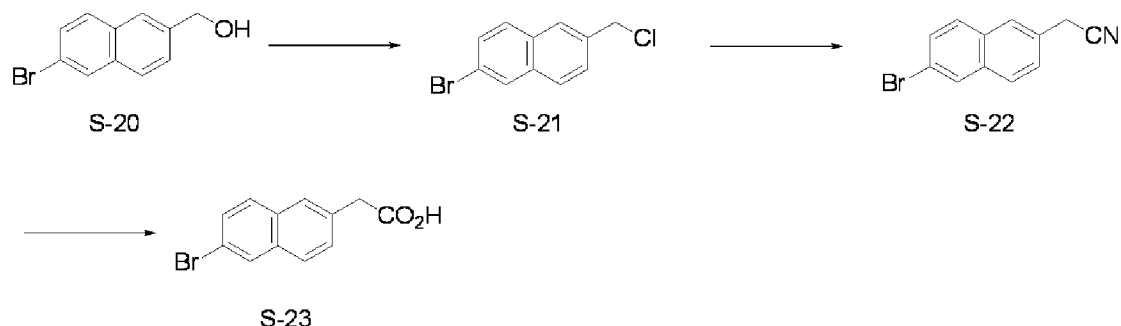
化合物 (S-18) (1.07g, 4.27 mmol) の酢酸10ml 溶液に濃硫酸(4.75 ml, 85 mmol) を加え6時間加熱還流した。反応終了を確認した後、反応液に水50ml を加え30分攪拌した。析出した結晶をろ取り化合物 (S-19) (1.03g, 89%) を得た。

化合物 (S-19) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.80 (s, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.36$, 1.77 Hz, 1H), 7.49–7.51 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 1.01$ Hz, 1H), 8.01–8.10 (m, 3H).

(参考例4)

[0237]

[化58]



(6-bromonaphthalen-2-yl)methanol (S-20) (3.2 g, 13.50 mmol)を1,4-ジオキサン(30ml)に加え40°Cで加温溶解した。同温で塩化亜鉛(0.055 g, 0.405 mmol)と塩化チオニル(1.970 ml, 27.0 mmol)を加え10分間攪拌した。反応液を一部減圧留去し10%重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し化合物(S-21) (3.39g, 98%)を白色結晶として得た。

化合物(S-21) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.73 (s, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.68-7.81 (m, 3H), 8.00 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

化合物(S-21) (3.35 g, 13.11 mmol)のアセトニトリル40ml溶液にシアン化ナトリウム(850 mg, 17.34 mmol)と水4mlを加えて5時間加熱還流した。反応液に10%重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物(S-22) (3.1g, 96%)を得た。

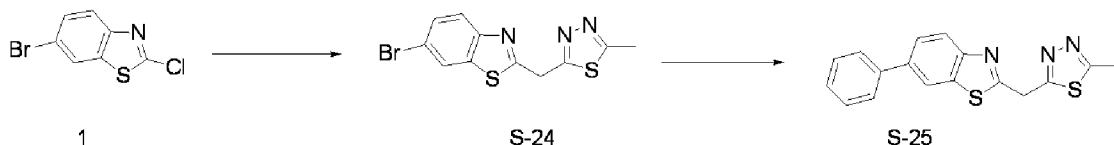
化合物(S-22) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (s, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.62$, 1.52 Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.87$, 1.77 Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

化合物(S-22) (3 g, 12.19 mmol)の酢酸(30ml)と水(15ml)の混合溶液に濃硫酸(13.54 ml, 244 mmol)を加えて3時間加熱還流した。反応液を室温に戻し水を加え攪拌した。析出した結晶をろ取り化合物(S-23) (3.2g, 99%)を得た。

化合物 (S-23) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.75 (s, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.36, 1.77$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 7.80–7.88 (m, 3H), 8.18 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H), 12.41 (brs, 1H).

(参考例5)

[0238] [化59]



窒素気流下、2,5-dimethyl-1,3,4-thiadiazole (459 mg, 4.02 mmol) の無水テトラヒドロフラン20mL溶液に、ソジウムヘキサメチルジシラジド (2.17 mL, 4.12 mmol) を -60°C で加え1.5時間攪拌した。6-bromo-2-chlorobenzothiazole 1 (500 mg, 2.01 mmol) の無水テトラヒドロフラン20mL溶液を -60°C で滴下し、そのまま2h攪拌した。反応を室温に戻し1N塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-24) (656mg, 64%) を得た。

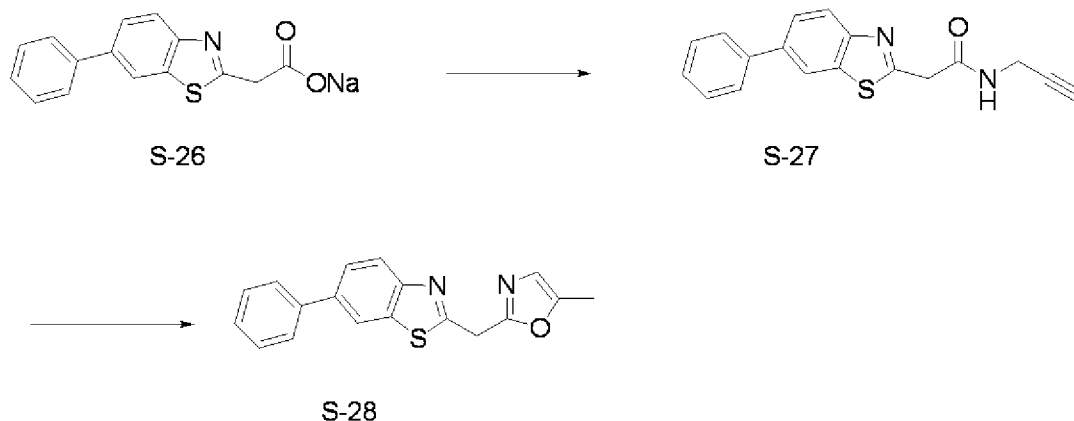
化合物 (S-24) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.77 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H)

化合物 (S-24) (100 mg, 0.307 mmol) の1,4-ジオキサン1.2mL溶液にPHENYLBORONIC ACID (44.8 mg, 0.37mmol)、TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (35.4 mg, 0.031 mmol)、 NaHCO_3 (64.4 mg, 0.77 mmol) を加えマイクロウェーブを 140°C で10分間照射した。反応液を水および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-25) (52mg, 53%) を黄色固体として得た。

(参考例6)

[0239]

[化60]



