

(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
2009 年 11 月 5 日(05.11.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/133831 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 231/56 (2006.01)	A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)	A61P 27/06 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)	A61P 35/02 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)	A61P 37/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)	C07D 401/12 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)	C07D 411/12 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)	C07D 417/12 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	C07D 417/14 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)	

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/058240

(22) 国際出願日: 2009 年 4 月 27 日(27.04.2009)

(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:
61/048,346 2008 年 4 月 28 日(28.04.2008) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭
化成ファーマ株式会社(ASAHI KASEI PHARMA

CORPORATION) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田
区神田神保町一丁目 1 〇 5 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森田 耕平
(MORITA Kohei) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田
区神田神保町一丁目 1 〇 5 番地 Tokyo (JP). 栗
山 浩(KURIYAMA Hiroshi) [JP/JP]; 〒1018101 東
京都千代田区神田神保町一丁目 1 〇 5 番地
Tokyo (JP). 田中 康介(TANAKA Kosuke) [JP/JP];
〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目 1
〇 5 番地 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス
(SIKS & Co.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目
8 番 7 号 京橋日殖ビル 8 階 Tokyo (JP).

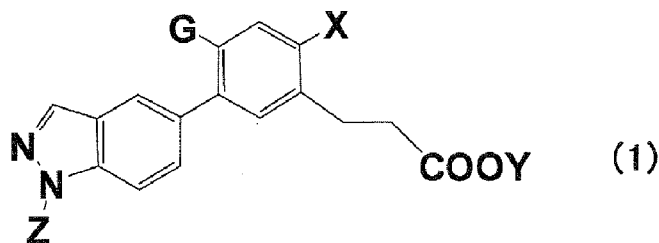
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

[続葉有]

(54) Title: PHENYLPROPIONIC ACID DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: フェニルプロピオン酸誘導体及びその用途



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by general formula (1) (wherein X represents a halogen atom, an optionally substituted alkyl group or the like; Y represents a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group; and Z represents a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group) or a salt thereof. The compound has excellent 4-type PLA2 inhibitory activity, and thus exhibits prostaglandin and/or leukotriene production inhibitory activity.

(57) 要約: 優れた 4 型 P L A 2 阻害活性によりプロスタグランジン及び/又はロイコトリエンの産生抑制作用を有する下記一般式 (1) [X はハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基等を示し、Y は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し、Z は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示す。] で示される化合物又はその塩:

WO 2009/133831 A1



(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, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： フェニルプロピオン酸誘導体及びその用途

技術分野

[0001] 本発明は新規なフェニルプロピオン酸誘導体に関する。及びそれらフェニルプロピオン酸誘導体を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

[0002] 哺乳動物の生体内では炎症性や物理的などの種々の刺激によって種々のプロスタグランジン及び種々のロイコトリエンが産生される。プロスタグランジン類及びロイコトリエン類はいずれもアラキドン酸の代謝物質であって脂質メディエーターと呼ばれる生理活性物質であり、各種細胞表面あるいは細胞内に発現する受容体と結合することによって哺乳動物の各種の生理反応を引き起こす。

[0003] アラキドン酸はホスファチジルコリンなどの細胞膜の構成成分であるリン脂質を基質としてホスホリパーゼA₂（PLA₂）の酵素活性によって産生される。特に4型のPLA₂は、炎症性の刺激によってより活性化され、炎症時のアラキドン酸産生に重要な役割を担っている。PLA₂により産生されたアラキドン酸は構成型のシクロオキシゲナーゼ（COX）-1あるいは誘導型のCOX-2の酵素活性によりプロスタグランジン（PG）H₂に変換され、さらに各合成酵素によりPGE₂、PGD₂、PGF₂α、PGI₂、トロンボキサン（TX）A₂等に変換される。一方、アラキドン酸は5-リポキシゲナーゼ（5-LO）によっても代謝されてロイコトリエン（LT）A₄となり、さらにLTA₄ヒドロラーゼ、LTC₄シンターゼやグルタチオンS-トランスフェラーゼの酵素活性により、LTB₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄等に変換される〔グッドマンギルマン薬理書第11版（廣川書店）、2007年、814頁〕、〔C. D. Funk、サイエンス（SCIENCE）、2001年、294巻、1871頁〕。

[0004] プロスタグランジン類はそれぞれに特異的な受容体と結合し、例えば発熱

、血管透過性亢進、血管拡張、腫脹又は痛みなどの炎症反応、気管支平滑筋収縮、血小板凝集、腫瘍細胞増殖、骨吸収促進、神経細胞変性などを引き起こし、各種疾患での症状発現あるいは病態形成において重要な役割を担っている。ロイコトリエン類はそれぞれに特異的な受容体と結合し、例えば白血球の過剰集積又は血管透過性亢進などの炎症反応、平滑筋収縮、粘液分泌、腫瘍細胞増殖などを引き起こす生理活性物質であり、各種疾患での症状発現及び病態形成において重要な役割を担っている。

[0005] 炎症反応そのものは病原物質や障害に直面したときに生体が生き長らえるために必須の反応であるが、ある状況や疾病においては炎症反応が過度に生じ、あるいは明らかな利益をもたらす理由なしに持続することがある〔グッドマンギルマン薬理書 11 版（廣川書店）、2007 年、837 頁〕。本明細書で記述されている急性又は慢性の炎症反応が認められる生体状態とは、急性一過的又は慢性持続的な過度の又は利益をもたらさない炎症反応が生じている状態をいう。また、炎症反応とは、例えば熱等による物理的障害、感染性物質、虚血、抗原－抗体反応などの刺激により引き起こされる一連のできごとであって、よく知られた肉眼的な臨床的兆候として発赤、腫脹、痛覚過敏、発痛を伴うものである。これらの組織学的な機序として血管拡張、血管透過性亢進、白血球及び食細胞の浸潤、組織の分解や線維化が起こることが知られている〔グッドマンギルマン薬理書第 11 版（廣川書店）、2007 年、837 頁〕。これらの組織学的な反応の多くはプロスタグランジン及び／又はロイコトリエンによって引き起こされ、プロスタグランジン及び／又はロイコトリエンが炎症反応において重要な役割を担っていることが知られている。

[0006] 例えば、自己免疫疾患であり慢性の炎症性疾患の一つである慢性関節リウマチの病態組織においては COX-2 の発現及び PGE₂ や TXA₂ の産生ならびに 5-LO の発現及び LT B₄ の産生が認められる〔Bonnet ら、プロスタグランジンズ（Prostaglandins）、1995 年、50 巻、127 頁〕。また、5-LO の活性化に必要な蛋白である FLAP

を欠損したマウスでは慢性関節リウマチの病態モデルであるコラーゲン誘発関節炎の症状が野生型マウスに比べて軽微であることが報告されており [Griffithsら、ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディシン (J. Exp. Med)、1997年、185巻、1123頁]、慢性関節リウマチの病態形成においてプロスタグランジン及びロイコトリエンが重要な役割を担っていることが示されている。

[0007] 慢性アレルギー性疾患の一つである気管支喘息の病態組織においてはPGD₂及びTXA₂の産生過剰ならびにLTC₄及びLTD₄の産生過剰が認められる [Wenzelら、アメリカン・レビュー・オブ・レスピラトリー・ディーズ (Am. Rev. Respir. Dis)、1990年、142巻、112頁]。さらには、PGD₂受容体欠損マウスでは気管支喘息の病態モデルである気道過敏性反応が起きにくいことが報告され [Matsuookaら、サイエンス (SCIENCE)、2000年、287巻、2013頁]、気管支喘息におけるプロスタグランジン及びロイコトリエンの役割が重要であることが示されている。

[0008] 虚血再灌流後の脳組織においてCOX-2の発現が上昇し、PGE₂やTXA₂濃度が増加し、一方で5-LOの活性が上がり、LTC₄の産生量が増加し [Ohtsukiら、アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (Am. J. Physiol.)、1995年、268巻、1249頁]、プロスタグランジン及びロイコトリエンが虚血再灌流障害として認められる梗塞の形成に重要な役割を担っていることが知られている。神経変性を伴う疾患の一つであるアルツハイマー病の病態組織において、COX活性及び5-LO活性が上昇し、またプロスタグランジン及びロイコトリエンがアルツハイマー病の病因物質の一つである β アミロイド蛋白の形成を引き起こすとともに、さらに神経細胞の変性を引き起こすことが示されており [Sugayaら、ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (Jpn. J. Pharmacol.)、2000年、82巻、85頁]、プロスタグランジン及びロイコトリエンがアルツハイマー病などの神経変性性疾患の形

成に重要な役割を担っていると考えられている。

- [0009] 例えば、大腸がんの病態組織において、COX及び5-LOが発現し、またプロスタグランジン及びロイコトリエンの産生量が増加しており [Dreylingら、バイオキミカ・バイオフィジカ・アクタ (Biochim. Biophys. Acta)、1986年、878巻、184頁]、さらにロイコトリエンが大腸がん細胞の増殖を引き起こすことが報告されている [Qiaoら、バイオキミカ・バイオフィジカ・アクタ (Biochim. Biophys. Acta)、1995年、1258巻、215頁]、[Hongら、キャンサー・リサーチ (Cancer Res.)、1999年、59巻：2223頁]。大腸がんの組織においてもプロスタグランジン及びロイコトリエンが重要な役割を担っていると考えられている。
- [0010] プロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの疾患、病態への関与は上記に例示した疾患にとどまらず、急性又は慢性の炎症反応が認められる様々な状態、各種の疾患あるいは各種の病態にプロスタグランジン及び／又はロイコトリエンが関与し、それらが重要な役割を担っていることが示されている。このことから、各種のプロスタグランジン産生抑制剤又はロイコトリエン産生抑制剤が急性又は慢性の炎症反応が認められる状態、各種疾患あるいは病態の予防剤又は治療剤として用いられている。
- [0011] プロスタグランジンの産生抑制作用を持つ医薬として各種の非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) があり、慢性関節リウマチや変形性関節炎の治療剤、外傷などに対する消炎鎮痛剤、脳梗塞又は心筋梗塞の予防剤あるいは大腸ポリポージスの予防剤などとして使われている。しかしながら、各種のNSAIDsはプロスタグランジンの産生のみを抑制する結果、ロイコトリエンの産生量を増加させ、喘息発作、胃腸障害などの副作用を引き起こし、加えて腎障害などの副作用を発揮する。また、これらのNSAIDsでは効果を発揮する用量と副作用を発揮する用量との差が小さく、治療効果の点でも満足のものはない。例えば、COXを阻害することにより、胃・十二指腸等の上部消化管、腎臓などにおいて恒常的機能を維持するために必要な

PGの生合成が抑制される結果、上部消化管障害及び／又は腎機能障害等の副作用を誘発することなどが報告されている[グッドマンギルマン薬理書第11版(廣川書店)、2007年、第26章]。

[0012] ロイコトリエンの産生抑制作用を持つ医薬として欧州特許第279263号明細書に記載されている5-LO阻害剤があり喘息の予防剤として知られているが、肝障害などの副作用を発現させることから投与量が制限され治療効果の点で満足のものではない。ステロイド剤はプロスタグランジンとロイコトリエンの両者の産生を抑制することから各種の急性又は慢性の炎症反応が認められる生体状態、各種疾患あるいは病態に対して予防剤又は治療剤として使われているが、その作用は脂質メディエーターの産生抑制作用にとどまらず、免疫抑制作用による感染症の誘発及び憎悪、正常細胞増殖抑制作用による成長遅延、皮膚萎縮あるいは消化性潰瘍などの強い副作用を持つためにその使用は制限されたものになっている。

[0013] 以上のことから、プロスタグランジンとロイコトリエンの両者の産生を抑制し、副作用が少ない化合物は哺乳動物における上記のような生体の状態、疾患又は病態に対する治療剤又は予防剤として有効であると考えられ、このような化合物と既存の医薬品とを併用する方法はさらに有効な治療方法又は予防方法であると考えられることから、プロスタグランジンとロイコトリエンの両者の産生を抑制する化合物の開発とその医薬品化が熱望されている。

[0014] 本発明の化合物と同様の効果を奏する化合物としては、例えば、特許文献1～3に記載された化合物が知られているが、いずれも本発明の化合物と構造上の特徴が異なる。

特許文献1：国際公開WO99／19291

特許文献2：国際公開WO03／07686

特許文献3：国際公開WO05／016862

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0015] 本発明の課題は、上記問題点を解決する新規な化合物を提供することにあ

る。すなわち、優れた4型PLA2酵素阻害活性を有し、結果としてプロスタグランジン産生抑制作用及び／又はロイコトリエン産生抑制作用を有する新規な化合物を提供することにある。

本発明の別の課題は、脂質メディエーターに起因する哺乳動物における各種の炎症性疾患、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患、疼痛、線維症を予防及び／又は治療する化合物を提供することにある。

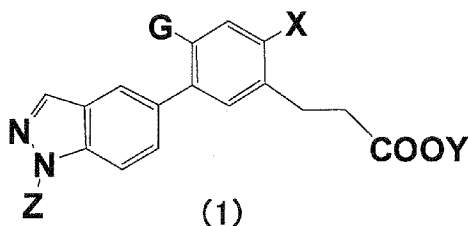
本発明のさらに別な課題は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0016] 上記課題を解決するために、鋭意研究した結果、本発明者らは下記一般式(1)で表される化合物が、優れた4型PLA2阻害活性を有することを見出し、以下に述べる本発明を完成するに至った。

[0017] <1> 下記一般式(1)：

[化1]



[一般式(1)中、

Xはハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、水酸基、 $-N(R^1)(R^2)$ 、又は $-C(O)NHR^3$ を示し；

R^1 、 R^2 はともに、又は独立して水素原子又はアルキル基を示し；

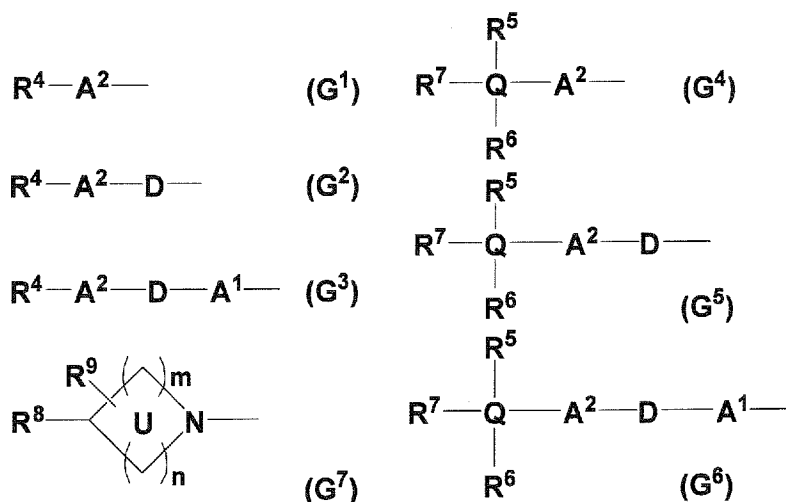
R^3 は水素原子又はアルキル基を示し；

Yは水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

Zは水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

Gは下記一般式(G^1)～(G^7)：

[化2]



{一般式 (G¹)、(G²)、(G³)、(G⁴)、(G⁵)、(G⁶)、及び (G⁷) 中、

R⁴は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

Dは酸素原子、—NR¹⁰C(O)—、—C(O)NR¹⁰—、—S(O)₂NR¹⁰—、又は—N(R¹¹)—を示し；

R¹⁰は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R¹¹は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

A¹は置換されていてもよいアルキレン基を示し；

A²は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、又は置換されていてもよいアルキニレンを示し；

Qは置換されていてもよいアリール基を示し；

R⁵、R⁶、及びR⁷はともに、あるいはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、—N(R¹²)(R¹³)基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールオキシ基、又は置換されていてもよいアラルキル基を示し；

R¹²及びR¹³はともに、又はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基を示すか、あるいはR¹²とR¹³とが繋がって窒素原子とともに飽和環状置換基を形成しているものを示し；

mは0、1、又は2の整数を示し；

n は 1、2、3、又は 4 の整数を示し；

R^8 は U で示される含窒素飽和環を構成する環構成炭素原子における置換基であり、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R^9 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、又は水酸基を示す}]

で示される化合物又はその塩；

[0018] <2> X がハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、水酸基、又は $-N(R^1)(R^2)$ (R^1 及び R^2 は前記と同義である) である前記<1>に記載の化合物又はその塩；

<3> Y が水素原子である前記<1>又は<2>に記載の化合物又はその塩；

<4> Z が置換されていてもよいアルキル基である前記<1>~<3>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

<5> G が一般式 (G^2)、(G^3)、(G^5)、又は (G^6) (一般式 (G^2)、(G^3)、(G^5)、及び (G^6) は前記と同義である。ただし、一般式 (G^2)、(G^3)、(G^5)、及び (G^6) 中、 D は $-NR^{10}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、又は $-S(O)_2NR^{10}-$ を示す) である前記<1>~<4>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

[0019] <6> G が一般式 (G^2) 又は (G^5) (一般式 (G^2) 及び (G^5) は前記と同義である。ただし、一般式 (G^2) 及び (G^5) 中、 D は $-NR^{10}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、又は $-S(O)_2NR^{10}-$ を示す) である前記<1>~<4>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

<6-2> G が一般式 (G^3) 又は (G^6) (一般式 (G^3) 及び (G^6) は前記と同義である。ただし、一般式 (G^3) 及び (G^6) 中、 D は $-NR^{10}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、又は $-S(O)_2NR^{10}-$ を示す) である前記<1>~<4>のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

[0020] <7> G が一般式 (G^1) 又は (G^4) (一般式 (G^1) 及び (G^4) は前記と同義である) である前記<1>~<4>のいずれか 1 項に記載の化合物又はそ

の塩；

< 8 > Gが一般式 (G⁷) (一般式 (G⁷) は前記と同義である) である前記< 1 > ~ < 4 > のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 9 > Gが一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、又は (G⁶) (一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、及び (G⁶) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、及び (G⁶) 中、Dは -N(R¹¹) - を示す) である前記< 1 > ~ < 4 > のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

[0021] < 10 > Gが一般式 (G²) 又は (G⁵) (一般式 (G²) 及び (G⁵) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²) 及び (G⁵) 中、Dは -N(R¹¹) - を示す) である前記< 1 > ~ < 4 > のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；
< 10 - 2 > Gが一般式 (G³) 又は (G⁶) (一般式 (G³) 及び (G⁶) は前記と同義である。ただし、一般式 (G³) 及び (G⁶) 中、Dは -N(R¹¹) - を示す) である前記< 1 > ~ < 4 > のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 11 > Gが一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、又は (G⁶) (一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、及び (G⁶) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、及び (G⁶) 中、Dは酸素原子を示す) である前記< 1 > ~ < 4 > のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