窒素気流下、化合物（S-26）（250 mg, 0.86 mmol）の無水ジメチルホルムアミド溶液2.5mlにピリジン（0.35ml, 4.29mmol）、prop-2-yn-1-amine（95 mg, 1.72 mmol）、HATU（489 mg, 1.29 mmol）を室温で順次加えて2時間攪拌した。反応液に0.1N塩酸および酢酸エチルを加え抽出後、有機層を10%重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物（S-27）（189mg, 72%）を黄色固体として得た。

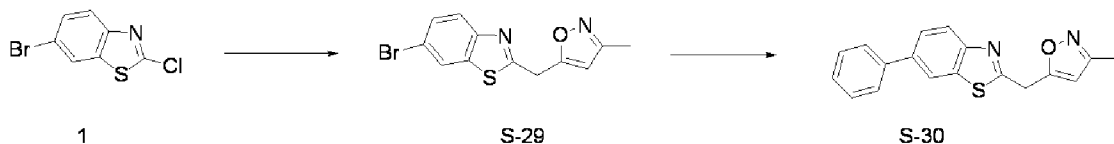
化合物（S-27）；¹H-NMR（DMSO-d₆） δ ：2.31（s, 3H），4.60（s, 2H），6.73（s, 1H），7.37（t, J = 7.1 Hz, 1H），7.47（t, J = 7.5 Hz, 2H），7.63（t, J = 7.6 Hz, 2H），7.70（d, J = 8.0 Hz, 1H），8.04–8.08（m, 2H）。

化合物（S-27）（50 mg, 0.163 mmol）の無水アセトニトリル2mL溶液に、gold(III) chloride（4.95 mg, 0.016 mmol）を加え70°Cで3時間攪拌した。反応液を室温に戻し0.1N塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物（S-28）（17 mg, 34%）を得た。

化合物（S-28）；¹H-NMR（DMSO-d₆） δ ：3.94（m, 2H），4.09（s, 2H），7.39（t, J = 7.1 Hz, 1H），7.49（t, J = 8.4 Hz, 2H），7.74–7.80–7.64（m, 3H），8.01（d, J = 8.4 Hz, 1H），8.38（s, 1H），8.82（s, 1H）。

（参考例7）

[0240] [化61]



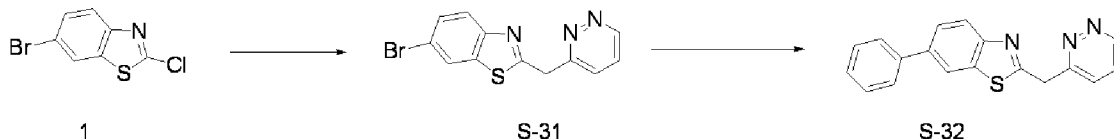
窒素気流下、3,5-dimethylisoxazole (234 mg, 2.41 mmol)の無水THF10mL溶液に、LHMDS (3.02 mL, 3.02 mmol)を -60°C で加え30分攪拌した。6-bromo-2-chlorobenzo[d]thiazole 1 (300 mg, 1.21mmol)の無水テトラヒドロフラン10mL溶液を -60°C で滴下後、氷冷下で4時間攪拌した。1N 塩酸及び酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して化合物 (S-29) (232 mg, 62.2 %)を黄色固体として得た。化合物 (S-29) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H)

化合物 (S-29) (220 mg, 0.72 mmol)の1,4-dioxane 2mL溶液にPHENYLBORONIC ACID (108 mg, 0.89mmol)、TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE) PALLADIUM(0) (82 mg, 0.071 mmol)、 Na_2CO_3 (189 mg, 1.78 mmol)を加えマイクロウェーブ照射下、 120°C で15分間反応した。反応液に0.1N塩酸および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-30) (70 mg, 32 %)を黄色油状物として得た。

化合物 (S-30) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H).

(参考例8)

[0241] [化62]



窒素気流下で3-methylpyridazine (379 mg, 4.02 mmol)の無水テトラヒドロフラン20mL溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド (4.12 mL, 4.12 mmol)を-60°Cで加え50分攪拌した。氷冷下で6-bromo-2-chlorobenzo[d]thiazole 1 (500 mg, 2.01mmol)の無水テトラヒドロフラン20mL溶液を滴下し2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-3 1) (98 mg, 16 %)を黄色固体として得た。

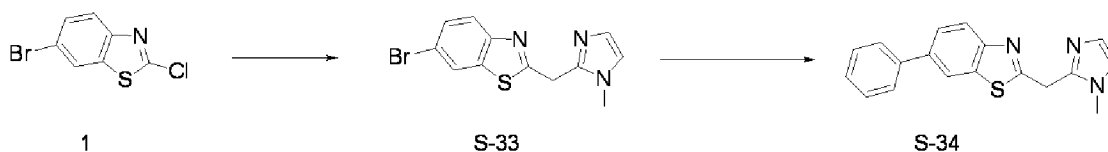
化合物 (S-3 1) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.99 (s, 1H)

化合物 (S-3 1) (94 mg, 0.31 mmol)の1,4-ジオキサン1.2mL溶液にPHENYLBORONIC ACID (44.9 mg, 0.368 mmol)、TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (35.5 mg, 0.031 mmol)、NaHCO₃ (64.4 mg, 0.77 mmol)を加えマイクロウェーブ照射下、140°Cで10分間反応した。反応液を水および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-3 2) (47mg, 51%)を黄色固体として得た。

化合物 (S-3 2) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.87 (s, 2H), 7.38 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.70(d, J = 2.0Hz, 3H), 7.72 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.05(d, J = 2.0Hz, 2H), 9.15(s, 1H)

(参考例 9)

[0242] [化63]



窒素気流下で1,2-dimethyl-1H-imidazole (387 mg, 4.02 mmol)の無水テトラヒドロフラン20 mL溶液にn-ブチルリチウム (2.58 mL, 4.12 mmol)を-60

°Cで加え50分間攪拌した。次に6-bromo-2-chlorobenzo[d]thiazole 1 (500 mg, 2.012 mmol) の無水テトラヒドロフラン20mL溶液を加え、-55°Cで30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-33) (469 mg, 76 %) を黄色固体として得た。

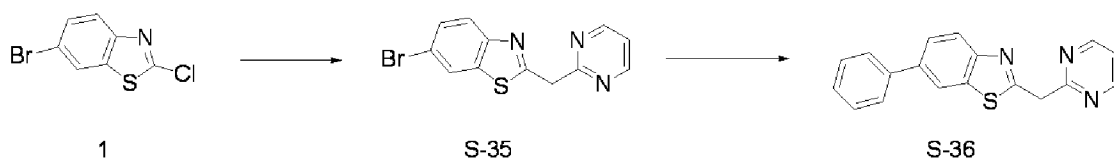
化合物 (S-33) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.64 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).

化合物 (S-33) (100 mg, 0.32 mmol) の1,4-ジオキサン1.2mL溶液にPHENYL BORONIC ACID (47.5 mg, 0.389 mmol)、TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (37.5 mg, 0.032 mmol)、NaHCO₃ (68.1 mg, 0.81 mmol)を加えマイクロウェーブ照射下、140°Cで10分間反応した。反応液を水および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-34) (49mg, 49%) を黄色固体として得た。

化合物 (S-34) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.66 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H).

(参考例 10)

[0243] [化64]



窒素気流下、6-bromo-2-chlorobenzo[d]thiazole 1 (500 mg, 2.012 mmol) と2-methylpyrimidine (379 mg, 4.02 mmol) の無水テトラヒドロフラン20mL溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド(4.12 mL, 4.12 mmol) を-60°Cで加

え1時間攪拌、続いて氷冷下で1時間攪拌した。6-bromo-2-chlorobenzo[d]thiazole 1 (500 mg, 2.01mmol)の無水テトラヒドロフラン20mL溶液を滴下し2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-35) (183 mg, 30%)を黄色固体として得た。

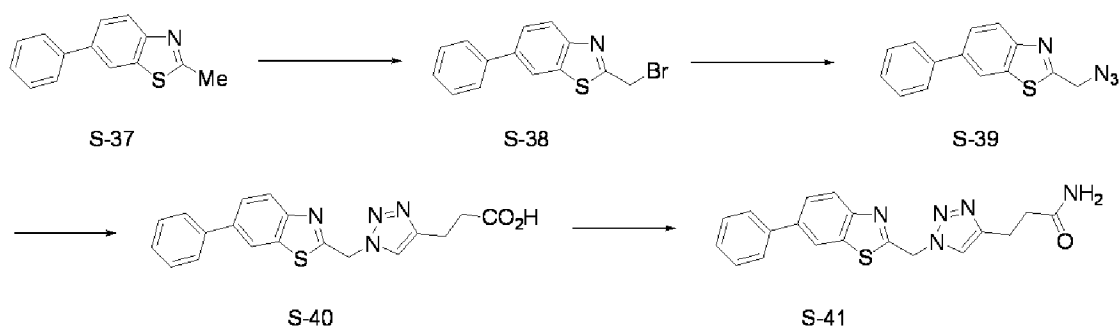
化合物 (S-35) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.82 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H)

化合物 (S-35) (100 mg, 0.33 mmol)の1,4-ジオキサン1.2mL溶液にPHENYL BORONIC ACID (47.8 mg, 0.392 mmol)、TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (47.8 mg, 0.039 mmol)、重曹 (68.3 mg, 0.82 mmol)を加えマイクロウェーブ照射下、140°Cで20分間反応した。反応液を水および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-36) (45mg, 45%)を黄色固体として得た。

化合物 (S-36) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 4.80 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.45–7.52 (m, 3H), 7.73–7.80 (m, 3H), 8.01 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H).

(参考例 11)

[0244] [化65]



窒素気流下、化合物 (S-37) (2.33 g, 10.34 mmol)の4塩化炭素31ml溶液にNBS(2209 mg, 12.41 mmol)とAIBN (67.9 mg, 0.414 mmol)を加え7時間加熱

還流した。反応液に水およびジクロロメタンを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-38) (432mg, 14%) を黄色固体として得た。

化合物 (S-38) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.83 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H)

窒素気流下、化合物 (S-38) (186 mg, 0.611 mmol) の無水N-メチルピロリドン3ml溶液にTBAB(19.71 mg, 0.061 mmol)とソジウムアジド(79 mg, 1.223 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-39) (158mg, 97%) を黄色固体として得た。

化合物 (S-39) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.81 (s, 2H), 7.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H)

化合物 (S-39) (83 mg, 0.312 mmol) をt-ブタノール 3 ml、水3 mlにけん濁させたところへpent-4-ynoic acid (30.6 mg, 0.312 mmol)、sodium (R)-2-((S)-1,2-dihydroxyethyl)-4-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-olate (18.52 mg, 0.093 mmol)および copper(II) sulfate pentahydrate (11.67 mg, 0.047 mmol) を室温で加え15時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた結晶を酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒で洗浄し化合物 (S-40) (84mg, 74%) を得た。

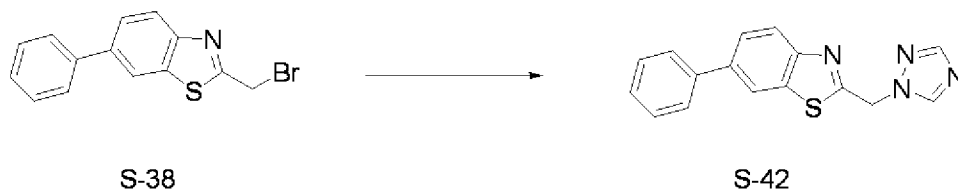
化合物 (S-40) ; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 2H), 8.41 (d, J = 1.0 Hz, 1H)

窒素気流下、化合物 (S-40) (53 mg, 0.145 mmol) の無水テトラヒドロフラン2ml溶液にCDI (35.4 mg, 0.218 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。続いて反応液にアンモニア水を加えたのち1時間攪拌した。反応液に水を加え析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し化合物 (S-41) (48mg, 91%) を黄色固体として得た。

化合物 (S-41) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.69 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.28 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.93 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.61–7.64 (m, 3H), 7.75 (dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.04–8.10 (m, 2H).

(参考例 12)

[0245] [化66]



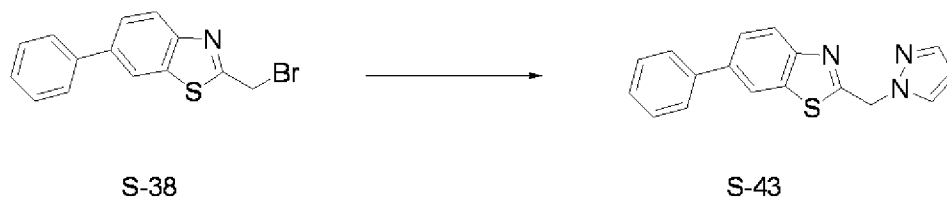
窒素気流下、1H-1,2,4-triazole (17.48 mg, 0.253 mmol) の無水ジメチルホルムアミド1ml溶液にソジウムヒドライド (8.68 mg, 0.217 mmol) を加え室温で40分攪拌した。室温で化合物 (S-38) (55 mg, 0.181 mmol) を加えてそのまま1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-42) (20mg, 38%) を得た。

化合物 (S-42) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 5.81 (s, 2H), 7.39 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.05–8.10 (m, 3H), 8.34 (s, 1H).