[0022] < 12 > Gが一般式 (G²) 又は (G⁵) (一般式 (G²) 及び (G⁵) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²) 及び (G⁵) 中、Dは酸素原子を示す) である前記< 1 > ~ < 4 > のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 12 - 2 > Gが一般式 (G³) 又は (G⁶) (一般式 (G³) 及び (G⁶) は前記と同義である。ただし、一般式 (G³) 及び (G⁶) 中、Dは酸素原子を示す) である前記< 1 > ~ < 4 > のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

< 12 - 3 > Gが一般式 (G²) (一般式 (G²) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²) 中、Dは -NH- を示す) であり、Xがメチル基又は塩素原子である前記< 1 > ~ < 4 > のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩；

[0023] < 12 - 4 > Gが一般式 (G²) (一般式 (G²) は前記と同義である。ただし

、一般式 (G^2) 中、Dは—NH—を示す) であり、Xがメチル基である前記
＜1＞～＜4＞のいずれか1項に記載の化合物又はその塩；

＜12-5＞Gが一般式 (G^2) (一般式 (G^2) は前記と同義である。ただし、
一般式 (G^2) 中、Dは—NH—を示す) であり、Xが塩素原子である前記
＜1＞～＜4＞のいずれか1項に記載の化合物又はその塩；

[0024] ＜13＞前記＜1＞～＜12-5＞のいずれか1項に記載の化合物又はその
塩のプロドラッグ；

なお、上記＜1＞～＜12-5＞のように引用する項番号が範囲で示され
、その範囲内に＜6-2＞等の枝番号を有する項が配置されている場合には
、＜6-2＞等の枝番号を有する項も引用されることを意味する。以下の定
義においても同様である。

[0025] ＜14＞前記＜1＞～＜12-5＞のいずれか1項に記載の化合物又は薬学
的に許容されるその塩、あるいはこれらのプロドラッグを有効成分として含
む医薬；

＜15＞前記＜1＞～＜12-5＞のいずれか1項に記載の化合物又は薬学
的に許容されるその塩、あるいはこれらのプロドラッグを有効成分として含
むプロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの産生抑制剤；

＜16＞プロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの産生抑制が有効で
ある疾患の予防及び／又は治療のための前記＜14＞に記載の医薬；

[0026] ＜17＞前記＜1＞～＜12-5＞のいずれか1項に記載の化合物又は薬学
的に許容されるその塩、あるいはこれらのプロドラッグを有効成分として含
む4型ホスホリパーゼA2酵素活性の阻害剤；

＜18＞4型ホスホリパーゼA2酵素活性の発現により惹起される疾患の予
防及び／又は治療のための前記＜14＞に記載の医薬；

＜19＞哺乳動物の炎症性疾患の予防及び／又は治療のための前記＜14＞
に記載の医薬；

＜20＞哺乳動物の自己免疫疾患の予防及び／又は治療のための前記＜14＞
に記載の医薬；

[0027] < 2 1 > 哺乳動物のアレルギー性疾患の予防及び／又は治療のための前記< 1 4 >に記載の医薬；

< 2 2 > 哺乳動物の解熱及び／又は鎮痛のための前記< 1 4 >に記載の医薬；

< 2 3 > 哺乳動物における急性又は慢性の炎症反応が認められる生体状態の予防及び／又は治療のための医薬組成物であって、上記予防及び／又は治療に有効な量の前記< 1 >～< 1 2－5 >のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、あるいはこれらのプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物；

< 2 4 > 哺乳動物における急性又は慢性の炎症反応が認められる生体状態の予防及び／又は治療方法であって、上記予防及び／又は治療に有効な量の前記< 1 >～< 1 2－5 >のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、あるいはこれらのプロドラッグを該哺乳動物に投与する工程を含む方法。

[0028] 別の観点からは、本発明により、前記< 1 >～< 1 2－5 >のいずれかに記載の化合物、薬学的に許容されるその塩、及びこれらのプロドラッグからなる群から選ばれる物質を有効成分として含有する医薬が提供される。この医薬は、ヒトを含む哺乳類動物に対してプロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの産生抑制剤、プロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの産生により惹起される疾患の予防及び／又は治療薬、炎症性疾患の予防及び／又は治療薬、自己免疫疾患の予防及び／又は治療薬、アレルギー性疾患の予防及び／又は治療薬、解熱及び／又は鎮痛薬、線維症の予防及び／又は治療薬、急性又は慢性の炎症反応が認められる生体状態の予防及び／又は治療薬として用いることができる。

[0029] また、本発明により、上記の医薬の製造のための前記< 1 >～< 1 2－5 >のいずれかに記載の化合物、薬学的に許容されるその塩、及びこれらのプロドラッグからなる群から選ばれる物質の使用が提供される。

さらに別の観点からは、ヒトを含む哺乳類動物において、プロスタグラン

ジン及び／又はロイコトリエンの産生により惹起される疾患の予防及び／又は治療方法であって、前記<1>～<12-5>のいずれかに記載の化合物、薬学的に許容されるその塩、及びこれらのプロドラッグからなる群から選ばれる物質の有効量を哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

[0030] プロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの産生により惹起される疾患の予防及び／又は治療方法としては、例えば、ヒトを含む哺乳類動物において、炎症性疾患の予防及び／又は治療方法、自己免疫疾患の予防及び／又は治療方法、アレルギー性疾患の予防及び／又は治療方法、解熱及び／又は鎮痛方法、線維症の予防及び／又は治療方法、急性又は慢性の炎症反応が認められる生体状態の予防及び／又は治療方法などが挙げられる。

[0031] 本発明の医薬又は予防及び／又は治療方法の適用対象となる疾患又は症状としては、例えば、関節炎、慢性関節リウマチ、悪性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、フェルティ症候群、成人スティル病、変形性関節炎、滑膜炎、痛風、人工関節インプラントのゆるみ、発熱、一般的な感冒、痛覚過敏、火傷、熱傷、ケロイド形成、月経痛、月経困難、月経痙攣、アレルギー反応、アレルギー性接触過敏症、アレルギー性鼻炎、花粉症、アレルギー性結膜炎、過敏性肺臓炎、アレルギー性気管支肺真菌症、気腫、急性呼吸促迫症候群、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気道閉塞症、移植片対宿主症候群、蕁麻疹、紫外線皮膚炎、アトピー性皮膚炎、癌、骨髓性白血病、肉腫、脳腫瘍、悪液質、組織潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、急性及び慢性膵炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎、再発性胃腸病変、胃腸出血、炎症性腸疾患、クローン病、腸管型ベーチェット病、感染性腸炎、虚血性腸炎、放射線腸炎、薬剤性腸炎、過敏性腸症候、急性肝炎、劇症性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、脂肪肝、アルコール性肝障害、薬剤性肝障害（薬物中毒肝炎）、うっ血性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肝性ポルフィリン症等の肝疾患（肝障害、肝不全）、凝固、貧血、強直性脊椎炎、再狭窄、歯周病、表皮水泡症、アテローム性硬化症

、大動脈瘤、結節性動脈周囲炎、うっ血性心不全、不整脈、心筋梗塞、脳梗塞、発作、大脳虚血、頭部外傷、脊髓損傷、脊髓性筋萎縮症、神経痛、神経変性疾患、アルツハイマー病、ルーウィボディ病、シャイドレイガー症候群、ライ症候群、進行性核上性麻痺、進行性多巣性白質脳症、正常圧水頭症、亜急性硬化性全脳炎、前頭葉型痴呆、急性灰白髄炎（ポリオ）、ポリオ神経症、ウイルス性脳炎、クロイツフェルトーヤコブ病、クールー病、牛海綿状脳症（狂牛病）、スクレイピー、てんかん、大脳アミロイド血管障害、自己免疫疾患、ハンティングトン病、パーキンソン病、片頭痛、うつ病、躁病、躁うつ病、遺伝性小脳性運動失調、末梢神経障害、緑内障、疼痛、歯肉炎、手術後の痛み、筋萎縮性側索硬化症、骨粗鬆症、多発性硬化症、目の脈管形成、角膜損傷、黄斑変性、結膜炎、異常創傷治癒、筋肉もしくは関節の捻挫又は緊張、腱炎、皮膚疾患、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、重症筋無力症、多発性筋炎、筋炎、滑液包炎、糖尿病、腫瘍浸潤、腫瘍成長、腫瘍転移、角膜傷跡、強膜炎、免疫不全疾患、強皮症、好酸球性筋膜炎、敗血症、エンドトキシンショック、早産、低プロトロンビン血症、血友病、甲状腺炎、サルコイドーシス、ベーチェット症候群、過敏症、腎臓疾患、リケッチア感染症、原虫症、生殖疾患、敗血症ショック、歯痛、抜歯後の痛み、背腰痛、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎、急性上気道炎、带状疱疹、線維症、肺線維症、薬剤誘起性肺線維症、塵肺症、慢性間質性肺炎、肉芽腫性間質性肺炎、線維化性間質性肺炎、腎線維症、腎盂腎炎、各種続発性萎縮腎、糸球体腎炎、慢性腎炎、糸球体硬化、肝線維症、心筋梗塞後の心線維症、特発性心筋症、腓硬化症、腓線維症、腓石症、高安動脈炎、慢性甲状腺炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、骨髓線維症、Banti病、後腹膜線維症、各種放射線傷害と診断された疾患あるいはそれらの疾患であると疑われる症状などが挙げられる。

[0032] 特許文献1にはビフェニルー5-アルカン酸誘導体及びその用途が報告されているが、本発明の上記一般式(1)で示される化合物中のインダゾール基に対応する部分がフェニル基であり構造上の特徴が異なる。さらに、上記

一般式（１）中のXに対応する部分が水素原子であり構造上の特徴が異なる。

また、特許文献２には置換フェニルアルカン酸誘導体及びその用途が報告されているが、本発明の上記一般式（１）で示される化合物中のXに対応する部分が水素原子に限定されており構造上の特徴が異なる。

特許文献３には置換アリールアルカン酸誘導体及びその用途が報告されているが、本発明の上記一般式（１）で示される化合物中のXに対応する部分が水素原子であるか、又は一般式（１）中の基Xが結合するベンゼン環が、該特許文献３ではピリジン環に限定されており構造上の特徴が異なる。

発明の効果

[0033] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又は薬理学的に許容されるその塩は、優れた４型PLA₂阻害活性を有する。結果として、プロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの両者の産生に対して抑制作用を有し、ヒトや動物に投与した場合、プロスタグランジン及び／又はロイコトリエンが関与する疾患、病態に対して優れた予防及び／又は治療効果を示し、安全性が高いという特徴を有する。

発明を実施するための最良の形態

[0034] 以下、本発明について具体的に説明する。

本明細書においては特に断らない限り、ハロゲン原子として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が例示される。ハロゲン原子として好ましくは、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられ、塩素原子、臭素原子がより好ましい。特に好ましくは塩素原子である。フッ素原子が好ましい別の形態もある。

[0035] アルキル基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状、又はそれらの組み合わせである飽和炭化水素基が挙げられ、低級アルキル基が好ましい。本明細書において、「低級」とは、ある官能基を構成する炭素数が例えば１から６個までであることを意味している。低級アルキル基としては、例えば炭素数１から６までのアルキル基が好ましく、炭素数１から３までのアルキル基が

特に好ましい。アルキル部分を有する他の置換基（例えばアルコキシ基など）の該アルキル部分についても同様である。

[0036] 炭素数 1 から 3 までのアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、又はシクロプロピル基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数 4 から 6 までのアルキル基としては、例えば*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ペンチル基、シクロペンチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、*n*-ヘキシル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルエチル基、又はシクロペンチルメチル基等が好適な例として挙げられる。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、又はイソプロピル基が特に好ましい。

[0037] アルケニル基としては、例えば 1 個又は 2 個以上の二重結合を含む低級アルケニル基等が挙げられ、1 個の二重結合を含む低級アルケニル基が好ましい。低級アルケニル基としては、例えば炭素数 2 から 5 までのアルケニル基が好ましく、炭素数 2 から 4 までのアルケニル基が特に好ましい。炭素数 2 から 4 までのアルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、プロペニル基、ブチリデン基、ブト-1-エニル基、ブト-2-エニル基、又はブト-3-エニル基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数 5 のアルケニル基としては、例えばペンチリデン基、ペント-1-エニル基、ペント-2-エニル基、ペント-3-エニル基、又はペント-4-エニル基等が好適な例として挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、又はプロペニル基がより好ましく、ビニル基、又はアリル基がさらに好ましく、アリル基が特に好ましい。ビニル基が特に好ましい別の態様もある。

[0038] アルキニル基としては、例えば 1 個又は 2 個以上の三重結合を含む低級アルキニル基等が挙げられ、1 個の三重結合を含む低級アルキニル基が好ましい。低級アルキニル基としては、例えば炭素数 2 から 5 までのアルキニル基が好ましい。具体的には、エチニル基、プロプ-1-イニル基、プロプ-2-イニル基、ブト-1-イニル基、ブト-2-イニル基、ブト-3-イニル基、ペント-1-イ

ニル基、ペント-2-イニル基、ペント-3-イニル基、又はペント-4-イニル基等が好適な例として挙げられ、エチニル基、プロプ-2-イニル基、又はブト-3-イニル基がより好ましく、エチニル基、又はプロプ-1-イニル基がさらに好ましく、エチニル基が特に好ましい。

[0039] アルコキシ基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状、又はそれらの組み合わせである飽和アルキルオキシ基が挙げられ、低級アルコキシ基が好ましい。低級アルコキシ基としては、例えば炭素数1から6までのアルコキシ基が挙げられるが、炭素数1から4までのアルコキシ基が好ましい。炭素数1から4までのアルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、又はシクロプロピルメトキシ基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数5又は6のアルコキシ基としては、例えば*n*-ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロプロピルエチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロプロピルプロピルオキシ基、シクロブチルエチルオキシ基、又はシクロペンチルメチルオキシ基等が好適な例として挙げられる。

[0040] アリール環としては、例えば単環式芳香族環又は縮合多環式芳香族環等が挙げられる。ここで定義される単環式芳香族環又は縮合多環式芳香族環には、部分的に不飽和である単環又は縮合二環式の炭素環及び複素環なども包含される。アリール環は炭化水素環であってもよいが、炭素原子以外の環構成原子として、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子からなる群から選ばれる1種又は2種以上のヘテロ原子を1個以上、例えば1～3個を含んでいてもよい。

[0041] 該単環式芳香族環としては、例えば単環式芳香族炭化水素あるいはヘテロ原子を1個又は2個以上含む単環式芳香族複素環などが挙げられる。例えば、ベンゼン環、あるいはヘテロ原子を1個又は2個以上含む5又は6員環の芳香族複素環が挙げられる。5又は6員環芳香族複素環としては、具体的に

は、チオフェン、ピリジン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピリダジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、又はフラザン等が好適な例として挙げられる。

[0042] 該縮合多環式芳香族環としては、例えば縮合多環式芳香族炭化水素あるいはヘテロ原子を1個又は2個以上含む縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。縮合多環式芳香族炭化水素としては、例えば炭素数9～14個の縮合多環式、すなわち、2又は3環式芳香族炭化水素が挙げられ、具体例としては、例えばナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、インデン、2,3-ジヒドロインデン（インダン）、フルオレン、フェナントレン、9,10-ジヒドロフェナントレン、又はアントラセン等が好適な例として挙げられる。縮合多環式芳香族複素環としては、例えばヘテロ原子を1個以上、例えば1～4個を含む9～14員、好ましくは9又は10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられ、具体例としては、例えばベンゾフラン、2,3-ジヒドロベンゾフラン、ベンゾチオフェン、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2,3-b] チオフェン、キノリン、イソキノリン、1,2-ジヒドロイソキノリン、3,4-ジヒドロイソキノリン、1,2-ジヒドロキノリン、3,4-ジヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、インドール、インドリン、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、又はチオキサンテン等が好適な例として挙げられる。

[0043] アリール基としては、例えば単環式芳香族基又は縮合多環式芳香族基等が挙げられ、上記に説明したアリール環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基を例示することができる。

置換されていてもよいアリール基における置換基としては、例えば後述する置換されていてもよいアルキル基における置換基の好適な例と同様である。

[0044] 該単環式芳香族基としては、例えば単環式芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基が挙げられる。単環式芳香族基の具体例としては、フェニル基、チエニル基（2-又は3-チエニル基）、ピリジル基（2-, 3-又は4-ピリジル基）、フリル基（2-又は3-フリル基）、チアゾリル基（2-, 4-又は5-チアゾリル基）、オキサゾリル基（2-, 4-又は5-オキサゾリル基）、ピラゾリル基（1-, 3-又は4-ピラゾリル基）、2-ピラジニル基、ピリミジニル基（2-, 4-又は5-ピリミジニル基）、ピロリル基（1-, 2-又は3-ピロリル基）、イミダゾリル基（1-, 2-又は4-イミダゾリル基）、ピリダジニル基（3-又は4-ピリダジニル基）、3-イソチアゾリル基、3-イソオキサゾリル基、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル基、又は1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基等が好適な例として挙げられる。

[0045] 該縮合多環式芳香族基としては、例えば2～4個、好ましくは2又は3個の環からなる縮合多環式芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基が挙げられる。

縮合多環式芳香族基の具体例としては、例えば1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-インデニル基、2-インデニル基、2,3-ジヒドロインデン-1-イル基、2,3-ジヒドロインデン-2-イル基、2-アンスリル基、キノリル基（2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-又は8-キノリル基）、イソキノリル基（1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-又は8-イソキノリル基）、1,2-ジヒドロイソキノリル基又は1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル基（置換位置はイソキノリル基と同様である。）、インドリル基（1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-又は7-インドリル基）、イソインドリル基（1-, 2-, 4-又は5-イソインドリル基）、フタラジニル基（1-, 5-又は6-フタラジニル基）、キノキサリニル基（2-, 3-又は5-キノキサリニル基）、ベンゾフラニル基（2-, 3-, 4-, 5-又は6-ベンゾフラニル基）、2,3-ジヒドロベンゾフラン-1-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、2,3-ジ

ヒドロベンゾチオフェン-1-イル基、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、ベンゾチアゾリル基（2-, 4-, 5- 又は6-ベンゾチアゾリル基）、ベンズイミダゾリル基（1-, 2-, 4-, 5- 又は6-ベンズイミダゾリル基）、フルオレニル基（1-, 2-, 3- 又は4-フルオレニル基）、又はチオキサンテニル基等が好適な例として挙げられる。

[0046] アリールオキシ基としては、例えばアリール基が酸素原子を介して結合する基を示すが、アリールオキシ基のアリール部分は前記のアリールと同様である。アリールオキシのアリール部分は単環式芳香族基が好ましく、アリールオキシ基としては、例えばフェノキシ基、2-チエニルオキシ基、3-チエニルオキシ基、2-ピリジルオキシ基、3-ピリジルオキシ基、4-ピリジルオキシ基、2-フリルオキシ基、3-フリルオキシ基、2-チアゾリルオキシ基、4-チアゾリルオキシ基、5-チアゾリルオキシ基、2-オキサゾリルオキシ基、4-オキサゾリルオキシ基、5-オキサゾリルオキシ基、1-ピラゾリルオキシ基、3-ピラゾリルオキシ基、4-ピラゾリルオキシ基、2-ピラジニルオキシ基、2-ピリミジニルオキシ基、4-ピリミジニルオキシ基、5-ピリミジニルオキシ基、1-ピロリルオキシ基、2-ピロリルオキシ基、3-ピロリルオキシ基、1-イミダゾリルオキシ基、2-イミダゾリルオキシ基、4-イミダゾリルオキシ基、3-ピリダジニルオキシ基、4-ピリダジニルオキシ基、3-イソチアゾリルオキシ基、3-イソオキサゾリルオキシ基、1,2,4-オキサジアゾール-5-イルオキシ基、又は1,2,4-オキサジアゾール-3-イルオキシ基等が例示される。フェノキシ基、2-チエニルオキシ基、3-チエニルオキシ基、2-フリルオキシ基、3-フリルオキシ基、2-ピロリルオキシ基、3-ピロリルオキシ基などが好ましく、特にフェノキシ基又は2-フリルオキシ基が好ましい。

置換されていてもよいアリールオキシ基における置換基としては、例えば後述する置換されていてもよいアルキル基における置換基の好適な例と同様である。

[0047] アラルキル基としては、例えばアリール基が置換したアルキル基（アリールアルキル基）を示すが、アリールアルキル基のアルキル部分は前記したア

ルキル基と同様であり、さらにアリールアルキル基のアリール部分は前記したアリールと同様である。アリールアルキルのアリール部分は単環式芳香族基が好ましく、アリールアルキル基としては、例えばベンジル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チアゾリルメチル基、4-チアゾリルメチル基、5-チアゾリルメチル基、2-オキサゾリルメチル基、4-オキサゾリルメチル基、5-オキサゾリルメチル基、1-ピラゾリルメチル基、3-ピラゾリルメチル基、4-ピラゾリルメチル基、2-ピラジニルメチル基、2-ピリミジニルメチル基、4-ピリミジニルメチル基、5-ピリミジニルメチル基、1-ピロリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、3-ピリダジニルメチル基、4-ピリダジニルメチル基、3-イソチアゾリルメチル基、3-イソオキサゾリルメチル基、1,2,4-オキサジアゾール-5-イルメチル基、又は1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル基等が例示される。ベンジル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-ピロリルメチル基、3-ピロリルメチル基、2,3-ジヒドロインデン-1-イルメチル基、2,3-ジヒドロインデン-2-イルメチル基などが好ましく、特に2-フリルメチル基が好ましい。

[0048] また、アリールアルキル基としては、例えば2-フェニルエチル基、2-(2-チエニル)エチル基、2-(3-チエニル)エチル基、2-(2-ピリジル)エチル基、2-(3-ピリジル)エチル基、2-(4-ピリジル)エチル基、2-(2-フリル)エチル基、2-(3-フリル)エチル基、2-(2-チアゾリル)エチル基、2-(4-チアゾリル)エチル基、2-(5-チアゾリル)エチル基、2-(2-オキサゾリル)エチル基、2-(4-オキサゾリル)エチル基、2-(5-オキサゾリル)エチル基、2-(1-ピラゾリル)エチル基、2-(3-ピラゾリル)エチル基、2-(4-ピラゾリル)エチル基、2-(2-ピラジニル)エチル基、2-(2-ピリミジニル)エチル基、2-(4-ピリミジニル)エチル基、2-(5-ピリミジニル)エチル基、2-(1-ピロリル)エチル基、2-(2-ピロリル)エチル基、2-(3-ピロリル)エチル基、2-(1-イミダゾリル)エチル基、2-(2-イミダゾリル)エチル基、2-(4-イミダゾリル)エチル基、2-(3-ピリダジニル)エチル基、2-(4-ピリダジニル)エチル基、2-(3-イソチアゾリル)エチル基、2-(3-イソオキサゾリル)エチル基、1,2,4-オキサジアゾール-5-イルエチル基、1,2,4-オキサジアゾール-3-イルエチル基等が例示される。

ル) エチル基、2-(2-イミダゾリル) エチル基、2-(4-イミダゾリル) エチル基、2-(3-ピリダジニル) エチル基、2-(4-ピリダジニル) エチル基、2-(3-イソチアゾリル) エチル基、2-(3-イソオキサゾリル) エチル基、2-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル基、又は2-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル基等が例示される。2-フェニルエチル基、2-(2-チエニル) エチル基、2-(3-チエニル) エチル基、2-(2-フリル) エチル基、2-(3-フリル) エチル基、2-(2-ピロリル) エチル基、2-(3-ピロリル) エチル基が好ましく、特に2-(2-フリル) エチル基が好ましい。

[0049] さらにまた、アリーラルアルキル基としては、例えば1-フェニルエチル基、1-(2-チエニル) エチル基、1-(3-チエニル) エチル基、1-(2-ピリジル) エチル基、1-(3-ピリジル) エチル基、1-(4-ピリジル) エチル基、1-(2-フリル) エチル基、1-(3-フリル) エチル基、1-(2-チアゾリル) エチル基、1-(4-チアゾリル) エチル基、1-(5-チアゾリル) エチル基、1-(2-オキサゾリル) エチル基、1-(4-オキサゾリル) エチル基、1-(5-オキサゾリル) エチル基、1-(1-ピラゾリル) エチル基、1-(3-ピラゾリル) エチル基、1-(4-ピラゾリル) エチル基、1-(2-ピラジニル) エチル基、1-(2-ピリミジニル) エチル基、1-(4-ピリミジニル) エチル基、1-(5-ピリミジニル) エチル基、1-(1-ピロリル) エチル基、1-(2-ピロリル) エチル基、1-(3-ピロリル) エチル基、1-(1-イミダゾリル) エチル基、1-(2-イミダゾリル) エチル基、1-(4-イミダゾリル) エチル基、1-(3-ピリダジニル) エチル基、1-(4-ピリダジニル) エチル基、1-(3-イソチアゾリル) エチル基、1-(3-イソオキサゾリル) エチル基、1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) エチル基、又は1-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) エチル基等が例示される。1-フェニルエチル基、1-(2-チエニル) エチル基、1-(3-チエニル) エチル基、1-(2-フリル) エチル基、1-(3-フリル) エチル基、1-(2-ピロリル) エチル基、1-(3-ピロリル) エチル基が好ましく、特に1-(2-フリル) エチル基が好ましい。

置換されていてもよいアラルキル基における置換基としては、例えば後述する置換されていてもよいアルキル基における置換基の好適な例と同様である。

[0050] 飽和ヘテロ環基としては、例えば単環性の飽和ヘテロ環基が挙げられ、その環はヘテロ原子を1乃至2個、好ましくは1個含有する3～7員であることが挙げられ、5又は6員が特に好ましい。具体的には、テトラヒドロピラニル基（3-又は4-テトラヒドロピラニル基）、3-テトラヒドロフリル基、ピペリジル基（3-又は4-ピペリジル基）、3-ピロリジル基、テトラヒドロチオピラニル基（3-又は4-テトラヒドロチオピラニル基）、3-テトラヒドロチオフリル基等が好適な例として挙げられる。テトラヒドロピラニル基が特に好ましい例として挙げられる。

[0051] 置換されていてもよいアルキル基における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、シアノ基、飽和ヘテロ環基、アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、等が好適な例として挙げられ、水酸基、又はハロゲン原子がより好ましく、水酸基、又はフッ素原子がさらに好ましく、水酸基が特に好ましい。フッ素原子が特に好ましい別の態様もある。

[0052] 置換されていてもよいアルキル基としては、例えば前述したアルキル基としての好適な例にトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、及び2-ヒドロキシエチル基を加えた群から選ばれる1つの基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、又は2-ヒドロキシエチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

[0053] 置換されていてもよいアルケニル基における置換基、置換されていてもよいアルキニル基における置換基としては、例えば上記の置換されていてもよいアルキル基における置換基と同様である。

置換されていてもよいアルケニル基としては、例えば前述したアルケニル基としての好適な例が好ましく、置換されていてもよいアルキニル基としては、例えば前述したアルキニル基としての好適な例が好ましい。

置換されていてもよいアルコキシ基における置換基としては、例えば上記の置換されていてもよいアルキル基における置換基と同様であるが、特に、

1 個以上のハロゲン原子が好ましい。

[0054] 置換されたアルコキシ基としては、例えば 1 個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルコキシ基が好ましく、1 個以上のハロゲン原子で任意に置換された炭素数 1 から 4 のアルコキシ基が好ましい。2 個以上のハロゲン原子で置換されている場合には、該ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。

[0055] 置換されていてもよいアルコキシ基としては、例えば前述した炭素数 1 から 6 までのアルコキシ基の好適な例に、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、及び 2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を加えた群から選ばれる 1 つの基が好ましく、前述した炭素数 1 から 6 までのアルコキシ基の好適な例にトリフルオロメトキシ基、及び 2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を加えた群から選ばれる 1 つの基が特に好ましい。

[0056] 置換されていてもよいアラルキル基としては、例えば前述したアラルキル基としての好適な例が好ましい。また、アラルキル基のアリール環を形成する構成元素のうち炭素原子においてはアルキル基、アルコキシ基、アミノ基、水酸基、又はハロゲン原子で置換された例も好ましい別の態様もある。具体的には、4-メチルフェニルメチル基、4-メトキシフェニルメチル基、4-アミノフェニルメチル基、4-ヒドロキシフェニルメチル基、4-フルオロフェニルメチル基、5-メチルー2-フリルメチル基、4-メチルー2-フリルメチル基、5-メチルー3-フリルメチル基、5-メチルー2-ピロリルメチル基、4-メチルー2-ピロリルメチル基、5-メチルー3-ピロリルメチル基、5-メチルー2-チエニルメチル基、4-メチルー2-チエニルメチル基、又は5-メチルー3-チエニルメチル基等が挙げられる。アラルキル基のアリール環を形成する構成元素のうち窒素原子においてはアルキル基、又はアルコキシ基で置換された例も好ましい別の態様もある。具体的には、1-メチルー2-ピロリルメチル基、1-エチルー2-ピロリルメチル基、又は1-メチルー3-ピロリルメチル基等が挙げられる。

置換されていてもよい飽和ヘテロ環基としては、例えば前述した飽和ヘテ

口環基としての好適な例が好ましい。

[0057] アルキレンとしては、例えば、直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせである、炭素数 1 から 6 までの飽和炭化水素からなる二価の基である。炭素数 1 から 3 までのアルキレンが好ましく、炭素数 4 から 6 までのアルキレンが好ましい別の様態もある。直鎖状のアルキレン又は分岐状のアルキレンが好ましく、直鎖状のアルキレンが特に好ましい。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、又はヘキサメチレン等が挙げられ、メチレン、エチレン、又はトリメチレンが好ましい例として挙げられる。

[0058] 置換されていてもよいアルキレンにおける置換基としては、例えば前述したアルキル基としての好適な例にトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、及び 2-ヒドロキシエチル基を加えた群から選ばれる 1 つの基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、又は 2-ヒドロキシエチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

[0059] アルケニレンとは、前記アルキレンにおいて、例えば 1 個又は 2 個以上の二重結合を含む二価の基であり、1 個の二重結合を含む低級アルケニレンが好ましい。低級アルケニレンとしては例えば、炭素数 2 から 5 までのアルケニレンが好ましく、炭素数 2 から 4 までのアルケニレンが特に好ましい。炭素数 2 から 4 までのアルケニレンとしては例えば、ビニレン、アリレン、プロペニレン、又はブチリデニレン等が好適な例として挙げられる。具体的には、ビニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、又は 2, 4-ペンタジエニレン等が挙げられ、二重結合における立体化学としては、シス又はトランスいずれであってもよい。好ましい立体化学としてはトランスが挙げられる。

[0060] 置換されていてもよいアルケニレンにおける置換基としては、例えば上記

の置換されていてもよいアルキレンにおける置換基と同様であるが、メチル基又はトリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。トリフルオロメチル基が好ましい別の様態もある。

[0061] アルキニレンとは、前記アルキレンにおいて、例えば三重結合を1個又は2個以上含む二価の基であり、1個の三重結合を含む低級アルキニレンが好ましい。低級アルキニレンとしては例えば、炭素数2から4までのアルキニレンが好ましく、炭素数2のアルキニレンが特に好ましい。具体的にはエチニレン、2-プロピニレン、2-ブチニレン、3-ブチニレン、2-ペンチニレン、又は3-ペンチニレン等が挙げられる。

置換されていてもよいアルキニレンにおける置換基としては、例えば、アルキル基等が挙げられ、独立して1又は2個置換することができる。

[0062] Xはハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、水酸基、 $-N(R^1)(R^2)$ 、又は $-C(O)NHR^3$ として定義され、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、又は水酸基が好ましく、ハロゲン原子又は置換されていてもよいアルキル基が好ましく、ハロゲン原子が特に好ましい。また、置換されていてもよいアルキル基が特に好ましい別の態様もある。さらに水酸基が好ましい別の態様もある。

[0063] Xにおけるハロゲン原子としては、例えば塩素原子又は臭素原子などが好ましく、塩素原子が特に好ましい。

Xにおける置換されていてもよいアルキル基としては、前述した置換されていてもよいアルキル基としての好適な例が挙げられるが、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、又はトリフルオロメチル基などが好ましく、メチル基がより好ましい。また、トリフルオロメチル基がより好ましい別の態様もある。さらに別の様態では、Xとしては、塩素原子、メチル基、又はトリフルオロメチル基が好ましく、塩素原子又はメチル基が最も好ましい。

- [0064] R^1 、 R^2 はともに、又は独立して水素原子又はアルキル基として定義されるが、 R^1 及び R^2 がともに水素原子であることが好ましい。また R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がアルキル基である場合が好ましい別の態様もある。 R^1 及び R^2 におけるアルキル基としては、前述したアルキル基としての好適な例が挙げられ、炭素数1から3までのアルキル基が好ましく、メチル基又はエチル基がより好ましい。 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基又はエチル基である場合がより好ましく、特に R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である場合が特に好ましい。また、 R^1 及び R^2 がともにアルキル基であることが好ましい別の様態もある。また、 R^1 におけるアルキル基としては、例えば炭素数1から3までのアルキル基が好ましく、 R^2 におけるアルキル基としては、例えば炭素数1から3までのアルキル基が好ましい。
- [0065] R^3 は水素原子又はアルキル基として定義されるが、水素原子であることが好ましい。また、アルキル基であることが好ましい別の態様もある。 R^3 におけるアルキル基としては、例えば炭素数1から3までのアルキル基が好ましい。
- [0066] Y は水素原子、又は置換されていてもよいアルキル基として定義されるが、水素原子であることが好ましい。また、置換されていてもよいアルキル基であることが好ましい別の態様もある。 Y における置換されていてもよいアルキル基としては、例えば炭素数1から6までの置換されていてもよいアルキル基が好ましい。また、炭素数1から3までの置換されていてもよいアルキル基が特に好ましい。
- [0067] Z は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基として定義されるが、アルキル基であることが好ましい。また、水素原子が好ましい別の様態もある。アルキル基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、又はイソプロピル基等が例示され、メチル基又はエチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。また、エチル基が特に好ましい場合もある。さらに n -プロピル基又はイソプロピル基が好ましい別の態様もある。

もよいアルキル基が最も好ましい別の態様もある。置換されていてもよいアルキル基としては、前述した置換されていてもよいアルキル基としての好適な例が挙げられる。

[0073] R^{10} は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基として定義されるが、水素原子であることが好ましい。また、アルキル基であることが好ましい。 R^{10} におけるアルキル基としては、例えば炭素数 1 から 3 までのアルキル基が好ましい。

[0074] R^{11} は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基として定義されるが、水素原子であることが好ましい。また、置換されていてもよいアルキル基であることが好ましい。置換されていてもよいアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、又はトリフルオロメチル基などが好ましく、メチル基がより好ましい。また、トリフルオロメチル基がより好ましい別の態様もある。

[0075] A^1 は置換されていてもよいアルキレンとして定義されるが、アルキレンとしては、炭素数 2 から 6 のアルキレンが好ましい。また、炭素数 2 から 3 のアルキレンがより好ましく、炭素数 2 のアルキレンが特に好ましい。

[0076] A^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、又は置換されていてもよいアルキニレンとして定義されるが、単結合又は置換されていてもよいアルキレンであることが好ましく、単結合がより好ましい。置換されていてもよいアルキレンがより好ましい別の態様もある。置換されていてもよいアルケニレン又は置換されていてもよいアルキニレンがより好ましい態様もある。

[0077] G が一般式 (G^5) を示し、かつ A^2 が置換されていてもよいアルキレンを示す場合、該置換基としては、前述したアルキル基としての好適な例にトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、及びアリール基を加えた群から選ばれる 1 つの基が好ましい。また、アルキル基又はアリール基がより好ましい。ここでいうアリール基とは前述したアリール基の定義に従うが、単環式芳香族基であることが好ましく、フェニル基がより好ましい。チアゾリル基等

のような複素単環式芳香族基が好ましい別の態様もある。

[0078] A^2 が置換されていてもよいアルケニレン又は置換されていてもよいアルキニレンを示す場合は、 G は一般式 (G^1) 又は (G^4) であることが好ましく、一般式 (G^4) であることが特に好ましい。一般式 (G^1) であることが好ましい別の様態もある。