(参考例 13)

[0246]

[化67]

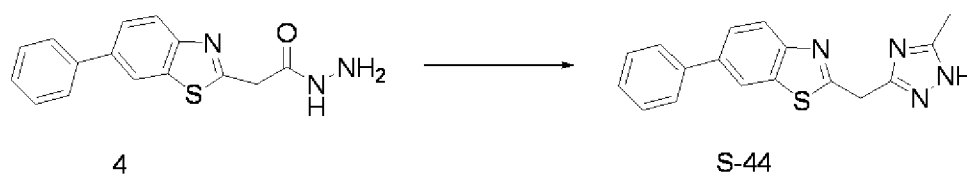


窒素気流下、1H-pyrazole (17.23 mg, 0.253 mmol)の無水ジメチルホルムアミド1ml溶液にソジウムヒドライド (8.68 mg, 0.217 mmol)を加え室温で40分攪拌した。続いて室温で化合物 (S-38) (55 mg, 0.181 mmol)を加えてそのまま1時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-43) (14mg, 27%)を得た。

化合物 (S-43) ; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.76 (s, 2H), 6.37 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 8.9, 7.9 Hz, 4H), 7.71 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

(参考例14)

[0247] [化68]

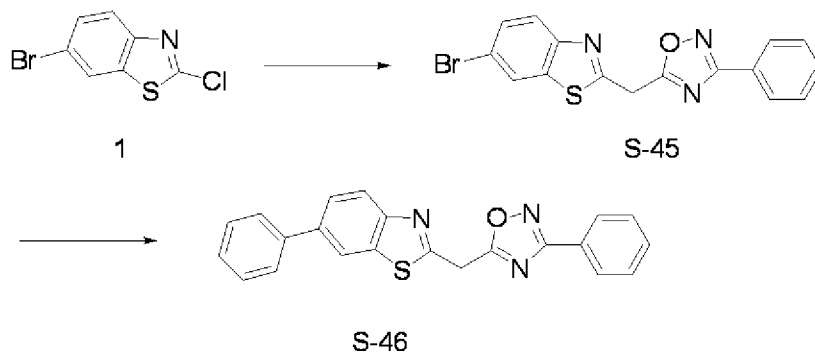


2-(6-phenylbenzo[d]thiazol-2-yl)acetohydrazide 4 (50 mg, 0.176 mmol)の2-プロパノール2mL溶液にethyl acetimidate hydrochloride (32.7 mg, 0.265 mmol)、トリエチルアミン (0.978 mL, 7.06 mmol)を室温に加えマイクロウェーブ照射下、120°Cで30分間反応した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-44) (28mg, 52%)を得た。

化合物 (S-44) ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.04–8.06 (m, 2H).

(参考例 15)

[0248] [化69]



窒素気流下、5-methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazole (160 mg, 0.999 mmol) の無水テトラヒドロフラン2mL溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド(1M, トルエン溶液) (2.2 mL, 2.2 mmol) を -60°C で加え30分攪拌した。6-bromo-2-chlorobenzothiazole 1 (298 mg, 1.199 mmol) の無水テトラヒドロフラン3mL溶液を滴下し -10°C で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-45) (227mg, 61%) を得た。

化合物 (S-45) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.13 (s, 2H), 7.55–7.62 (m, 3H), 7.68 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.86, 1.77$ Hz, 2H), 8.44 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

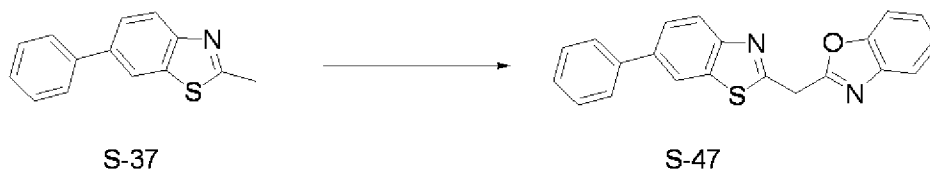
化合物 (S-45) (150 mg, 0.403 mmol) の1,4-ジオキサン1.5mL溶液にPHENYLBORONIC ACID (54.0 mg, 0.443 mmol)、TETRAKIS(TRIPHENYLPHOSPHINE)PALLADIUM(0) (32.6 mg, 0.028 mmol)、3N炭酸カリウム水溶液(0.40 mL, 1.21 mmol)を加えマイクロウェーブ照射下、 120°C で25分間反応した。反応液を水および酢酸エチルを加えて抽出後、有機層を10%重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-46) (31mg, 21%) を黄色固体として得た。

化合物 (S-46) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.15 (s, 2H), 7.35–7.68 (m, 6H), 7.76 (d, $J = 7.10$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 8.00–8.08 (m, 3H), 8.46 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

(参考例 16)

[0249] [化70]

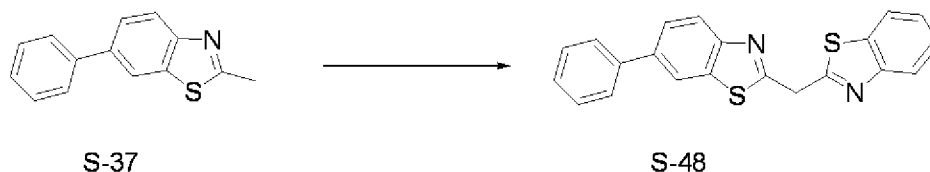


窒素気流下、2-methyl-6-phenylbenzo[d]thiazole (S-37) (200 mg, 0.888 mmol) の無水テトラヒドロフラン2mL溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド(1M, トルエン溶液) (1.953 ml, 1.953 mmol) を -60°C で加え30分攪拌した。2-chlorobenzo[d]oxazole (0.114 ml, 0.976 mmol) を加え -10°C で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物 (S-47) (170 mg, 56%) を得た。

化合物 (S-47) ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.01 (s, 2H), 7.37–7.44 (m, 3H), 7.50 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 7.71–7.78 (m, 4H), 7.82 (dd, $J = 8.62, 2.03$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

(参考例 17)

[0250] [化71]



窒素気流下、2-methyl-6-phenylbenzo[d]thiazole (S-37) (200 mg, 0.888 mmol) の無水テトラヒドロフラン2mL溶液に、リチウムヘキサメチルジシ

ラジド(1M, トルエン溶液)(1.953 ml, 1.953 mmol)を -60°C で加え30分攪拌した。2-chlorobenzo[d]thiazole (0.121 ml, 0.976 mmol)を加え -10°C で2時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加えて抽出後、抽出液を飽和食塩水にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し化合物(S-48)(200 mg, 63%)を得た。

化合物(S-48); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.12 (s, 2H), 7.38–7.55 (m, 5H), 7.71–7.77 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.62, 1.52$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.11$ Hz, 1H), 8.04–8.13 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H).

[0251] (試験例1)

ヒトEndothelial Lipase(EL) 阻害作用のヒト高密度リポ蛋白(HDL)を用いた評価法

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

37°C で4時間反応後、ELによりHDLから生成される遊離脂肪酸(NEFA)を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を含まない時の酵素活性をコントロール値とし、本発明化合物の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より本発明化合物の50% 阻害濃度(IC50値)を求めた。

[0252] 試験例1の結果を以下に示す。

化合物(I-1-3) : IC50 = 0.026 μM

化合物(I-1-9) : IC50 = 0.26 μM

化合物(I-1-2) : IC50 = 0.12 μM

化合物(I-1-23) : IC50 = 0.073 μM

化合物(I-1-27) : IC50 = 0.085 μM

化合物(I-1-31) : IC50 = 0.083 μM

化合物 (I - 1 - 4 3) : I C 5 0 = 0 . 3 9 μ M
化合物 (I - 1 - 8 2) : I C 5 0 = 0 . 0 5 2 μ M
化合物 (I - 1 - 7) : I C 5 0 = 0 . 0 1 9 μ M
化合物 (I - 1 - 8 5) : I C 5 0 = 0 . 0 0 6 μ M
化合物 (I - 1 - 8 3) : I C 5 0 = 0 . 0 0 5 μ M
化合物 (I - 2 - 1 9 6) : I C 5 0 = 0 . 0 3 6 μ M
化合物 (I - 2 - 1 9 7) : I C 5 0 = 0 . 0 1 2 μ M
化合物 (I - 2 - 1 9 8) : I C 5 0 = 0 . 0 1 5 μ M
化合物 (I - 2 - 2 0 4) : I C 5 0 = 0 . 1 9 μ M
化合物 (I - 2 - 2 1 5) : I C 5 0 = 2 . 5 μ M
化合物 (I - 2 - 2 1 6) : I C 5 0 = 2 3 μ M
化合物 (I - 3 - 1) : I C 5 0 = 0 . 0 1 1 μ M
化合物 (I - 3 - 4) : I C 5 0 = 0 . 0 0 4 μ M
化合物 (I - 3 - 6) : I C 5 0 = 0 . 0 5 2 μ M
化合物 (I - 3 - 1 1) : I C 5 0 = 0 . 0 0 9 μ M
化合物 (I - 3 - 1 2) : I C 5 0 = 0 . 0 7 8 μ M
化合物 (I - 3 - 2 1) : I C 5 0 = 0 . 2 5 μ M
化合物 (I - 3 - 2 3) : I C 5 0 = 0 . 4 μ M
化合物 (I - 3 - 3 0) : I C 5 0 = 0 . 0 4 6 μ M
化合物 (I - 3 - 3 7) : I C 5 0 = 0 . 0 0 2 μ M
化合物 (I - 3 - 4 1) : I C 5 0 = 0 . 0 1 4 μ M
化合物 (I - 3 - 4 8) : I C 5 0 = 0 . 0 0 8 μ M
化合物 (I - 3 - 5 6) : I C 5 0 = 0 . 0 0 4 μ M
化合物 (I - 3 - 9 3) : I C 5 0 = 0 . 0 2 8 μ M
化合物 (I - 3 - 1 1 2) : I C 5 0 = 0 . 0 4 4 μ M
化合物 (I - 3 - 1 4 5) : I C 5 0 = 0 . 0 6 9 μ M
化合物 (I - 3 - 1 4 6) : I C 5 0 = 0 . 0 2 7 μ M
化合物 (I - 3 - 1 6 3) : I C 5 0 = 0 . 0 0 9 μ M

化合物 (A-2) : IC50=0.013 μ M

化合物 (A-5) : IC50=0.008 μ M

化合物 (A-9) : IC50=0.011 μ M

化合物 (A-10) : IC50=0.008 μ M

化合物 (A-13) : IC50=0.022 μ M

化合物 (A-14) : IC50=0.16 μ M

化合物 (A-17) : IC50=0.041 μ M

化合物 (A-19) : IC50=0.11 μ M

化合物 (A-21) : IC50=0.065 μ M

化合物 (A-25) : IC50=0.042 μ M

化合物 (A-29) : IC50=0.014 μ M

[0253] なお、本発明化合物は、試験例1に示すように血管内皮リパーゼを選択的に阻害し、Hepatic Lipase(HL)およびLipoprotein Lipase(LPL)に対して高い選択性を有する。選択性については、以下の試験により調べた。

(試験例2)

ヒトHepatic Lipase(HL) 阻害作用のヒト超低密度リポ蛋白(VLDL)を用いた評価法

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

37°Cで4時間反応後、HLによりVLDLから生成される遊離脂肪酸(NEFA)を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を含まない時の酵素活性をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より阻害剤の50% 阻害濃度(IC50値)を求めた。

(試験例3)

ヒトLipoprotein Lipase(LPL) 阻害作用のヒト超低密度リポ蛋白(VLDL)を用

いた評価法

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

37°Cで4時間反応後、LPLによりHDLから生成される遊離脂肪酸 (NEFA) を市販のアッセイキットで測定し、そのNEFA量を酵素活性指標とした。阻害剤を含まない時の酵素活性をコントロール値とし、阻害剤の各濃度でのコントロール値に対する阻害率を算出、その阻害曲線より阻害剤の50% 阻害濃度 (IC50値) を求めた。

[0254] 試験例 2 及び 3 の結果、本発明化合物が血管内皮リパーゼを選択的に阻害し、Hepatic Lipase (HL) および Lipoprotein Lipase (LPL) に対して高い選択性を有することを確認した。