[0079] D が $-NR^{10}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、又は $-S(O)_2NR^{10}-$ を表す場合には、 G は一般式 (G^2)、(G^3)、(G^5)、又は (G^6) であることが好ましく、一般式 (G^5) 又は (G^6) であることがより好ましく、一般式 (G^5) であることが特に好ましい。一般式 (G^2) が好ましい別の様態もある。このとき、 A^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、又は置換されていてもよいアルキニレンとして定義されるが、単結合又は置換されていてもよいアルキレンであることが好ましく、単結合が最も好ましい。

[0080] G が一般式 (G^3) 又は (G^6) を示す場合には、 D は酸素原子又は $-N(R^{11})-$ が好ましく、 $-N(R^{11})-$ が特に好ましい。また、 $-C(O)NR^{10}-$ 又は $-S(O)_2NR^{10}-$ が好ましい別の様態もある。

[0081] D が $-N(R^{11})-$ を表す場合には、 G は一般式 (G^2)、(G^3)、(G^5)、又は (G^6) であることが好ましく、一般式 (G^2) 又は (G^5) であることがより好ましく、一般式 (G^2) であることが最も好ましい。一般式 (G^5) が特に好ましい別の様態もある。 R^{11} は置換されていてもよいアルキル基又は水素原子と定義されるが、置換されていてもよいアルキル基であることが好ましい。置換されていてもよいアルキル基としては炭素数 1～3 の低級アルキル基であることがより好ましい。水素原子が好ましい別の様態もある。

[0082] D が $-N(R^{11})-$ を表し、 G が一般式 (G^2) を表す場合、 R^4 と A^2 によって形成される D の置換基として好ましい例としては、置換されていてもよいアルキル基が挙げられる。アルキル基及びその置換基の具体例は前記と同様である。 R^{11} は置換されていてもよいアルキル基又は水素原子と定義されるが、置換されていてもよいアルキル基であることが好ましい。置換されてい

もよいアルキル基としては炭素数 1～3 の低級アルキル基であることがより好ましい。水素原子が好ましい別の様態もある。

[0083] D が $-N(R^{11})-$ を表し G が一般式 (G⁵) を表す場合、Q と A² によって形成される D の置換基としては、前述の置換されていてもよいアラルキル基又は置換されていてもよいアリール基が好ましく、置換されていてもよいアラルキル基がより好ましい。置換されていてもよいアラルキル基の具体例としては、前記の置換されていてもよいアラルキル基としての好適な例が挙げられる。R¹¹ は置換されていてもよいアルキル基又は水素原子と定義されるが、置換されていてもよいアルキル基であることが好ましい。置換されていてもよいアルキル基としては炭素数 1～3 の低級アルキル基であることがより好ましい。また、R¹¹ として水素原子が好ましい別の様態もある。

[0084] G が一般式 (G⁵) 又は (G⁶) であり、D が $-C(O)NR^{10}-$ であるとき、Q は置換されていてもよいアリール基として定義されるが、単環式芳香族基であることが好ましく、フェニル基であることがより好ましい。R¹⁰ は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基と定義されるが、水素原子であることが好ましい。置換されていてもよいアルキル基が好ましい別の態様もあるが、置換されていてもよいアルキル基としては炭素数 1～3 の低級アルキル基であることが好ましい。また、R⁵、R⁶、及び R⁷ は Q における置換基を示すが、これらの置換基の好ましい例としては、後述する R⁵、R⁶、及び R⁷ の好ましい例と同様である。

[0085] Q は置換されていてもよいアリール基として定義され、アリール基としては例えば単環式芳香族基又は縮合多環式芳香族基等が挙げられるが、単環式芳香族基が好ましい。縮合多環式芳香族基が好ましい別の態様もある。

[0086] 該単環式芳香族基としては、例えば単環式芳香族環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価の残基などが挙げられる。単環式芳香族基の具体例としては、フェニル基、チエニル基 (2-又は3-チエニル基)、ピリジル基 (2-, 3- 又は4-ピリジル基)、フリル基 (2-又は3-フリル基)、チアゾリル基 (2-, 4- 又は5-チアゾリル基)、オキサゾリル基 (2-, 4- 又は5-オキサゾ

リル基)、ピラゾリル基(1-, 3- 又は4-ピラゾリル基)、2-ピラジニル基、ピリミジニル基(2-, 4- 又は5-ピリミジニル基)、ピロリル基(1-, 2- 又は3-ピロリル基)、イミダゾリル基(1-, 2- 又は4-イミダゾリル基)、ピリダジニル基(3-又は4-ピリダジニル基)、3-イソチアゾリル基、3-イソオキサゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、又は1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基等が好ましく、フェニル基、ピリジル基(2-, 3- 又は4-ピリジル基)、フリル基(2-又は3-フリル基)、チアゾリル基(2-, 4- 又は5-チアゾリル基)、又はオキサゾリル基(2-, 4- 又は5-オキサゾリル基)等がより好ましく、フェニル基が特に好ましい。

- [0087] 縮合多環式芳香族基としては、例えば2～4個、好ましくは2又は3個の環からなる縮合多環式芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基が挙げられる。縮合多環式芳香族基の具体例としては、例えば1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-インデニル基、2-インデニル基、2, 3-ジヒドロインデン-1-イル基、2, 3-ジヒドロインデン-2-イル基、2-アンスリル基、キノリル基(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 又は8-キノリル基)、イソキノリル基(1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 又は8-イソキノリル基)、1, 2-ジヒドロイソキノリル基若しくは1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基(置換位置はイソキノリル基と同様である。)、インドリル基(1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 又は7-インドリル基)、イソインドリル基(1-, 2-, 4- 又は5-イソインドリル基)、フタラジニル基(1-, 5- 又は6-フタラジニル基)、キノキサリニル基(2-, 3- 又は5-キノキサリニル基)、ベンゾフラニル基(2-, 3-, 4-, 5- 又は6-ベンゾフラニル基)、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-1-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-1-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、ベンゾチアゾリル基(2-, 4-, 5- 又は6-ベンゾチアゾリル基)、ベンズイミダゾリル基(1-, 2-, 4-, 5- 又は6-ベンズイミダゾリル基)、フルオレニル基(1-, 2-, 3- 又は4-フルオレニル基)、又はチオキサンテニル基等が好適な例として挙げられる。

- [0088] Qは置換されていてもよいアリール基として定義される。置換されていて

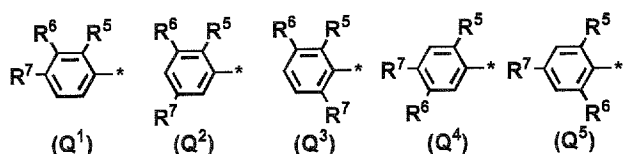
もよいアリール基における置換基とは、 R^5 、 R^6 、及び R^7 を意味する。 R^5 、 R^6 、及び R^7 はともに、あるいはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールオキシ基、又は置換されていてもよいアラルキル基として定義されるが、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基が好ましい。置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキル基が好ましい別の様態もある。ただし、Qにおいて置換基が結合することのできる部分が1つである場合には R^5 をQの置換基とし、置換基が結合することのできる部分が2つである場合には R^5 及び R^6 をQの置換基とする。

[0089] R^5 、 R^6 、又は R^7 が置換されていてもよいアリール基を示す場合の好ましい例としては、前述の単環式芳香族基としての好適な例と同様である。

R^5 、 R^6 、又は R^7 が置換されていてもよいアリールオキシ基を示す場合の好ましい例は前述の置換されていてもよいアリールオキシ基としての好適な例と同様である。

[0090] Qがフェニル基を示す場合、 R^5 、 R^6 、及び R^7 のうちいずれか1つ又は2つが水素原子であることが好ましく、いずれか2つが水素原子であることが特に好ましい。いずれか1つが水素原子であることが特に好ましい別の様態もある。 R^5 、 R^6 及び R^7 の置換位置の組み合わせとしては、以下に示す一般式 (Q^1) ~ (Q^5) のいずれかの組み合わせが好ましい (*は A^2 との結合個所を示す) :

[化4]



[0091] Qは一般式 (Q^1)、(Q^4)、又は(Q^5)が好ましく、一般式 (Q^1) 又は (Q^4) がより好ましい。一般式 (Q^2) 又は (Q^3) が好ましい別の様態もある

。

Qがフェニル基を示す場合において、好ましい例としては次の基が挙げられる：2-, 3-, 又は4-フルオロフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2-フルオロ-3-クロロフェニル基、2-フルオロ-4-クロロフェニル基、2-フルオロ-5-クロロフェニル基、2-フルオロ-6-クロロフェニル基、3-フルオロ-4-クロロフェニル基、3-フルオロ-5-クロロフェニル基、3-フルオロ-6-クロロフェニル基、2, 3, 若しくは4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-, 3-, 若しくは4-メトキシフェニル基、2-, 3-, 若しくは4-エトキシフェニル基、2-, 3-, 若しくは4-プロポキシフェニル基、2-, 3-, 若しくは4-ブトキシフェニル基、2-フルオロ-4-ブトキシフェニル基、2-, 3-, 若しくは4-フェノキシフェニル基、2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル基、2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル基、3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル基、又は2-(ビフェニル-4-イル)基。

[0092] Qが縮合二環式芳香族基を示す場合、 R^5 、 R^6 、及び R^7 のうちいずれか1つ、又は2つが水素原子であることが好ましく、いずれか2つが水素原子であることがより好ましい。

[0093] R^{12} と R^{13} はともに、又は独立して水素原子若しくはアルキル基を示すか、あるいは R^{12} と R^{13} とが繋がって窒素原子とともに飽和環状置換基を形成している基として定義されるが、 R^1 及び R^2 がともに水素原子であることが好ましい。また R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がアルキル基である場合が好ましい別の態様もある。さらにまた、 R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基又はエチル基である場合が好ましく、特に R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子であり、他方がメチル基である場合が好ましい。また、 R^{12} と R^{13} としては、水素原子であることが好ましい。アルキル基であることが好ましい別の態様もある。 R^{12} と R^{13} とが繋がって窒素原子とともに飽和環状置換基を形成している基としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、又はホモピペリジンなどが好ましい。

- [0094] 前記一般式（１）における G^7 中、 U は含窒素飽和環を示す。含窒素飽和環としては、例えば１個の窒素原子を環構成原子とする３～８員の単環式ヘテロ飽和環が挙げられ、好ましくは４～７員の環が挙げられる。具体的には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、又はホモピペリジン等が好適な例である。 m は０、１、又は２の整数を示すが、好ましくは１又は２であり、特に好ましくは１である。 m が１又は２の場合、 n は１、２又は３であることが好ましく、２又は３であることが特に好ましい。
- [0095] R^8 は U で示される含窒素飽和環を構成する環構成炭素原子における置換基であり、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基として定義されるが、水素原子であることが好ましい。また、置換されていてもよいアルキル基が好ましい。置換されていてもよいアルキル基としてはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、又はトリフルオロメチル基が例示され、特にメチル基が好ましい。
- [0096] R^9 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、又は水酸基として定義されるが水素原子であることが好ましい。また、置換されていてもよいアルキル基が好ましい。水酸基が好ましい別の態様もある。置換されていてもよいアルキル基としてはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、又はトリフルオロメチル基が例示され、特にメチル基が好ましい。
- [0097] 一般式（１）で表される本発明の化合物はシクロアルキル環構造に基づく幾何異性体として存在する場合もあるが、純粋な形態の任意の幾何異性体又は幾何異性体の任意の混合物も本発明の範囲に包含される。
- [0098] 一般式（１）で表される本発明の化合物は一個以上の不斉中心を有する場合があり、このような不斉中心に基づく光学対掌体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、又はラセミ体などはいずれも本発明の範囲に包含される。ラセミ体などの混合物は製造の容易さの点から好ましい別の態様もある。また、本発明の化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合あるいは環

状構造を有する場合には、二以上の立体異性体が存在する場合があるが、純粋な形態の任意の立体異性体又は立体異性体の任意の混合物はいずれも本発明の範囲に包含される。さらに、一般式（１）で表される本発明の化合物は互変異性体として存在しうる場合もあるが、互変異性体の存在は当業者に自明であり、互変異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。

[0099] プロドラッグとしては、生体内で化学的又は生化学的に加水分解されて本発明の化合物を再生するものを言う。例えば、本発明の化合物がカルボキシル基を有する場合には、そのカルボキシル基が適当なエステルに変換された化合物が挙げられる。このエステルの具体例としては、ピバロイルオキシメチルエステル、アセチルオキシメチルエステル、シクロヘキシルアセチルオキシメチルエステル、１－メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチルエステル、エチルオキシカルボニルオキシ－１－エチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ－１－エチルエステル等が挙げられる。一般式（１）で表される化合物又はその塩のプロドラッグも本発明の範囲に含まれる。

[0100] 本発明の化合物は塩として存在する場合もあり、これらも本発明に含まれる。塩の形態は特に限定されないが、一般的には酸付加塩が形成され、あるいは置換基の種類によっては塩基付加塩が形成される場合もある。塩としては薬学的に許容されるものが好ましい。薬学的に許容しうる塩を形成する酸及び塩基の種類は当業者には周知であり、例えばB e r g eらがJ. P h a r m. S c i., 1-19 (1977)に記載しているものなどを挙げることができる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素酸塩、リン酸塩、リン酸水素酸塩などの鉱酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、又はp-トールエンスルホン酸塩などの有機酸塩を含む。一個以上の置換基が酸性部分を含有する場合、塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩

、カリウム塩などのアルカリ金属の塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属の塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩、又はアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸の付加塩などを挙げることができる。

[0101] 一般式（１）で表される本発明の化合物における各置換基の組み合わせは特に限定されないが、例えば、以下の組み合わせを含む化合物が好ましい。

〔Ａ１〕 Xが炭素数１～３の低級アルキル基である化合物；

〔Ａ２〕 Xがハロゲン原子である化合物；

〔Ｂ１〕 Yが水素原子である化合物；

〔Ｂ２〕 Yが炭素数１～３の低級アルキル基である化合物；

〔Ｂ３〕 Yがエチル基である化合物；

[0102] 〔Ｃ１〕 〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕において、〔Ｂ１〕である化合物；

〔Ｃ２〕 〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕において、〔Ｂ２〕である化合物；

〔Ｃ３〕 〔Ａ１〕又は〔Ａ２〕において、〔Ｂ３〕である化合物；

〔Ｄ１〕 Zが炭素数１～３の低級アルキル基である化合物；

〔Ｄ２〕 Zがメチル基である化合物；

〔Ｄ３〕 Zが水素原子である化合物；

[0103] 〔Ｅ１〕 〔Ａ１〕～〔Ｃ３〕のいずれかにおいて、〔Ｄ１〕である化合物；

〔Ｅ２〕 〔Ａ１〕～〔Ｃ３〕のいずれかにおいて、〔Ｄ２〕である化合物；

〔Ｅ３〕 〔Ａ１〕～〔Ｃ３〕のいずれかにおいて、〔Ｄ３〕である化合物；

〔Ｆ１〕 Gが一般式（ G^1 ）である化合物；

〔Ｆ２〕 Gが一般式（ G^2 ）である化合物；

〔Ｆ３〕 Gが一般式（ G^3 ）である化合物；

〔Ｆ４〕 Gが一般式（ G^4 ）である化合物；

〔Ｆ５〕 Gが一般式（ G^5 ）である化合物；

- [F 6] Gが一般式 (G⁶) である化合物 ;
- [F 7] Gが一般式 (G⁷) である化合物 ;
- [0104] [G 1] [A 1] ~ [E 3] のいずれかにおいて、[F 1] である化合物 ;
- [G 2] [A 1] ~ [E 3] のいずれかにおいて、[F 2] である化合物 ;
- [G 3] [A 1] ~ [E 3] のいずれかにおいて、[F 3] である化合物 ;
- [G 4] [A 1] ~ [E 3] のいずれかにおいて、[F 4] である化合物 ;
- [G 5] [A 1] ~ [E 3] のいずれかにおいて、[F 5] である化合物 ;
- [G 6] [A 1] ~ [E 3] のいずれかにおいて、[F 6] である化合物 ;
- [G 7] [A 1] ~ [E 3] のいずれかにおいて、[F 7] である化合物 ;
- [0105] [H 1] Dが-C(O)NR¹⁰-である化合物 ;
- [H 2] Dが-N(R¹¹)-である化合物 ;
- [H 3] Dが酸素原子である化合物 ;
- [H 4] Dが-S(O)₂NR¹⁰-である化合物 ;
- [H 5] Dが-NR¹⁰C(O)-である化合物 ;
- [0106] [I 1] [A 1] ~ [G 7] のいずれかにおいて、[H 1] である化合物 ;
- [I 2] [A 1] ~ [G 7] のいずれかにおいて、[H 2] である化合物 ;
- [I 3] [A 1] ~ [G 7] のいずれかにおいて、[H 3] である化合物 ;
- [I 4] [A 1] ~ [G 7] のいずれかにおいて、[H 4] である化合物 ;
- [I 5] [A 1] ~ [G 7] のいずれかにおいて、[H 5] である化合物 ;
- [J 1] R⁴が炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル基である化合物 ;
- [J 2] R⁴が水素原子である化合物 ;
- [0107] [K 1] [A 1] ~ [I 5] のいずれかにおいて、[J 1] である化合物 ;
- [K 2] [A 1] ~ [I 5] のいずれかにおいて、[J 2] である化合物 ;
- [L 1] R¹⁰が炭素数 1 ~ 6 の低級アルキル基である化合物 ;
- [L 2] R¹⁰が水素原子である化合物 ;
- [M 1] [A 1] ~ [K 2] のいずれかにおいて、[L 1] である化合物 ;
- [M 2] [A 1] ~ [K 2] のいずれかにおいて、[L 2] である化合物 ;
- [0108] [N 1] R¹¹が水素原子である化合物 ;