[0255] 血清HDLコレステロール上昇作用については、以下のように調べることができる。

HDL上昇作用の薬理試験

8~25週齢のC57BL/6Jマウスを一群5~9匹に群分けし、試験化合物 (20~200mg/kg/day) を経口投与した。対照群には媒体の0.5%メチルセルロース水溶液 (10mL/kg) を経口投与した。投与前および投与の24時間後に尾静脈から採血し、コレステストN HDL (第一化学薬品株式会社) を用いて血清HDLコレステロール濃度を測定した。群分けに際して、体重および血清HDLコレステロール値の平均値が各試験群間でほぼ等しくなるように動物を振り分けた。試験化合物の効果は、投与前に対する投与後の変化率 (HDLコレステロール上昇率; % Initial) で表し、対照群と有意差検定した。

[0256] 医薬としての有用性については、以下の試験などで調べた。

[0257] CYP3A4 蛍光MBI 試験

CYP3A4 蛍光MBI 試験は、代謝反応による化合物のCYP3A4阻害の増強を調べる試験であり、酵素に大腸菌発現CYP3A4を用いて、7-

ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン（7-BFC）がCYP3A4酵素により脱ベンジル化し、蛍光を発する代謝物7-ヒドロキシトリフルオロメチルクマリン（HFC）を生成する反応を指標として行った。

[0258] 反応条件は以下のとおり：基質、 $5.6 \mu\text{mol/L}$ 7-BFC；プレ反応時間、0または30分；反応時間、15分；反応温度、 25°C （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）；被検薬物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ （6点）。

[0259] 96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（ $\text{pH} 7.4$ ）中に酵素、被検薬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。（ $E_x = 420 \text{ nm}$ 、 $E_m = 535 \text{ nm}$ ）

[0260] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100%）とし、被検薬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。

[0261] CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種(CYP1A2

、2C9、2C19、2D6、3A4)の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンの0-脱エチル化(CYP1A2)、トルブタミドのメチルー水酸化(CYP2C9)、メフェニトインの4'-水酸化(CYP2C19)、デキストロメトルファンの0脱メチル化(CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化(CYP3A4)を指標とし、それぞれの代謝物生成量が被検化合物によって阻害される程度を評価した。

[0262] 反応条件は以下のとおり：基質、 $0.5 \mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、 $100 \mu\text{mol/L}$ トルブタミド(CYP2C9)、 $50 \mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン(CYP2C19)、 $5 \mu\text{mol/L}$ デキストロメトルファン(CYP2D6)、 $1 \mu\text{mol/L}$ テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、 37°C ；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2mg タンパク質/mL ；被検薬物濃度、1、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ (4点)。

[0263] 96穴プレートに反応溶液として、 50mM HEPES 緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬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、 37°C 、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液を添加することで反応を停止した。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、トルブタミド水酸化体 (CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4'水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロメトルファン(CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

[0264] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、被検薬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。

[0265] F A T 試験

凍結保存しているネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株) $20 \mu\text{L}$ を 10mL 液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No. 2) に接種し 37°C にて10時間、振盪前培養した。TA98株は 9mL の菌液を遠心 ($2000 \times g$ 、10分間) して培養液を除去し、 9mL のMicro F緩衝液(K_2HPO_4 : 3.5g/L 、 KH_2

PO_4 : 1 g/L、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物 : 0.25 g/L、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0.1g/L)に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地(ビオチン : 8 $\mu\text{g/mL}$ 、ヒスチジン : 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、グルコース : 8 mg/mLを含むMicroF緩衝液)に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製した。被験物質DMSO溶液(最高用量50mg/mLから2倍公比で8段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 $\mu\text{g/mL}$ の4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25 $\mu\text{g/mL}$ の2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド DMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40 $\mu\text{g/mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20 $\mu\text{g/mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μL と試験菌液588 μL (代謝活性化条件では試験菌液498 μL とS9 mix 90 μL の混合液)を混和し、37°Cにて90分間、振盪培養した。被験物質を暴露した菌液460 μL を、Indicator培地(ビオチン : 8 $\mu\text{g/mL}$ 、ヒスチジン : 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、グルコース : 8 mg/mL、プロモクレゾールパープル : 37.5 $\mu\text{g/mL}$ を含むMicroF緩衝液)2300 μL に混和し50 μL ずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37°Cにて3日間、静置培養した。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを(-)、陽性のものを(+)として示す。

[0266] 溶解性試験

化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10mM化合物溶液を調製し、化合物溶液6 μL をpH 6.8 人工腸液(0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mLに0.2 mol/L NaOH 試液 118 mL、水を加えて1000 mLとした)594 μL に添加した。25°Cで16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水=1/1にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いてろ液中濃度を測定した。

[0267] 代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、対象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、肝で代謝される程度を評価した。

- [0268] ヒト肝ミクロソーム0.5mg タンパク質/mLを含む0.2 mLの緩衝液 (50mmol/L tris-HCl pH7.4、150mmol/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°C、0分あるいは30分間反応させた (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 μ Lに反応液50 μ Lを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の試験化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の試験化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。なお、加水分解反応はNADPH非存在下で、グルクロン酸抱合反応はNADPHに換えて5mM UDP-グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施する。

[0269] hERG試験

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}) への作用を検討した。

全自動パッチクランプシステム (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持した後、+40mV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} を記録した。発生する電流が安定した後、被検物質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、NaH₂PO₄: 0.3 mmol/L、CaCl₂ · 2H₂O: 1.8 mmol/L、MgCl₂ · 6H₂O: 1 mmol/L、グルコース: 10 mmol/L、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethane sulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸): 10 mmol/L、pH = 7.4) を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。得られた I_{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した。さらに、被検物質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、被検物質の I_{kr} への影響を評価した。

[0270] 粉末溶解度試験

適当な容器に検体を適量入れ、JP-1液（塩化ナトリウム2.0g、塩酸7.0mLに水を加えて1000mLとする）、JP-2液（pH6.8のリン酸塩緩衝液500mLに水500mLを加える）、20mmol/L TCA（タウロコール酸ナトリウム）/JP-2液（TCA 1.08gに水を加え100mLとする）を200 μ Lずつ添加する。試験液添加後に溶解した場合には、適宜原末を追加する。密閉し37°Cで1時間振とうする。濾過し、各濾液100 μ Lにメタノール100 μ 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を用いて定量を行う。

[0271] BA試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

- (1) 使用動物：マウスあるいはラットを使用した。
- (2) 飼育条件：マウス及びラットは、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。（化合物ごとに投与量は変更有）
経口投与 1～30mg/kg（n=2～3）
静脈内投与 0.5～10mg/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、血漿中薬物濃度をLC/MS/MSを用いて測定した。
- (7) 統計解析：血漿中濃度推移について、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