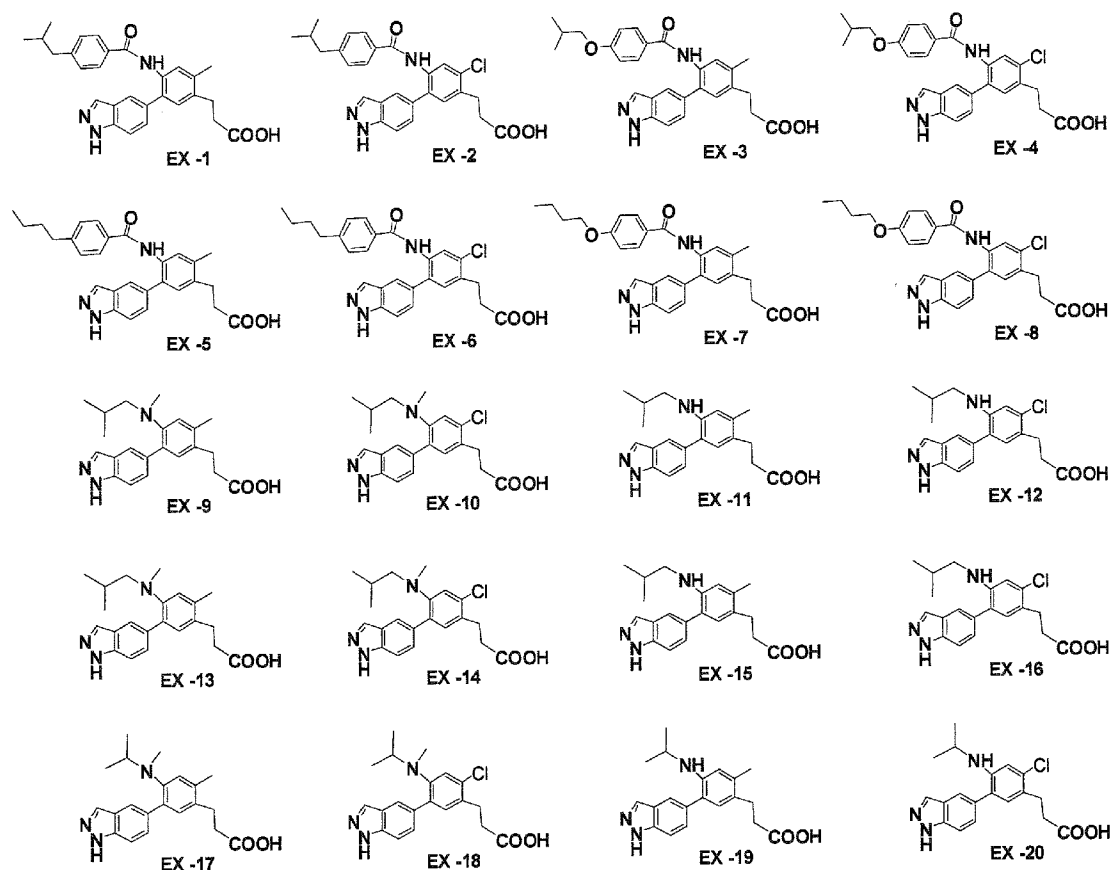
- [N 2] R¹¹が炭素数 1 ~ 3 のアルキル基である化合物；
- [O 1] [A 1] ~ [M 2] のいずれかにおいて、[N 1] である化合物；
- [O 2] [A 1] ~ [M 2] のいずれかにおいて、[N 2] である化合物；
- [P 1] A²が単結合である化合物；
- [Q 1] [A 1] ~ [O 2] のいずれかにおいて、[P 1] である化合物；
- [0109] [R 1] A²が置換されていてもよいアルキレンである化合物；
- [R 2] A²が置換されていてもよいアルケニレンである化合物；
- [S 1] [A 1] ~ [Q 1] のいずれかにおいて、[R 1] である化合物；
- [S 2] [A 1] ~ [Q 1] のいずれかにおいて、[R 2] である化合物；
- [T 1] Qが置換されていてもよい単環式芳香族基である化合物；
- [T 2] Qが置換されていてもよい多環式芳香族基である化合物；
- [T 3] Qがフェニル基である化合物；
- [0110] [U 1] [A 1] ~ [S 2] のいずれかにおいて、[T 1] である化合物；
- [U 2] [A 1] ~ [S 2] のいずれかにおいて、[T 2] である化合物；
- [U 3] [A 1] ~ [S 2] のいずれかにおいて、[T 3] である化合物；
- [V 1] R⁵、R⁶、及びR⁷のいずれか 1 つが水素原子である化合物；
- [V 2] R⁵、R⁶、及びR⁷のいずれか 2 つが水素原子である化合物；
- [V 3] R⁵、R⁶、及びR⁷のいずれか 1 つが置換されていてもよいアルキル基である化合物；
- [V 4] R⁵、R⁶、及びR⁷のいずれか 1 つが置換されていてもよいアルコキシ基である化合物；
- [V 5] R⁵、R⁶、及びR⁷のいずれか 1 つがハロゲン原子である化合物；
- [V 6] R⁵、R⁶、及びR⁷のいずれか 1 つがアリール基である化合物；
- [V 7] R⁵、R⁶、及びR⁷のいずれか 1 つがアリールオキシ基である化合物；
- [V 8] R⁵、R⁶、及びR⁷のいずれか 1 つがアラルキル基である化合物；
- [0111] [W 1] [A 1] ~ [U 3] のいずれかにおいて、[V 1] である化合物；
- [W 2] [A 1] ~ [U 3] のいずれかにおいて、[V 2] である化合物；
- [W 3] [A 1] ~ [U 3] のいずれかにおいて、[V 3] である化合物；

〔W4〕〔A1〕～〔U3〕のいずれかにおいて、〔V4〕である化合物；
 〔W5〕〔A1〕～〔U3〕のいずれかにおいて、〔V5〕である化合物；
 〔W6〕〔A1〕～〔U3〕のいずれかにおいて、〔V6〕である化合物；
 〔W7〕〔A1〕～〔U3〕のいずれかにおいて、〔V7〕である化合物；
 及び

〔W8〕〔A1〕～〔U3〕のいずれかにおいて、〔V8〕である化合物。

[0112] 一般式（１）に包含される本発明の化合物の好ましい態様として、例えば以下の化合物を例示することができるが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されるものではない。

[化5]



[0113] <製造方法>

一般式（１）で表される本発明の化合物は、文献には記載されていない新規化合物である。本発明の化合物は、例えば下記の方法により製造できるが、本発明の化合物の製造方法は下記の方法に限定されるものではない。

- [0114] それぞれの反応において、反応時間は特に限定されないが、後述の分析手段により反応の進行状態を容易に追跡できるため、目的物の収量が最大となる時点で終了すればよい。また、それぞれの反応は必要により、例えば、窒素気流下又はアルゴン気流下などの不活性ガス雰囲気下で行うことができる。それぞれの反応において、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、後述の方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。また、下記製造方法の実施においては、文献〔国際公開第WO 03/07686パンフレット、及び国際公開第WO 05/016862パンフレット〕を主たる参考文献として参照することができる。
- [0115] 本発明において用いられる保護基としては次のようなものが挙げられる。すなわち、カルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）に対する保護基、水酸基（ $-\text{OH}$ ）に対する保護基、ホルミル基（ $-\text{CHO}$ ）に対する保護基、及びアミノ基（ $-\text{NH}_2$ ）に対する保護基などが挙げられる。
- [0116] カルボキシル基に対する保護基としては、例えば炭素数1～4個のアルキル基、炭素数2～4個のアルケニル基、炭素数1～4個のアルコキシ基で置換された炭素数1～4個のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～4個のアルキル基などが挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、メトキシエチル基、トリクロロエチル基などが挙げられる。
- [0117] 水酸基に対する保護基としては、例えば、炭素数1～4個のアルキル基、炭素数2～4個のアルケニル基、炭素数1～4個のアルコキシ基で置換された炭素数1～4個のアルキル基、1～3個のハロゲン原子で置換された炭素数1～4個のアルキル基、3個の同一又は異なる炭素数1～4個のアルキル基あるいはフェニル基により置換されたシリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフリル基、プロパルギル基、トリメチルシリルエチル基などを表す。具体的には、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、メトキシメチル（MOM）基、メトキシエチル（MEM）基、トリクロロエチル基、フェニル基、メチルフェニル基、クロロフェニル基、ベンジル基、メチ

ルベンジル基、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ニトロベンジル基、メトキシフェニル基、N-メチルアミノベンジル基、N, N-ジメチルアミノベンジル基、フェナシル基、トリチル基、1-エトキシエチル (EE) 基、テトラヒドロピラニル (THP) 基、テトラヒドロフリル基、プロパルギル基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMs) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル (Alioc) 基、又は2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基などが挙げられる。

[0118] ホルミル基に対する保護基としては、例えばアセタール基などを表し、具体的には、ジメチルアセタールなどが挙げられる。

アミノ基に対する保護基としては、例えばベンジル基、メチルベンジル基、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ニトロベンジル基、メトキシフェニル基、N-メチルアミノベンジル基、N, N-ジメチルアミノベンジル基、フェナシル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル (Boc) 基、1-メチルー1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、又は2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基などが挙げられる。

[0119] 保護基は、製造工程の途中、あるいは最終段階において製造と同時、又は順次に、脱保護化することにより目的化合物に変換することができる。保護・脱保護反応は、公知の方法、例えば *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons 刊 (2007年版) に記載の方法などに準じて行えばよいが

、例えば、以下に示す（１）～（６）に挙げた方法などにより実施することができる。

[0120] （１）アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば極性溶媒中で塩基と反応させることで行われる。ここで用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、又はカリウムｔ－ブトキシドなどのアルカリ金属塩基や、トリエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。これらの使用量は反応物に対し、アルカリ金属塩基の場合、通常は１～２０倍モル量、好ましくは１～１０倍モル量が例示され、また、有機塩基の場合、１倍モル～大過剰量が例示される。反応溶媒は、通常、反応を妨げない不活性媒体、好ましくは極性溶媒中で反応を行うことが好ましい。極性溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、又はジオキサン等が挙げられ、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。反応温度は、例えば－１０℃～溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間はアルカリ金属塩基を用いた場合、通常は０．５～７２時間で、好ましくは１～４８時間が例示され、有機塩基を用いた場合、通常は５時間～１４日間が例示されるが、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は目的化合物の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

[0121] （２）酸性条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、又はアニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、又はｐ－トルエンスルホン酸等）、ルイス酸（三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、臭化アルミ、又は塩化アルミ等）又は無機酸（塩酸、又は硫酸等）若しくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、－１０～１００℃の温度で行なわれる。また添加剤としてエタランチオール、又は１，２－エタンジチオールなどを添加する方法もある。

[0122] （３）加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒〔エーテル系（テトラヒ

ドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、又はジエチルエーテル等)、アルコール系(メタノール、又はエタノール等)、ベンゼン系(ベンゼン、又はトルエン等)、ケトン系(アセトン、又はメチルエチルケトン等)、ニトリル系(アセトニトリル等)、アミド系(ジメチルホルムアミド等)、エステル系(酢酸エチル等)、水、酢酸、又はそれらの2種類以上の混合溶媒等]中、触媒(パラジウム炭素粉末、酸化白金(PtO_2)、活性化ニッケル等)の存在下、常圧又は加圧下の水素ガス、ギ酸アンモニウム、又はヒドラジン水和物などの水素源存在下、 $-10\sim 60^\circ\text{C}$ での温度で行なわれる。

[0123] (4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒(テトラヒドロフラン、又はアセトニトリル等)中、テトラ- n -ブチルアンモニウムフルオリド等を用いて、 $-10\sim 60^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

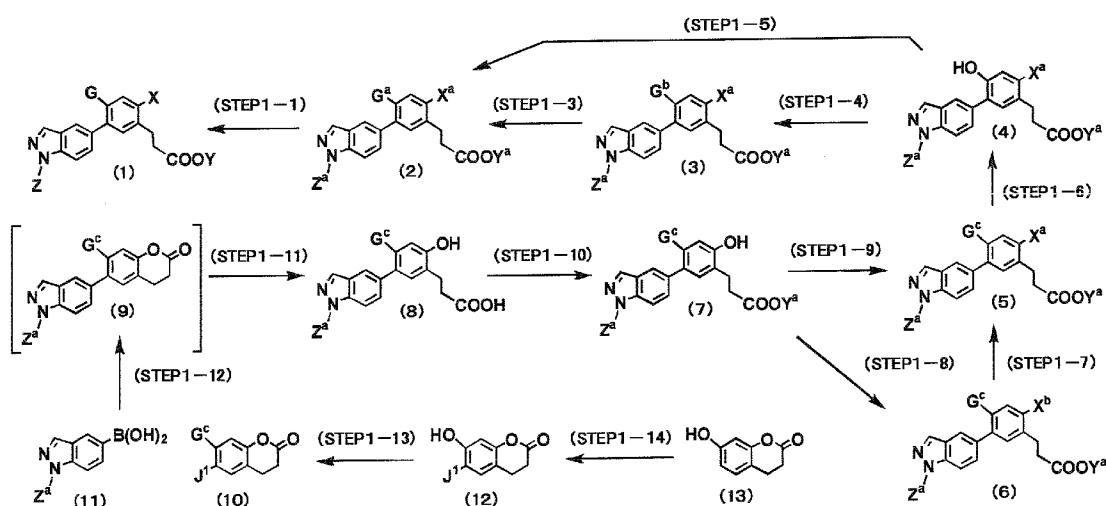
(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば酸性溶媒(酢酸、 $\text{pH}4.2\sim 7.2$ の緩衝液又はそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、超音波の照射下又は非照射下で、 $-10\sim 60^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

[0124] (6) 金属錯体を用いた脱保護反応は、例えば有機溶媒(ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、又はエタノール等)、水又はそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、又はピロリジン等)、有機酸(酢酸、ギ酸、又は2-エチルヘキサン酸等)及び/又は有機酸塩(2-エチルヘキサン酸ナトリウム、又は2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(トリフェニルホスフィン等)の存在下又は非存在下、金属錯体[テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、又は塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等]を用いて、 $-10\sim 60^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

[0125] (製造法1)

一般式（１）〔一般式（１）中、Ｙ、Ｚ、及びＧは前記と同義であり、Ｘはシアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、水酸基、 $-N(R^1)(R^2)$ 、又は $-C(O)NHR^3$ を示す〕で表される化合物は、下記に示す反応経路により製造することができる。下記スキーム中、「STEP」とは工程を意味し、「STEP 1-1」とは例えば、工程 1-1であることを示している。

[0126] [化6]



[0127] 例えば、一般式（１）で表される化合物において、Ｙが水素原子である化合物は、一般式（２）〔一般式（２）中、Ｘ、Ｙ、Ｚ及びＧは前記と同義であり、 X^a 、 Y^a 、及び Z^a は、それぞれ前記Ｘ、Ｙ、及びＺと同義であるか、あるいはこれらのうちの１以上の基が保護されていてもよい。Ｇ^aは、Ｇと同義であるか（ただしＧは保護されていてもよい）、あるいは、シアノ基又はカルボキシル基を示す〕で表される化合物において、脱保護反応を行うことによって製造することができる（工程 1-1）。

[0128] 脱保護反応は、公知の方法、例えば *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons 刊（２００７年版）に記載の方法などに準じて行えばよい。 X^a 、 Y^a 、 Z^a 、及び G^a がそれぞれＸ、Ｙ、Ｚ、及びＧと同じ基である場合には、一般式（２）で表される化合物は一般式（１）で表される化合物の一部

であり、上述の工程 1-1 は不要である。

[0129] 一般式 (2) で表される化合物から一般式 (1) で表される化合物への変換反応において、加水分解反応を実施する際には、通常、塩基性条件下で加水分解反応することが好ましく、アルカリ金属塩基で加水分解することがさらに好ましい。また、一般式 (2) で表される化合物から一般式 (1) で表される化合物への反応は、極性溶媒中で反応を行うことが好ましい。

[0130] 塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、又はカリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属塩基や、トリエチルアミンなどの有機塩基が挙げられる。これらの使用量は一般式 (2) で表される化合物に対し、アルカリ金属塩基の場合、1~20 倍モルが好ましく、1~10 倍モルがさらに好ましい。有機塩基の場合、1 倍モル~大過剰量が好ましい。

[0131] 極性溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、又はジオキサン等が挙げられ、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。反応温度は、例えば室温~溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間はアルカリ金属塩基を用いた場合、通常は 0.5~72 時間で、好ましくは 1~48 時間が例示され、有機塩基を用いた場合、通常は 5 時間~14 日間の例示される。

反応後、一般式 (1) で表される化合物が用いた塩基との塩を形成して固体となる場合、これを常法により単離、精製することにより一般式 (1) で表される化合物の塩を得ることができる。

[0132] 上記一般式 (1) において、Y が置換されていてもよいアルキル基を示す場合には、例えば、一般式 (1) において Y が水素原子を示す化合物と下記の一般式 (V) : Y^1-OH (式中、 Y^1 は置換されていてもよいアルキル基を示す) とを用いてエステル化を行うことにより製造することができる (工程 1-2)。

[0133] エステル化としては、例えば無機ハロゲン化物と無溶媒又は不活性溶媒中反応し、酸ハロゲン化物とした後、溶媒の非存在下又は不活性な溶媒に溶解

した溶液中で過剰量の水酸化物と反応する方法などが挙げられる。無機ハロゲン化物としては、例えば塩化チオニル、塩化ホスホリル、五塩化リン、又は三塩化リンなどを用いることができるが、塩化チオニルが好ましい。使用する量は、通常は一般式（１）で表される化合物に対して１倍モル～大過剰が例示され、好ましくは１．５～５倍モルが例示される。不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はクロロベンゼン等のベンゼン類が例示される。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができる。反応を促進するため触媒量の N,N -ジメチルホルムアミドを加えてもよい。反応温度は通常は室温～溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間は一般的には０．５～２４時間が例示され、好ましくは１～６時間が例示される。

[0134] 溶媒を使用せず過剰量の一般式（V）で表される化合物を用いて反応を行うことも可能である。反応温度は -10°C ～室温までの適当な温度が選択される。反応時間は一般的には０．５～２４時間で、好ましくは０．５～６時間が例示される。上記反応において保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiに記載された方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

[0135] エステル化を行うに際して、例えば、新実験化学講座（日本化学会編、丸善株式会社出版）、１４巻、１００２頁に記載の「アルコールによるエステル化」、同書籍同巻、１００２頁に記載の「オーアルキル化剤によるエステル化」、同書籍同巻、１００８頁に記載の「ハロゲン化アルキルによるエステル化」、同書籍２２巻、４５頁に記載の「脱水剤を用いるエステル化反応」等を参照することができる。

[0136] 一般式（２）で表される化合物において、 G^a が一般式（ G^2 ）又は（ G^5 ）であり、一般式（ G^2 ）及び（ G^5 ）における D が $-NR^{10}C(O)-$ である化合物は、一般式（２）〔一般式（２）式中、 X^a 、 Y^a 、及び Z^a は、それぞれ前記

と同義であり、 (G^2) 及び (G^5) は保護されていてもよい] で表される化合物において、 G^a がカルボキシル基 ($-\text{COOH}$) である化合物から、文献 [新実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、22 巻、137 頁に記載の「酸アミド及び酸イミド」] に記載の方法、及び当文献記載の参考文献に準じてアミド化反応を行うことによって製造することができる。