C) を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCからバイオアベイラビリティ(BA)を算出した。

[0272] (製剤例1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

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

[0273] (製剤例2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 <u>(mg/錠剤)</u>
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	<u>5</u>
合計	665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

[0274] (製剤例3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	<u>重量</u>
活性成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	<u>74.00</u>
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に

加え、 -30°C に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

[0275] (製剤例 4)

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60 mg
デンプン	45 mg
微結晶性セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン (水中 10% 溶液)	4 mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	<u>1 mg</u>
合計	150 mg

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

[0276] (製剤例 5)

活性成分 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

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

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

[0277] (製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

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

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

[0278] (製剤例7)

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

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

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

[0279] (製剤例8)

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。
。

産業上の利用可能性

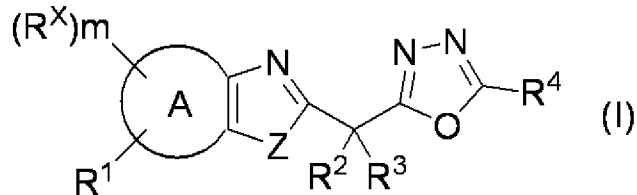
[0280] 以上の試験例から明らかなように、本発明に係る化合物は血管内皮リパーゼ阻害作用を示す。従って、本発明に係る化合物は、脂質代謝異常症治療薬、高脂血症治療薬および動脈硬化症治療薬として非常に有用である。

請求の範囲

[請求項1]

式 (I) :

[化1]



(式中、

環Aは芳香族炭素環または芳香族複素環であり、

Zは $-NR^5-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり、

R^5 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R^1 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換

のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

R^2 と R^3 は一緒になってオキソを形成してもよく、

R^4 は式： $-(CR^6R^7)_n-R^8$

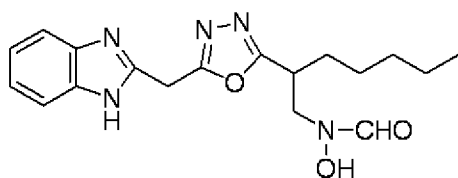
(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 n は0~3の整数であり、 R^8 はカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル(但し、 n が0である場合を除く。)、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである。)
で示される基であり、

R^x はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の

ヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 m は0～3の整数である。

但し、 Z が $-NR^5-$ であり、 n が0であり、かつ R^8 が置換もしくは非置換のアミノである化合物、及び以下に示される化合物：

[化2]



を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2] Z が $-O-$ または $-S-$ である、請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項3] Z が $-S-$ である、請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項4] 環Aが芳香族炭素環である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化

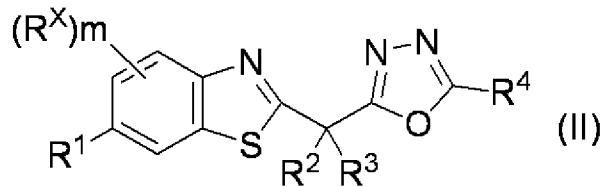
合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項5] 環Aがベンゼン環である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項6] 式(I)で示される化合物が、

式(II)：

[化3]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^x および m は請求項1と同意義)で示される化合物である、請求項1に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項7] R^1 が水素、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシルまたは置換もしくは非置換のアミノである、請求項1～6の

いずれか 1 項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項8] R¹が水素、ハロゲン、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニルまたは置換もしくは非置換のアミノである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項9] R¹が置換もしくは非置換のアリールである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項10] R⁸がカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノまたは置換もしくは非置換のカルバモイルオキシである、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項11] R⁸がカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノである、請求項 10 記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項12] R⁸が置換もしくは非置換のカルバモイルである、請求項 11 記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項13] R⁸が式： $-(C=O)-NR^9-(CR^{10}R^{11})-R^{12}$ （式中、R⁹は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のア

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

R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^{10} と R^{11} は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、

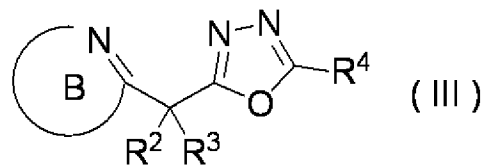
R^{12} はシアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルである。)で示される基である、請求項12記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項14] n が1である、請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項15] R^2 および R^3 が水素である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項16] 式 (I I I) :

[化4]



(式中、

環Bは置換もしくは非置換の含窒素複素環であり、

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、

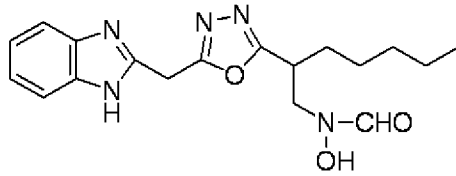
 R^2 と R^3 は一緒になってオキソを形成してもよく、 R^4 は式： $-(CR^6R^7)_n-R^8$

(式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシであり、 R^6 と R^7 は隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 n は0~3の整数であり、 R^8 はカルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル(但し、 n が0である場合を除く。)、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイルオキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシである。)

)で示される基である。

但し、環Bが置換もしくは非置換のベンズイミダゾールであり、 n が0であり、かつ R^8 が置換もしくは非置換のアミノである化合物、及び以下に示される化合物：

[化5]

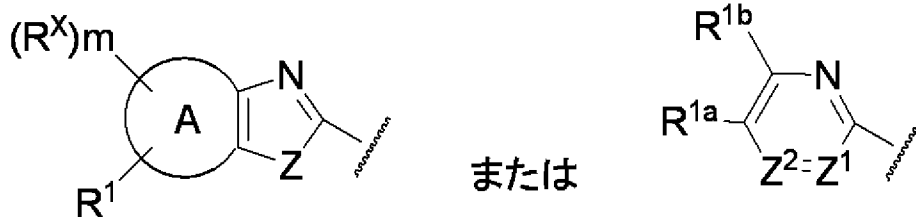


を除く。)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項17]

環Bが式：

[化6]



(式中、

環Aは芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香族複素環であり、

Zは $-NR^5-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり、

R^5 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R^1 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置

換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 R^* はハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、

置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 m は0～3の整数であり、

R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアリールチオ、置換もしくは非置換のヘテロアリールチオ、置換もしくは非置換のシクロアルキルチオ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルチオ、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルチオ、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のヘテロサイクリルスルホニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のカルバモイルまたは置換もしくは非置換のアミノであり、 R^{1a} と R^{1b} は隣接する炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の環を形成していてもよく、 Z^1 は $=CR^1-$ または $=N-$ であり、 Z^2 は $-CR^1=$ または $-N=$ である。)で示される基である、請求項16記載の化合物、その製薬