[0137] 一般式 (2) で表される化合物において G^a が一般式 (G^3) 又は (G^6) で表される基であり、一般式 (G^3) 及び (G^6) における A^1 が炭素数 1 のアルキレンを示し、 D が $-\text{N}(R^{11})-$ を示す化合物は、一般式 (2) で表される化合物において G^a がカルボキシル基である化合物又は G^a がシアノ基である化合物から合成することができる。すなわち、水素添加還元によってアルデヒド基に変換したのち、後述の還元アミノ化などの反応を用いることにより合成することができることは、当業者であれば周知のことであろう。

[0138] 一般式 (2) で表される化合物において、 G^a がカルボキシル基である化合物は、一般式 (2) で表される化合物において、 G^a がシアノ基である化合物から、工程 1-1 の方法に準じて加水分解反応を行うことによって製造することができる。

[0139] 一般式 (2) で表される化合物において、 G^a が一般式 (G^3) 又は (G^6) であり、 (G^3) 及び (G^6) における A^1 が炭素数 2 から 6 の置換されていてもよいアルキレンであり、 D が $-\text{N}(R^{11})-$ である化合物は、一般式 (2) [一般式 (2) 中、 X^a 、 Y^a 、及び Z^a はそれぞれ前記と同義であり、一般式 (G^3) 及び (G^6) における A^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、及び Q はそれぞれ前記と同義である] で表される化合物において G^a が一般式 (G^1) であり、一般式 (G^1) における A^2 が D との結合部分に二重結合を一つ有するアルケニレンであり、一般式 (G^1) における R^4 が水素原子である化合物から製造することができる。

[0140] 例えば、一般式 (2) で表される化合物において G^a がビニル基である化合物に対して、文献 [新実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、20 巻、279 頁に記載の「アミン類」、及び同書籍同巻、292 頁に記載

の「付加反応による合成」、及びスニーカス (V. Snieckus)、ケミカル・レビュー (Chemical Review)、1990年、90巻、879頁] 記載の方法、あるいは当文献記載の参考文献に準じて不活性溶媒中、アミノ化する方法などが挙げられる。ここで言うアミノ化には、無置換の $-NH_2$ だけでなく、1個又は2個の置換基を有してもよいアミノ基に変換する方法も含有される。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール又はエタノールなどのアルコール溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。アミノ化試薬の例としては、例えばアンモニア、メチルアミンなどの一級アミン類、ジメチルアミンなどの二級アミン類が挙げられる。アミノ化試薬は、前述の一般式(2)で表される化合物に対し1倍モル以上〜大過剰を使用することが好ましい。反応は室温〜200℃程度の加熱条件下で行なうことが好ましく、反応時間は0.5時間〜72時間が好ましい。

[0141] 一般式(2)で表される化合物において G^a が一般式(G^3)又は一般式(G^6)であり、一般式(G^3)及び(G^6)における A^1 が炭素数2から6の置換されていてもよいアルキレンであり、Dが酸素原子である化合物は、一般式(2)で表される化合物において G^a が一般式(G^1)であり、一般式(G^1)における A^2 はDとの結合部分に二重結合を一つ有するアルケニレンであり、 R^4 は水素原子である化合物から製造することができる。例えば、一般式(2)で表される化合物において G^a がビニル基である化合物を、後述の工程1-3(i i)記載の方法に準じて不活性溶媒中、エーテル化する方法などが挙げられる。

[0142] 一般式(2)で表される化合物において G^a が一般式(G^1)、(G^2)、(G^4)、(G^5)、又は(G^7)であり、一般式(G^2)及び(G^5)におけるDが酸素原子又は $-N(R^{11})-$ である化合物は、一般式(3) [一般式(3)中、 X^a 、 Y^a 、及び Z^a は、それぞれ前記と同義であり、 G^b はp-トルエンスルホ

ニルオキシ基 (TsO-)、メタンスルホニルオキシ基 (MsO-)、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (TfO-) であり、(G¹)、(G²)、(G⁴)、(G⁵)、及び (G⁷) は保護されていてもよい] で表される化合物から製造することができる (工程 1-3)。この工程 1-3 を実施するに際して、一般式 (3) 中の G^b は TsO-、MsO-、又は TfO- を示すが、G^b は TfO- 又は MsO- が好ましく、TfO- が特に好ましい。G^b が G^a と同じ基である場合、一般式 (3) で表される化合物は一般式 (2) で表される化合物の一部であり、上述の工程 1-3 は不要である。

[0143] この工程 1-3 は以下に挙げる (i) ~ (iv) のいずれかの方法により行うことができる。

(i) 一般式 (2) において G^a が一般式 (G¹) 又は (G⁴) である化合物は [一般式 (G¹) 及び (G⁴) は保護されていてもよい]、例えば第 4 版実験化学講座 (日本化学会編、丸善株式会社出版)、25 巻、403 頁に記載の方法、文献 [辻 (J. Tsuji)、有機合成協会誌 2001 年、59 巻、6 号、609 頁、宮浦憲夫、鈴木章、ケミカル・レビュー (Chemical Review)、1995 年、95 巻、2457 頁、及びスニーカス (V. Snieckus)、ケミカル・レビュー (Chemical Review)、1990 年、90 巻、879 頁] に記載の方法、あるいは当文献記載の参考文献に準じて、一般式 (3) で表される化合物から製造することができる。不活性溶媒中、一般式 (3) で表される化合物をアルキル化、アルケニル化、アルキニル化、又はアリール化することが好ましい。不活性溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。アルキル化、アルケニル化、アルキニル化、又はアリール化は、例えば、ニッケル触媒又はパラジウム触媒の何れかの存在下で、アルキル化試薬、アルケニル化試薬、アルキニル化試薬、又はアリール化試薬と反応させることにより好適に行なうことができる。別法として、文献 [宮浦ら、Journal Of Organo

metallic Chemistry、2000年、611巻、392頁]に記載の方法、あるいは当文献記載の参考文献に準じて、一般式(3)で表される化合物を有機ボロン酸化合物に誘導したのち、パラジウム触媒存在下、有機ハロゲン化物(アリアルハライド、アルキルハライド、アルケニルハライド、又はアルキニルハライドなど)、有機スルホニル化合物(アリアルトリフラート、アルケニルトリフラートなど)、又はジアルコキシリン酸を含む有機リン試薬(ベンジルジアルキルホスファートなど)などとのカップリング反応を実施することによっても製造することができる。

[0144] ニッケル触媒の例としては、例えばジクロロ(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)、ジクロロ(1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、又はビス(アセチルアセトナト)ニッケル(II)が挙げられる。

パラジウム触媒の例としては、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、テトラキス(メチルジフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、塩化ビス(アセトニトリル)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、又は塩化ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウムなど市販されている触媒を購入してそのまま反応系中に加えてもよい。あるいは、酢酸パラジウムやトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムなどと任意の配位子から別途調製、単離した触媒を反応系中に加えてもよい。酢酸パラジウムやトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムなどと任意の配位子を混合することによって反応系中で反応に関与すると考えられる触媒を調製してもよい。パラジウムの価数は0であっても+2であってもよい。配位子としては、トリフリルホスフィン、トリ(*o*-トリル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、トリ(*t*-ブチル)ホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホス

フィン、1, 1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル、2-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）ビフェニルなどのホスフィン配位子又はイミダゾルー2-イリデンカルベン類などのホスフィンミミック配位子などが例示される。また、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、2-ジシクロヘキシル-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル、又は1, 2, 3, 4, 5-ペンタメチル-1'-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン）なども例示される。用いるパラジウム触媒の当量数は、等量であっても触媒量であってもよいが、0.01~20.0mol%が好ましく、特に0.10~10.0mol%がより好ましい。

[0145] 塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリエチルアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、リチウムメトキシドなどが例示される。反応温度は、20℃から150℃までの間が好ましく、特に好ましくは、20℃から120℃の間が例示される。

[0146] 反応系としては、水-有機溶媒の二相系、含水有機溶媒、あるいは有機溶媒の均一系いずれであってもよく、反応に用いられる試薬の性質を考慮し、必要に応じて適切な系を選ぶことができる。有機溶媒としては、例えばトルエン、キシレン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジグリムなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、アセトニトリルなどのニトリル系溶媒、アセトン、シクロヘキサノンなどのケトン系溶媒、酢酸エチルエステルなどのエステル系溶媒、又はピリジンなどのヘテロ環系溶媒などを用いることが例示される。また、2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。

[0147] アルキル化試薬、アルケニル化試薬、アルキニル化試薬、又はアリール化

試薬としては、例えばヨウ化メチルマグネシウムや臭化メチルマグネシウムなどを含むグリニャール試薬、臭化エトキシカルボニルエチル亜鉛や臭化エトキシカルボニルメチル亜鉛などを含む有機亜鉛試薬、アリルトリブチルスズやビニルトリブチルスズなどを含む有機スズ試薬、ビニルジイソブチルアルミニウムなどを含む有機アルミニウム試薬、アルキルボロン酸、アルケニルボロン酸、アリールボロン酸などを含む有機ホウ素試薬、メチルリチウムやビニルリチウムなどを含む有機リチウム試薬、アルキル銅やアルケニル銅などを含む有機銅試薬、又はビニルトリメチルシランやトリメチルシリルアセチレンなどを含む有機ケイ素試薬などが挙げられる。一般式（3）で表される化合物に対し、アルキル化試薬、アルケニル化試薬、アルキニル化試薬、又はアリール化試薬は、1～20倍モル使用することが好ましく、触媒は0.0001～1倍モル使用することが好ましい。

[0148] 反応は、0～150℃、好ましくは室温～120℃で行うことができ、反応時間は0.1時間～48時間が好ましい。例えば、上記のアルキル化試薬として、テトラメチルスズを用いることにより一般式（2）においてG^aがメチル基である化合物を製造できる。アリルトリブチルスズを用いることにより、G^aがアリル基である化合物を製造できる。臭化エトキシカルボニルエチル亜鉛を用いることにより、G^aがエトキシカルボニルエチル基である化合物を製造できる。臭化エトキシカルボニルメチル亜鉛を用いることにより、G^aがエトキシカルボニルメチル基である化合物を製造できる。ビニルトリブチルスズを用いることにより、G^aがビニル基である化合物を製造できる。また、アリールボロン酸を用いることにより、G^aが対応のアリール基である化合物を製造できる。

[0149] また、パラジウム触媒、塩基、及びヨウ化銅（I）などの存在下、アクリル酸エステル、アクリロニトリル、プロパルギルアルコール誘導体、又は末端アセチレン誘導体などを含むアルケニル化合物若しくはアルキニル化合物を反応させることによっても目的物を製造することができる。これらの反応に関しては、H e c k. R. F. ら J. O r g. C h e m. , 2947 (1

978)、Sonogashira, K. ら *Tetrahedron*, 2303 (1984) 等を参照することができる。パラジウム触媒の例として、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)/トリフェニルホスフィン系、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)/トリ(*tert*-ブチル)ホスフィン系、又はジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(0)/トリ(*tert*-ブチル)ホスフィン系などが挙げられる。塩基の例として、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、フッ化カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、又はナトリウム *tert*-ブトキシドなどが挙げられる。上記合成中、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiによる方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

- [0150] (ii) 一般式(2)において G^a が一般式(G^2)、(G^5)、又は(G^7)であり、一般式(G^2)及び(G^5)におけるDが-N(R^{11})-である化合物は[一般式(G^2)、(G^5)、及び(G^7)は保護されていてもよい]、一般式(3)で表される化合物とアミノ化剤とのカップリングを不活性溶媒中でパラジウム触媒、リン化合物、及び塩基の存在下に行なうことにより製造することができる(例えば、Buchwald, S. L., *J. Org. Chem.*, 1158 (2000)、Buchwald, S. L., *Organic Letters*, 1101 (2000)に準ずる)。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、トルエン、又はN,N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば前述のパラジウム触媒などが挙げられるが、好ましい触媒としてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)又は酢酸パラジウム(II)などが例示される。リン化合物としては、例えば2-(*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニル

、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、キサントフォス、又はトリ（tert-ブチル）ホスフィンが挙げられる。塩基としては、例えばナトリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、又はリン酸カリウムなどが挙げられる。アミノ化剤としては、例えばリチウムヘキサメチルジシラジド、メチルアミンなどの一級アミン類又はジメチルアミンなどの二級アミン類などが挙げられる。リチウムヘキサメチルジシラジドを用いることによりアミノ基がG^aに導入された一般式（2）で表される化合物を製造することができる。また、メチルアミンを用いることによりメチルアミノ基を導入することができ、ジメチルアミンを用いることによりジメチルアミノ基を導入することができる。G^aに対応するアミノ基を有する置換基もこの方法に準じて導入することができる。

[0151] (iii) 一般式（2）においてG^aが一般式（G²）又は（G⁵）であり、一般式（G²）及び（G⁵）においてDが酸素原子である化合物は「一般式（G²）及び（G⁵）は保護されていてもよい」、一般式（3）で表される化合物から製造することができる。一般式（3）で表される化合物を不活性溶媒中、エーテル化することが好ましい方法として挙げられる。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、若しくはスルホランなどの溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。エーテル化試薬としては、例えばリチウム、ナトリウム、又はカリウムなどの金属アルコラート（例えば、メチラート、エチラートなどのC₁₋₆アルコキシド、2-ヒドロキシエチラート、2-メトキシエチラートや2-メタンスルホニルエチラートなどを含む）が挙げられる。反応は銅触媒存在下で行うことが好ましく、反応温度は室温～180℃程度である。エーテル化剤は1～20倍モル使用することが好ましい。例えば、金属アルコラートとしてメチラートを使用するとメトキシ基がG^aに導入された一般式（2）で表される化合物が得られる。エチラートを使用する

ことによりエトキシ基を導入することができ、2-ヒドロキシエチラートを使用することにより2-ヒドロキシエトキシ基を導入することができ、2-メトキシエチラートを使用することにより2-メトキシエトキシ基を導入することができ、2-メタンスルホニルエチラートを使用することにより2-メタンスルホニルエトキシ基を導入することができる。反応時間は0.1時間～72時間が好ましい。

- [0152] 別法として、一般式(2)において G^a が一般式(G^2)又は(G^5)であり、一般式(G^2)及び(G^5)においてDが酸素原子である化合物は[一般式(G^2)及び(G^5)は保護されていてもよい]、一般式(3)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム触媒、リン化合物、及び塩基の存在下でエーテル化剤と反応させることにより製造することができる(例えば、Buchwald, S. L., J. Org. Chem., 1158 (2000)、Buchwald, S. L., Organic Letters, 1101 (2000)に準ずる)。不活性溶媒の例としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、又はトルエンが挙げられる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム(I I)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、又は酢酸パラジウム(I I)などが挙げられる。リン化合物としては、例えば2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、又は2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2'-ジメチルアミノ-1,1'-ビナフチルが挙げられる。また、塩基としては、例えばナトリウム tert-ブトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸セシウム、又はリン酸カリウムなどが挙げられる。エーテル化剤としては、例えばメタノール、エタノール、エチレングリコール、又はメタンスルホニルエタノールを含むアルコールが挙げられる。使用するアルコールの種類に応じて G^a が対応するアルコキシ基に変換された一般式(2)で表される化合物が得られる。さらに、該アルコキシ基のアルキル部分が保護基である場合には脱保護反応を行なうことにより

、 G^a が水酸基である化合物に変換することができる。保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記Greene及びWuts、並びにKocienskiに記載された方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

[0153] (iv) 一般式(2)において G^a がシアノ基である化合物は、一般式(3)で表される化合物から製造することができる。一般式(3)で表される化合物を不活性溶媒中、適当なシアノ化剤を用いてシアノ化する方法が好ましい例として挙げられる(例えば、Newman, M. S. ら J. Org. Chem., 2525 (1961) に準ずる)。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、メタノール、エタノール、若しくはプロパノールなどの溶媒、水、又はこれらの混合溶媒が挙げられる。シアノ化剤としては、例えばシアン化銅(I)、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、シアン化亜鉛、シアン化銀、又はフェロシアン化カリウムなどが挙げられる。シアノ化剤は1~20倍モル使用することが好ましく、反応は室温~180℃程度で行うことが好ましい。

[0154] 別法として、一般式(3)で表される化合物の上記シアノ化剤とのカップリングは、不活性溶媒中、触媒及びリン化合物存在下にて実施できる。(例えば、Weissman, S. A. 他、J. Org. Chem., 2005, 70, 1508 に準ずる)。触媒として、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロ(ビス(トリフェニルホスフィン))パラジウム(II)、ジクロロ(ビス(ベンゾニトリル))パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ニッケル(II)、ジクロロ(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ジブロモ(ビス(トリフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)、ジブロモ(ビス(トリフェニルホスフィノ)プロパン)ニッケル(II)などが挙げられる。

ルホスフィン)) ニッケル (I I)、又はビス (アセチルアセトナト) ニッケル (I I) などが挙げられ、リン化合物として、例えば、2- (ジ-tert-ブチルホスフィノ) ビフェニル、2- (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン、キサントフォス、又はトリ (tert-ブチル) ホスフィンが挙げられる。上記合成中、保護基による保護及びその後の脱保護が必要な場合は、上記 Greene 及び Wuts、並びに Kocienski に記載された方法を利用することにより適宜反応を行うことができる。

[0155] 一般式 (3) で表される化合物は、一般式 (4) [式中、 X^a 、 Y^a 、及び Z^a は、それぞれ前記と同義である] で表される化合物から製造することができる (工程 1-4)。すなわち、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、又は炭酸水素ナトリウムなどの適当な塩基の存在下、p-トルエンスルホン酸クロリド、メタンスルホン酸クロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物などを反応させる公知の方法が好適な例として挙げられる。

[0156] 一般式 (2) で表される化合物において、 G^a が一般式 (G^2) 又は (G^5) であり、一般式 (G^2) 及び (G^5) における D が酸素原子である化合物 [一般式 (G^2) 及び (G^5) は保護されていてもよい] は、一般式 (4) で表される化合物をアルキル化することによって製造することができる (工程 1-5)。

[0157] アルキル化としては、例えば G^a のハロゲン化物 (塩化物、臭化物、ヨウ化物等) を用いる方法が挙げられる。反応は通常、塩基存在下にて行うことができる。塩基としては、例えば無機塩基が好ましく、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、若しくはカリウム t-ブトキシド等のアルカリ金属化合物、又はピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -ウンデセン、トリメチルアミン、若しくは