上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項18] R^{1a} と R^{1b} が隣接する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の環を形成する、請求項17記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項19] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[請求項20] 請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する血管内皮リパーゼ阻害活性を有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D413/06, A61K31/4245, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D417/06, C07D417/14, C07D513/04		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2011 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2011 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2011		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2008/084303 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.), 17 July 2008 (17.07.2008), claims; example 62 & JP 2010-513457 A & EP 2125806 A1 & KR 10-2009-0091356 A & CN 101600715 A	16-20 1-15
X A	WO 2008/156726 A1 (MERCK & CO., INC.), 24 December 2008 (24.12.2008), claims; example 528 & JP 2010-530420 A & US 2010/0256097 A1 & EP 2166846 A1	16, 17, 19, 20 1-15, 18
X A	WO 2007/105753 A1 (Astellas Pharma Inc.), 20 September 2007 (20.09.2007), claims; table 18 Rf21, 142, 143, 144, 145 & US 2009/0082367 A1 & EP 1995243 A1 & KR 10-2008-0112299 A & CN 101400660 A	16, 17, 19, 20 1-15, 18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 16 March, 2011 (16.03.11)		Date of mailing of the international search report 29 March, 2011 (29.03.11)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072440

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2006/078577 A1 (MERCK & CO., INC.), 27 July 2006 (27.07.2006), claims; example 19 & JP 2008-526999 A & EP 1841426 A1 & CN 101106989 A	16,19,20 1-15,17,18
X A	WO 2004/056823 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 08 July 2004 (08.07.2004), claims; example 71 & JP 2006-503108 A & US 2006/0252790 A1 & EP 1539753 A1 & CN 1914205 A & KR 10-2005-0052501 A	16,19,20 1-15,17,18
X A	AL-SOUD, Y.A. et al, Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives, Farmaco, 2004, Vol.59, No.10, p.775-783, Scheme2, Compound 21	16,19,20 1-15,17,18
X A	WO 2000/071536 A1 (E.I. DUPONT DE NEMOURS AND CO.), 30 November 2000 (30.11.2000), claims; table 18 & AU 5020400 A	16 1-15,17-20
X A	RAM, V.J. et al, Bisheterocycles. Part II. Synthesis of bis(1,2,4-triazoles, 1,3,4- oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles) and related compounds, Agricultural and Biological Chemistry, 1977, Vol.41, No.1, p.137-42 Table VI	16 1-15,17-20
A	WO 2005/032550 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 14 April 2005 (14.04.2005), claims; examples & JP 2006-514693 A & EP 1585518 A1	1-20
A	LABOUTA, I.M. et al, Synthesis of some substituted benzimidazoles with potential antimicrobial activity, Monatshefte fuer Chemie, 1989, Vol.120, No.6-7, p.571-4	1-20
A	WO 2007/110215 A1 (SANOFI-AVENTIS), 04 October 2007 (04.10.2007), claims & JP 2009-531356 A & US 2009/0076068 A1 & EP 2001878 A1 & KR 10-2008-0104341 A & CN 101405288 A	1-20
P,A	WO 2010/044441 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 22 April 2010 (22.04.2010), claims (Family: none)	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072440

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

*C07D413/06(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i,
A61K31/433(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,
C07D513/04(2006.01)i*

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D413/06, A61K31/4245, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10, A61P43/00, C07D417/06, C07D417/14, C07D513/04		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2011年 日本国実用新案登録公報 1996-2011年 日本国登録実用新案公報 1994-2011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) CA/REGISTRY (STN) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
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 A	WO 2008/084303 A1 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2008.07.17, Claims, Example 62 & JP 2010-513457 A & EP 2125806 A1 & KR 10-2009-0091356 A & CN 101600715 A	16-20 1-15
X A	WO 2008/156726 A1 (MERCK & CO., INC.) 2008.12.24, Claims, Example 528 & JP 2010-530420 A & US 2010/0256097 A1 & EP 2166846 A1	16, 17, 19, 20 1-15, 18
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16.03.2011	国際調査報告の発送日 29.03.2011	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 深谷 良範 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 3852

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 A	WO 2007/105753 A1 (アステラス製薬株式会社) 2007.09.20, 請求の範囲, 表 18 Rf21, 142, 143, 144, 145 & US 2009/0082367 A1 & EP 1995243 A1 & KR 10-2008-0112299 A & CN 101400660 A	16, 17, 19, 20 1-15, 18
X A	WO 2006/078577 A1 (MERCK & CO., INC.) 2006.07.27, Claims, Example 19 & JP 2008-526999 A & EP 1841426 A1 & CN 101106989 A	16, 19, 20 1-15, 17, 18
X A	WO 2004/056823 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2004.07.08, Claims, Example 71 & JP 2006-503108 A & US 2006/0252790 A1 & EP 1539753 A1 & CN 1914205 A & KR 10-2005-0052501 A	16, 19, 20 1-15, 17, 18
X A	AL-SOUD, Y. A. et al, Synthesis, antitumor and antiviral properties of some 1,2,4-triazole derivatives, Farmaco, 2004, Vol.59, No.10, p.775-783, Scheme2, Compound 21	16, 19, 20 1-15, 17, 18
X A	WO 2000/071536 A1 (E. I. DUPONT DE NEMOURS AND COMPANY) 2000.11.30, Claims, Table 18 & AU 5020400 A	16 1-15, 17-20
X A	RAM, V. J. et al, Bisheterocycles. Part II. Synthesis of bis(1,2,4-triazoles, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles) and related compounds, Agricultural and Biological Chemistry, 1977, Vol.41, No.1, p.137-42 Table VI	16 1-15, 17-20
A	WO 2005/032550 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2005.04.14, Claims, Examples & JP 2006-514693 A & EP 1585518 A1	1-20
A	LABOUTA, I. M. et al, Synthesis of some substituted benzimidazoles with potential antimicrobial activity, Monatshefte fuer Chemie, 1989, Vol.120, No.6-7, p.571-4	1-20

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2007/110215 A1 (SANOFI-AVENTIS) 2007. 10. 04, Claims & JP 2009-531356 A & US 2009/0076068 A1 & EP 2001878 A1 & KR 10-2008-0104341 A & CN 101405288 A	1-20
P, A	WO 2010/044441 A1 (塩野義製薬株式会社) 2010. 04. 22, Claims (ファミリーなし)	1-20

発明の属する分野の分類

C07D413/06(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i,
A61K31/433(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/06(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i