トリエチルアミン等の有機第3級アミンを1～10倍モル使用することが例示され、好ましくは1～5倍モルである。また、炭酸カリウムを用いることが特に好ましい。G^aのハロゲン化物は一般式(4)で表される化合物に対して、1倍モル以上使用することが好ましく、特に好ましくは2～10倍モルである。反応溶媒としては、例えば水、メタノール若しくはエタノールなどのアルコール溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトン、2-ブタノン、ジメチルスルホキシド、又はアセトニトリル等の不活性溶媒を単独で用いるか、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられるが、好ましくは水、N,N-ジメチルホルムアミド、又はアセトンを用いることができる。反応濃度は-10℃以上が例示され、好ましくは0～80℃が挙げられる。反応時間は通常0.5時間以上、好ましくは2～20時間が挙げられる。反応の進行が遅い場合には、必要に応じて原料に対して0.1～1.5倍モルのヨウ化カリウム、銅粉末などの触媒を加えてもよい。

- [0158] 前記工程1～5におけるアルキル化の別法として、光延反応によるアルキル化が挙げられる。すなわち、一般式(2)で表される化合物において、G^aが一般式(G²)又は(G⁵)であり、一般式(G²)及び(G⁵)におけるDが酸素原子である化合物は、一般式(4)で表される化合物から、例えば文献[光延(O. Mitsunobu)、シンセシス(SYNTHESIS)、1981年、1頁]記載の光延反応によっても製造することができる。例えば、上記の化合物は、一般式(4)で表される化合物と置換基G^aとなる市販の、あるいは公知の方法又は公知の方法に準じて調製可能なG^aの水酸化物とを有機溶媒中、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のホスフィン類及びアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、又はN,N,N',N'-テトライソプロピルカルボキサミド等のアゾ化合物の存在下で反応させることにより製造することができる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフ

ラン、若しくはジメトキシエタン等のエーテル類、塩化メチレンなどのハロゲン系溶媒、又はベンゼン、トルエン、若しくはキシレン等のベンゼン類が例示され、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。ホスフィン類の使用量としては、一般式(4)で表される化合物に対して、通常は1～10倍モル、好ましくは1.5～5倍モルが例示される。アゾ化合物の使用量としては、一般式(4)で表される化合物に対して、通常は1～10倍モル、好ましくは1.5～5倍モルが例示される。アルコールの使用量としては、一般式(4)で表される化合物に対し通常は1～10倍モル、好ましくは1.5～5倍モルが例示される。反応温度としては、通常は-20℃～60℃までの適当な温度が選択されるが、好ましくは0℃～室温が例示される。反応時間は一般的には1時間から3日間で、好ましくは3～24時間である。

[0159] 一般式(2)で表される化合物において、 G^a が一般式(G^2)又は(G^5)であり、一般式(G^2)及び(G^5)におけるDが酸素原子である化合物は、一般式(4)で表される化合物から、第4版実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)、20巻、200頁に記載されているように、酸触媒存在下、市販の、あるいは公知の方法又は公知の方法に準じて調製可能なアルケンを付加することで製造することができる。ここで用いるアルケンとしては、例えばイソブチレン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、置換されているか若しくは無置換のスチレン、又は α -メチルスチレンなどの芳香環を持つアルケンなどが挙げられる。アルケンの使用量としては一般式(4)で表される化合物に対し通常は1モル～大過剰、好ましくは1.5～10倍モルが例示される。使用する酸触媒としては塩酸若しくは硫酸などの鉱酸、三フッ化ホウ素(溶媒コンプレックスも含む)、テトラフルオロホウ酸、又はトリフルオロスルホン酸などが例示される。酸触媒の使用量は一般式(4)で表される化合物に対して通常は0.05～5倍モル、好ましくは0.1～2倍モルである。溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、若しくはジメトキシエタン等のエーテル類、塩化メチレンなどのハロゲン

系溶媒、又はベンゼン、トルエン、若しくはキシレン等のベンゼン類が例示され、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。また反応に供するアルケンを溶媒として使用することもある。反応温度は通常は -20°C ～ 60°C までの適当な温度が選択されるが好ましくは $0\sim50^{\circ}\text{C}$ が例示される。反応時間は一般的には1時間から3日間で、好ましくは3～24時間である。

[0160] 一般式(2)で表される化合物において、 G^a が一般式(G^5)であり、一般式(G^5)におけるDが酸素原子であり、 A^2 が単結合である化合物は、一般式(4)で表される化合物から、第4版実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)、20巻、191頁に記載の例に従い、一般式(4)で表される化合物とハロゲン化アリールとを塩基性条件下で反応させることにより製造することができる。ハロゲン化アリールは置換されていても無置換であってもよく、市販の、あるいは公知の方法又は公知の方法に準じて調製可能なアリールの塩化物、臭化物あるいはヨウ化物が挙げられるが、臭化物又はヨウ化物が好ましい。ハロゲン化アリールの代わりにアリールトリフラートを用いてもよい。ハロゲン化アリールの使用量としては、一般式(4)で表される化合物に対して通常は1モル～大過剰、好ましくは2～10倍モルが例示される。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、若しくはカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属化合物、又はピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリメチルアミン、若しくはトリエチルアミン等の有機第3級アミンが例示される。塩基の使用量としては、一般式(4)で表される化合物に対して通常は1～10倍モル、好ましくは1～5倍モルが例示される。反応に触媒として銅粉、ハロゲン化第一銅あるいは銅アルコキシドを加えることもできる。相間移動触媒やクラウンエーテルを加えてもよい。これら添加物の量は、一般式(4)で表される化合物に対して通常は0.05～3倍モル、好ましくは0.1～1倍モル程度である。反応溶媒としてはトルエ

ン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、若しくはニトロベンゼンなどの炭化水素系溶媒、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、ジオキサン若しくはジグライムなどのエーテル系溶媒、又はピリジンなどのヘテロ環系溶媒などを用いることができる。2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。反応温度としては通常は室温～300℃までの適当な温度が選択されるが、好ましくは室温～200℃が例示される。反応時間は一般的には1時間から7日間で、好ましくは16時間～3日である。

[0161] 一般式(4)で表される化合物は、一般式(5) [式中、 X^a 、 Y^a 、及び Z^a は、それぞれ前記と同義であり、 G^o は水酸基の保護基を示す。] で表される化合物から製造することができる(工程1-6)。すなわち、一般式(5)における G^o を、前述のProtective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons刊(2007年版)に記載の方法などに準じて除去すればよい。

一般式(5)における G^o が一般式(2)における G^a と等しい場合、工程1-6、及び前述の工程1-3～工程1-5は不要である。

[0162] 一般式(5)における G^o としてはアルキル基などが例示され、具体的には、メチル基などが挙げられる。前述の工程1-6の例としては脱メチル化などが挙げられ、脱メチル化としては、例えばピリジン塩酸錯体中、約180℃での反応を行なう方法、又は三臭化ホウ素を用いる方法などが挙げられる。メトキシ基を常法の脱メチル化反応により水酸基に変換するに際し、エステル基も同時にカルボキシル基に変換された場合には、工程1-2に準じてカルボキシル基のエステル化反応を行うことで製造することができる。

[0163] 一般式(5)で表される化合物において、 X^a がシアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、又は $-N(R^1)(R^2)$ である化合物 [式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ前記と同義である。] は、一般式(6) [一般式(6)中、 G^o 、 Y^a 、及び Z^a は、それぞれ前記と同義であり、 X^b はp-トルエンスルホニルオ

キシ基 (TsO-)、メタンスルホニルオキシ基 (MsO-)、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (TfO-) である] で表される化合物から、工程 1-3 と同様の方法にて製造することができる (工程 1-7)。この工程 1-7 を実施するに際して、式 (6) 中の X^b は TsO-、MsO-、又は TfO- を示すが、 X^b は TfO- 又は MsO- であることが好ましく、TfO- が特に好ましい。 X^b が X^a と同じ基である場合、一般式 (6) で表される化合物は一般式 (7) で表される化合物の一部であり、上述の工程 1-7 は不要である。

[0164] 前記一般式 (6) で表される化合物は、前記一般式 (7) [一般式 (7) 中、 G^c 、 Y^a 、及び Z^a は、それぞれ前記と同義である] で表される化合物を工程 1-4 と同様の方法にて製造することができる (工程 1-8)。

前記一般式 (5) で表される化合物において X^a が置換されていてもよいアルコキシ基である化合物は、前記一般式 (7) で表される化合物を工程 1-5 と同様の方法にて製造することができる (工程 1-9)。

[0165] 一般式 (7) で表される化合物が一般式 (2) で表される化合物と等しい場合には、前述の工程 1-2 ~ 工程 1-9 は不要である。

前記一般式 (7) で表される化合物は、前記一般式 (8) [一般式 (8) 中、 G^c 及び Z^a は、それぞれ前記と同義である。] で表される化合物を工程 1-2 と同様の方法にて、エステル化することにより製造することができる (工程 1-10)。ただし、一般式 (8) で表される化合物が一般式 (7) で表される化合物と等しい場合、本工程 1-10 は不要である。

[0166] 前記一般式 (8) で表される化合物は、前記一般式 (9) [一般式 (9) 中、 G^c 及び Z^a は、それぞれ前記と同義である。] で表される化合物を工程 1-1 と同様の方法で加水分解することにより製造することができる (工程 1-11)。後述の工程 1-12 で示されるカップリング反応において、反応系中で加水分解反応が同時に進行する場合には、本工程は不要である。その場合、前記一般式 (8) で表される化合物は、一般式 (10) から合成することができる。

[0167] 前記一般式（９）で表される化合物は、一般式（１０）〔一般式（１０）中、 G^o 及び Z^a は、それぞれ前記と同義であり、 J^1 はヨウ素、臭素、又は塩素である〕で表される化合物と一般式（１１）〔一般式（１１）中、 G^o 及び Z^a は、それぞれ前記と同義である〕で表される化合物とを、工程１—３（ｉ）と同様の方法にてカップリングすることにより製造することができる（工程１—１２）。一般式（１０）中の J^1 はヨウ素、臭素、又は塩素を示すが、ヨウ素又は臭素であることが好ましく、臭素であることが特に好ましい。ヨウ素が好ましい別の様態もあり、塩素が好ましい例も挙げられる。一般式（１１）で表される化合物は文献（国際公開第WO 03/1078686パンフレット）においてアリールボロン酸として公知である。

[0168] 前記一般式（１０）で表される化合物は、一般式（１２）〔一般式（１２）中、 J^1 は前記と同義である〕で表される化合物より製造することができる（工程１—１３）。すなわち、公知の方法、例えばProtective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊（２００７年版）に記載の方法などに準じて水酸基に対して保護基の導入を行えばよい。

[0169] 水酸基の保護基としては、例えばメチル基などが挙げられる。メチル化としては、例えば前述のアルキル化反応による方法、ヨウ化メチルによる方法などが挙げられる。

前記一般式（１２）で表される化合物は、一般式（１３）で表される化合物を通常の化学文献、例えば新実験化学講座（日本化学会編、丸善株式会社出版）、１４巻、３５４頁に記載の方法でハロゲン化することにより製造することができる（工程１—１４）。例えば臭素（ Br_2 ）による方法、 N -ブロモスクシンイミドなどを用いることにより J^1 が臭素である化合物を製造することができる。

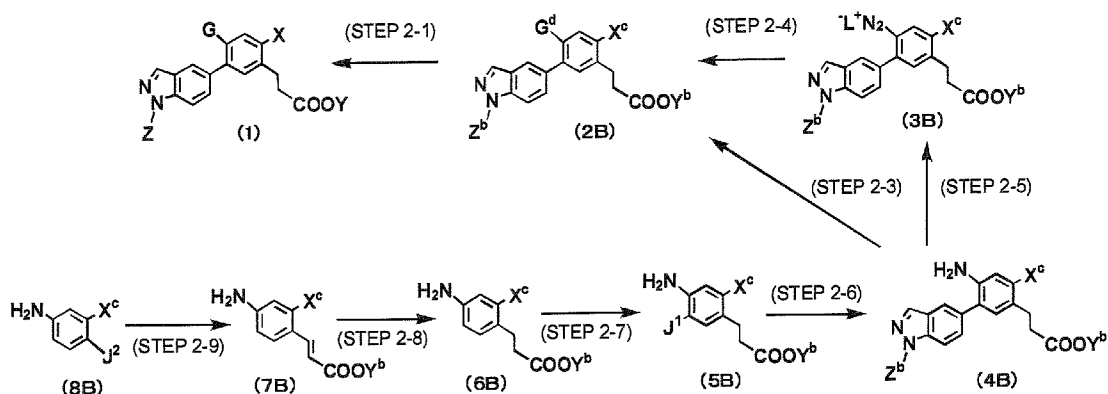
[0170] 前記式（１３）で表される化合物は市販又は文献記載〔例えば、カルメラ（G. Carmela）ら、ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー（Journal Of Medicinal Chemistry）、２

000年、43巻、4747頁]の化合物であり、入手可能である。

[0171] (製造法2)

一般式(1) [一般式(1)中、X、Y、Z、及びGは前記と同義である]
で表される化合物のうち、Gが一般式(G^2)、(G^5)、又は(G^7)であり、
一般式(G^2)及び(G^5)におけるDが-N(R^{11})-である化合物は、下
記に示す反応経路により製造することができる。

[0172] [化7]



[0173] 上記一般式(1)で表される化合物において、Yが水素原子である化合物は、前記一般式(2B) [一般式(2B)中、X^c、Y^b、Z^b、及びG^dは、それぞれ前記X、Y、Z、及びGと同義であるか、あるいはこれらのうちの1以上の基が保護されていてもよい]で表される化合物を工程1-1と同様の方法で脱保護することにより製造することができる(工程2-1)。

[0174] 前記一般式(1)で表される化合物において、Yが置換されていてもよいアルキル基である化合物は、前記一般式(1)で表される化合物においてYが水素原子である化合物から、工程1-2と同様の方法でエステル化することにより製造することができる(工程2-2)。

[0175] 一般式(2B)においてG^dが一般式(G^2)又は(G^5)であり、一般式(G^2)及び(G^5)におけるDは-N(R^{11})-であり、 R^{11} は置換されていてもよいアルキル基である化合物は、(2B)におけるG^dが一般式(G^2)又は一般式(G^5)であり、一般式(G^2)及び(G^5)におけるDが-N(R^{11})-であり、 R^{11} が水素原子である化合物から製造することができる(工程2-3-1)

）。上記化合物は、一般式（2 B）における R^{11} が水素原子である化合物に対してアルキル化、あるいは還元的アミノ化を行うことにより製造することができる。 G^d が $-NH_2$ である場合には本工程は不要である。

[0176] 一般式（2 B）において G^d が一般式（ G^2 ）又は（ G^5 ）であり、一般式（ G^2 ）及び（ G^5 ）におけるDは $-N(R^{11})-$ であり、 R^{11} は水素原子である化合物は、一般式（4 B）〔一般式（4 B）中、 X^c 、 Y^b 、及び Z^b はそれぞれ前記と同義である。〕で表される化合物から製造することができる（工程2-3-2）。上記化合物は、一般式（4 B）で表される化合物に対し、アルキル化、あるいは還元的アミノ化を行うことにより製造することができる。 G^d が $-NH_2$ である場合には本工程は不要である。

[0177] 一般式（2 B）における G^d が一般式（ G^7 ）である場合に相当する化合物は、一般式（4 B）で示される化合物から製造することができる（工程2-3-3）。すなわち、一般式（4 B）で示される化合物に対し、文献[U. Sameerら、Journal Of Organic Chemistry、2003年、68巻、452頁、J. P. Donaldら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、1999年、9巻、919頁、J. Magnusら、Tetrahedron Asymmetry、2004年、15巻、3531頁、及び新実験化学講座（日本化学会編、丸善株式会社出版）、22巻、137頁に記載の「酸アミド及び酸イミド」]に記載の方法に準じて、アルキル化、還元的アミノ化、又はそれらの組み合わせにより実施することができる。

[0178] アルキル化としては、例えばアルキルハロゲン化物（塩化物、臭化物、又はヨウ化物等）を用いる方法が挙げられる。反応は通常、塩基存在下にて行うことができる。塩基としては、例えば無機塩基が好ましく、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、又は水酸化ナトリウムが例示されるが、特に好ましくは炭酸カリウムである。例えば、ハロゲン化物は一般式（2 B）における G^d が一般式（ G^2 ）又は（ G^5 ）であり、一般式（ G^2 ）及び（ G^5 ）におけるDが $-N(R^{11})-$ であり、

R¹¹は水素原子である化合物に対して、1倍モル以上使用することが好ましく、特に好ましくは2～10倍モルである。一般式(4B)に対して用いられるハロゲン化物の好ましい使用量についても同様である。反応溶媒としては、例えば水、メタノール若しくはエタノールなどのアルコール溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトン、2-ブタノン、ジメチルスルホキシド、又はアセトニトリル等の不活性溶媒を単独で用いるか、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられるが、好ましくは水、N,N-ジメチルホルムアミド、又はアセトンが挙げられる。反応濃度は-10℃以上が例示され、好ましくは0～80℃が挙げられる。反応時間は通常0.5時間以上、好ましくは2～20時間が挙げられる。

[0179] 還元的アミノ化としては、例えば、文献[新実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)、20巻、300頁に記載の「還元的アミノ化反応」に記載の方法、又は該文献記載の参考文献に準じる方法が挙げられる。すなわち、導入する置換基に対応するアルデヒド又はケトンと、一般式(4B)で表される化合物、又は一般式(2B)においてG^dが一般式(G²)又は(G⁵)であり、一般式(G²)及び(G⁵)におけるDがN(R¹¹)であり、R¹¹は水素原子である化合物とを、還元的アミノ化反応によりカップリングさせることにより製造することができる。溶媒中、還元剤を作用させてカップリングさせる方法が好ましい。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリ酢酸ホウ素ナトリウム、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-ピリジン錯体、ボラン-トリエチルアミン錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、又はトリエチルホウ素リチウム等の水素化金属還元剤が挙げられ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム又は水素化トリ酢酸ホウ素ナトリウムが挙げられる。式(2B)又は式(4B)で表される化合物に対し、還元剤は0.1倍モル以上、好ましくは1～20倍モル使用することが例示される。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、若しくはイソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、若しくは1,4-ジオキサン等のエーテル類、ジクロロ

メタン、クロロホルム、若しくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はN, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはメタノール、テトラヒドロフラン、又は1, 2-ジクロロエタンが挙げられる。反応温度としては0℃以上、好ましくは10℃から溶媒の還流温度が挙げられる。反応時間としては0.1時間以上、好ましくは0.5～30時間が挙げられる。

[0180] 前記一般式(2B)で表される化合物において G^d が一般式(G^2)又は(G^5)であり、Dは $-C(O)NR^{10}-$ 又は $-S(O)_2NR^{10}-$ である化合物[一般式(G^2)及び(G^5)は保護されていてもよい]は、文献[新実験化学講座(日本化学会編、丸善株式会社出版)、22巻、137頁に記載の「酸アミド及び酸イミド」]に記載の方法、又は該文献記載の参考文献に準じた方法に従って、一般式(4B)で示される化合物と、対応するカルボン酸塩化物又はスルホン酸塩化物とを、不活性溶媒中で塩基存在下にてカップリングすることにより製造することができる(工程2-3-4)。不活性溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、若しくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素、又はアセトニトリルが挙げられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、若しくはピリジン等の有機塩基、又は炭酸カリウム若しくは炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。塩基、及びカルボン酸塩化物又はスルホン酸塩化物は一般式(4B)で表される化合物に対して、通常1～6倍モル、好ましくは1.1～3.3倍モル使用することが好ましく、反応温度は-10～40℃、好ましくは0～30℃程度である。反応時間は0.1～48時間が好ましい。

[0181] 上記一般式(2B)で表される化合物において、 G^d が一般式(G^1)又は(G^4)である化合物は、一般式(3B)[一般式(3B)中、 X^c 、 Y^b 、及び Z^b はそれぞれ前記と同義である。一般式(G^1)及び(G^4)における R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A^2 、及びQは前記と同義である。 L^- はジアゾニウム塩のカウンターアニオンを示し、一般式(G^1)及び(G^4)は保護されていてもよい。]で

表される化合物から、文献 [S. Darsesら、European Journal of Chemistry、1999年、1875頁] に記載の方法、又は当該文献記載の参考文献に準じて製造することができる（工程2-4）。カップリング反応に用いる金属触媒、配位子、溶媒、及び反応条件などについては、前述の（工程1-3）に示した例を参照することができる。ジアゾニウム塩のカウンターアニオンとしては SO_4^{2-} 、 HSO_4^- 、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 BF_4^- 、 PF_6^- 、又は PtCl_6^{2-} などが挙げられるが、 BF_4^- 、 ClO_4^- 、 PF_6^- 、又は SO_4^{2-} が好ましい。また特に、 BF_4^- が好ましい。 PF_6^- が好ましい別の態様もある。

[0182] 上記一般式（3B）で表される化合物は、前記一般式（4B）で表される化合物から製造することができる（工程2-5）。本反応は、文献 [S. Darsesら、European Journal of Chemistry、1999年、1875頁、新実験化学講座（日本化学会編、丸善株式会社出版）、20巻、112頁に記載の「芳香族アミンからの合成」、及び同書籍同巻、425頁に記載の「ジアゾ化合物」] などに記載の方法、あるいは当文献記載の参考文献に示される方法に準じて実施することができる。例えば、不活性溶媒中、パラジウムなどの触媒及びホスフィンなどの配位子の存在下、ジアゾニウム塩と芳香族アミンとを反応させる方法などが挙げられる。

[0183] 前記一般式（4B）で表される化合物は、一般式（5B）[一般式（5B）中、 X^a 、 Y^b 、及び Z^b はそれぞれ前記と同義であり、 J^2 はヨウ素、臭素、又は塩素である] で表される化合物と前記一般式（11）で表される化合物とを、工程1-12と同様の方法にてカップリングすることにより製造することができる（工程2-6）。 J^2 はヨウ素、臭素、又は塩素を示すが、ヨウ素又は臭素であることが好ましい。また、臭素であることが特に好ましい。ヨウ素が好ましい別の様態もあり、塩素が好ましい例も挙げられる。

[0184] 前記一般式（5B）で表される化合物は、前記一般式（6B）[一般式（6B）中、 X^a 、 Y^b 、及び J^2 は、それぞれ前記と同義である。] で表される化

合物を用いて工程 1—14 と同様の方法により製造することができる（工程 2—7）。

[0185] 前記一般式（6 B）で表される化合物は、一般式（7 B）〔一般式（7 B）中、 X^a 、及び Y^b は前記と同義である〕で表される化合物の二重結合を通常の化学文献記載の還元反応により還元することによって製造することができる（工程 2—8）。例えば、メタノールなどアルコール系溶媒や酢酸エチルなどエステル系溶媒の単独又は混合溶媒中、パラジウム炭素粉末などの触媒存在下、水素ガス、ギ酸アンモニウム、又はヒドラジン水和物などの水素源を用いて水素添加し、一般式（7 B）で表される化合物の二重結合を単結合に変化する方法などがある。

[0186] 前記一般式（7 B）で表される化合物は、前記一般式（8 B）〔一般式（8 B）中、 X^a 、及び Y^b は前記と同義である〕で表される化合物を用いて工程 1—3 と同様の方法によりカップリングすることによって製造することができる（工程 2—9）。

[0187] 一般式（8 B）で表される化合物は市販又は公知の化合物であり、入手可能である。例えば、4-ブロモ-3-メチルアニリンは東京化成工業株式会社から入手可能である。3-クロロ-4-ヨードアニリンは和光純薬株式会社から入手可能である。4-ブロモ-3-（トリフルオロメチル）アニリンはアルドリッチ社から入手可能である。4-ブロモ-3-フルオロアニリンはアルドリッチ社から入手可能である。また、5-アミノ-2-ブロモフェノールは文献 [P. Vincent ら、Tetrahedron Letters、1994 年、35 巻、7055 頁] において公知である。

[0188] 本発明の一般式（1）で表される化合物のうち置換基 G に不斉炭素を含む化合物の製造方法としては、例えば前述の製造方法においてアルキル化を行う試薬として置換基 G の不斉炭素にあたる部分があらかじめ光学活性である市販の（あるいは公知の方法又は公知の方法に準じて調製可能な）アルキル化剤を用いる方法が挙げられる。本発明化合物又はその前駆体を常法により光学的に活性な異性体として分離する方法もある。例えば光学活性カラムを

用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を利用する方法、光学活性な試薬と縮合して生成するジアステレオマーを分離精製した後、再び分解する方法などがある。前駆体を分離して光学活性体とした場合、その後に先に示した製造方法を実施することにより、光学的に純粋な一般式（1）で表される化合物を製造することができる。

[0189] 本発明の一般式（1）で表される化合物のうち、化合物中にカルボキシル基、フェノール性水酸基などの酸性官能基を含む場合には、公知の手段によって薬学上許容される塩（例えばナトリウム、アンモニア等との無機塩又はトリエチルアミン等との有機塩）とすることも可能である。例えば、無機塩を得る場合、一般式（1）で表される本発明の化合物を所望の無機塩に対応する少なくとも1当量の水酸化物、炭酸塩、又は重炭酸塩などを含有する水中に溶解することが好ましい。該反応には、メタノール、エタノール、アセトン、又はジオキサンなどの水混和性の不活性有機溶媒を混和してもよい。例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、又は重炭酸ナトリウムを用いることによりナトリウム塩の溶液が得られることは、当事者であれば周知であろう。

[0190] 本発明の一般式（1）で表される化合物のうち、化合物中にアミノ基など塩基性官能基を含む場合、公知の手段によって薬学上許容される塩（例えば塩酸、硫酸等の無機酸との塩又は酢酸、クエン酸等の有機酸との塩）とすることも可能である。例えば、無機塩を得る場合、本発明の一般式（1）で表される化合物を所望の少なくとも1当量の無機酸を含有する水溶液に溶かすことが好ましい。該反応には、メタノール、エタノール、アセトン、ジオキサンなどの水混和性の不活性有機溶媒を混和してもよい。例えば、塩酸を用いることにより塩酸塩の溶液が得られることは、当事者であれば周知であろう。

[0191] 固形塩が所望の場合、該溶液を蒸発させるか、又はさらにブタノール、エチルメチルケトンなどのようなある程度極性のある水混和性有機溶媒を加え、その固形塩を得ればよい。

本発明に記載の種々の化合物は、公知の方法、例えば、再結晶化、各種クロマトグラフィー（カラム、フラッシュカラム、薄層、高速液体）により精製を行うことができる。

[0192] <薬理作用>

一般式（１）で表される本発明の化合物及び薬理学的に許容されるその塩は、優れた４型PLA₂阻害活性を有する。一方で、プロスタグランジン及びロイコトリエンの両者の産生に対して抑制作用を有する。ここでいう優れた４型PLA₂阻害活性を有するとは、例えば化合物の濃度が細胞障害の認められない濃度で、1, 2-Dioleoyl-sn-glycerol-3-phospho-L-serine (DOPS) のリポソーム膜上に分散させた γ -linolenoyl ester of 7-hydroxycoumarin (GLU) を分解する４型PLA₂活性を１０％以上、好ましくは３０％以上、特に好ましくは５０％以上阻害する作用が例示される。また、ここでいうプロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの産生に対する抑制作用としては、例えば化合物の濃度が細胞障害の認められない濃度で、培養ヒト骨肉腫細胞株であるMG-63細胞をIL-1 β で刺激したときのPGE₂産生を、及び／又は培養ラットマストサイトーマ株であるRBL-2H3細胞をIgEで刺激したときのPGD₂及びLTB₄産生を、１０％以上、好ましくは３０％以上、特に好ましくは５０％以上抑制する作用が例示される。その分子作用的機序としてはプロスタグランジンを産生するCOX-1及び／又はCOX-2ならびにロイコトリエンを産生する5-LOの両者を阻害することが考えられる。あるいはプロスタグランジン及びロイコトリエンの産生にかかわる2A型、4型あるいは5型のPLA₂の酵素活性を本発明化合物が阻害してアラキドン酸の産生を抑制することが考えられる。

[0193] 例えばCOX-1に対する酵素阻害作用に関しては、酵素活性測定方法として公知文献[Yokoyama及びTanabe、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ(Biochem

. Biophys. Res. Commun)、1989年、165巻、888頁]、[Funkら、ファセブ・ジャーナル (FASEB. J)、1992年、5巻、2304頁]、[Kraemerら、アーカイブ・オブ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジクス (Arch. Biochem. Biophys)、1992年、293巻、391頁]などに記載されており、これらの方法を用いて本発明化合物のCOX-1阻害活性を明らかにすることができるであろう。COX-2に対する酵素阻害作用に関しては、酵素活性測定方法として公知文献[Xieら、プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・USA (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、1991年、88巻、2692頁]、[Kujubuら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem)、1991年、266巻、12866頁]、[O'Banionら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem)、1991年、266巻、23261頁]、[Hilaら、プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・USA (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、1992年、89巻、7384頁]、[Jonesら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem)、1993年、268巻、9049頁]などに記載されており、これらの方法を用いて本発明化合物のCOX-2阻害活性を明らかにすることができるであろう。

[0194] 5-LOに対する酵素阻害作用に関しては、酵素活性測定方法として公知文献[Dixonら、プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・USA (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、1988年、85巻、416頁]、[Rouzerら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1989年、263巻、10135頁]、[Chenら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1995年、270巻、17993頁]などに記載されており、これらの方法を用いて本

発明化合物の5-L-O阻害活性を明らかにすることができるであろう。2A型のPLA2に対する酵素阻害作用に関しては、酵素活性測定方法として公知文献 [Seilhamerら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1989年、264巻、5335頁]、[Kramerら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1989年、264巻、5768頁]、[Johansenら、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、1992年、187巻、544頁]などに記載されており、これらの方法を用いて本発明化合物の2A型PLA2に対する酵素阻害作用を明らかにすることができるであろう。4型のPLA2に対する酵素阻害作用に関しては、酵素活性測定方法として公知文献 [Clarkら、プロシーディング・オブ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・USA (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)、1990年、87巻、7708頁]、[Gronichら、バイオケミカル・ジャーナル (Biochem. J.)、1990年、271巻、37頁]、[Clarkら、セル (Cell)、1991年、65巻、1043頁]、[Kramerら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1991年、266巻、5268頁]、[Bayburtら、バイオケミストリー (Biochemistry)、1997年、36巻、3216頁]などに記載されており、これらの方法を用いて本発明化合物の4型PLA2阻害活性を明らかにすることができる。また5型のPLA2に対する酵素阻害作用に関しては、酵素活性測定方法として公知文献 [Chenら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1994年、269巻、2365頁]、[Chenら、バイオケミカ・バイオフィジカ・アクタ (Biochim. Biophys. Acta)、1994年、1215巻、115頁]などに記載されており、これらの方法を用いて本発明化合物の5型PLA2に対する酵素阻害作用を明らか

にすることができるであろう。

[0195] 一般式(1)で表される本発明の化合物及び薬理的に許容されるその塩は、マウスの炎症性浮腫、アレルギー性浮腫、酢酸ライジング反応及びラットアジュバント関節炎を0.1～500mg/kgの経口投与で抑制すること、又はマウスに500mg/kg/日を3日間経口投与することなどにより安全性を確認することができる。ラットアジュバント関節炎における浮腫は、腫脹と呼ばれる場合がある。すなわち、哺乳動物、好ましくは人、イヌやネコなどのペット又はコンパニオンアニマルあるいは家畜における医薬として安全な化合物であり、医薬品の活性成分として有用な物質であることを示すことができる。哺乳動物、好ましくは人、イヌやネコなどのペット又はコンパニオンアニマルあるいは家畜における医薬としてはプロスタグランジン及び/又はロイコトリエンの産生を起因とする各種の急性又は慢性の炎症反応が認められる状態、各種疾患あるいは病態、すなわち炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、疼痛に対する予防及び/又は治療薬のいずれかが好ましい例として挙げられる。

[0196] さらに具体的な症状又は疾患として、例えば関節炎、慢性関節リウマチ、悪性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、フェルティ症候群、成人スティル病、変形性関節炎、滑膜炎、痛風、人工関節インプラントのゆるみ、発熱、一般的な感冒、痛覚過敏、火傷、熱傷、ケロイド形成、月経痛、月経困難、月経痙攣、アレルギー反応、アレルギー性接触過敏症、アレルギー性鼻炎、花粉症、アレルギー性結膜炎、過敏性肺臓炎、アレルギー性気管支肺真菌症、気腫、急性呼吸促迫症候群、喘息、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、肺気腫、びまん性汎細気管支炎、気道閉塞症、移植片対宿主症候群、蕁麻疹、紫外線皮膚炎、アトピー性皮膚炎、癌、骨髓性白血病、肉腫、脳腫瘍、悪液質、組織潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、急性及び慢性膵炎、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎、再発性胃腸病変、胃腸出血、炎症性腸疾患、クローン病、腸管型ベーチェット病、感染性腸炎、虚血性腸炎、放射線腸炎、薬剤性腸炎、過敏性腸症候、急性肝炎、劇症性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、脂

肪肝、アルコール性肝障害、薬剤性肝障害（薬物中毒肝炎）、うっ血性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、肝性ポルフィリン症等の肝疾患（肝障害、肝不全）、凝固、貧血、強直性脊椎炎、再狭窄、歯周病、表皮水泡症、アテローム性硬化症、大動脈瘤、結節性動脈周囲炎、うっ血性心不全、不整脈、心筋梗塞、脳梗塞、発作、大脳虚血、頭部外傷、脊髓損傷、脊髓性筋萎縮症、神経痛、神経変性疾患、アルツハイマー病、ルーウィボディ病、シャイドレイガー症候群、ライ症候群、進行性核上性麻痺、進行性多巣性白質脳症、正常圧水頭症、亜急性硬化性全脳炎、前頭葉型痴呆、急性灰白髄炎（ポリオ）、ポリオ神経症、ウイルス性脳炎、クロイツフェルトー ヤコブ病、クールー病、牛海綿状脳症（狂牛病）、スクレイピー、てんかん、大脳アミロイド血管障害、自己免疫疾患、ハンティングトン病、パーキンソン病、片頭痛、うつ病、躁病、躁うつ病、遺伝性小脳性運動失調、末梢神経障害、緑内障、疼痛、歯肉炎、手術後の痛み、筋萎縮性側索硬化症、骨粗鬆症、多発性硬化症、目の脈管形成、角膜損傷、黄斑変性、結膜炎、異常創傷治癒、筋肉もしくは関節の捻挫又は緊張、腱炎、皮膚疾患、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、重症筋無力症、多発性筋炎、筋炎、滑液包炎、糖尿病、腫瘍浸潤、腫瘍成長、腫瘍転移、角膜傷跡、強膜炎、免疫不全疾患、強皮症、好酸球性筋膜炎、敗血症、エンドトキシンショック、早産、低プロトロンビン血症、血友病、甲状腺炎、サルコイドーシス、ベーチェット症候群、過敏症、腎臓疾患、リケッチア感染症、原虫症、生殖疾患又は敗血症ショックなどが挙げられる。またその他の具体的な症状又は疾患として歯痛、抜歯後の痛み、背腰痛、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎、急性上気道炎、带状疱疹、線維症、肺線維症、塵肺症、慢性間質性肺炎、肉芽腫性間質性肺炎、線維化性間質性肺炎、腎線維症、腎盂腎炎、各種続発性萎縮腎、糸球体腎炎、慢性腎炎、糸球体硬化、肝線維症、心筋梗塞後の心線維症、特発性心筋症、腓硬化症、腓線維症、腓石症、高安動脈炎、慢性甲状腺炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、骨髓線維症、B a n t i 病、後腹膜線維症、各種放射線傷害なども挙げられる。

[0197] また、一般式（１）で表される本発明の化合物を有効成分とする医薬は哺乳動物、好ましくは人、イヌやネコなどのペット又はコンパニオンアニマルあるいは家畜における上記症状又は疾患に対して他の一種類以上の予防又は治療薬と併用又は組み合わせて使用することができる。併用又は組み合わせることができる薬剤としては、以下のようなものが例示できる。慢性関節リウマチの治療薬として使われる疾患修飾型抗リウマチ薬や代謝拮抗薬、具体的には金製剤、ブシラミン、ロベンザリット、ハイドロキシクロロキン、ドーペニシラミン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、アザチオプリン、ミゾリビン、レフルノミド、タクロリムス、シクロスポリン等やそれらを含む製剤； 生物学的製剤であるインターロイキン（ＩＬ）－１、ＩＬ－６又は腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）－ α などのサイトカインに対する抗サイトカイン抗体製剤、若しくはそれらサイトカインに対する可溶性受容体制剤、具体的にはインフリキシマブやエタネルセプト等やそれらを含む製剤； ステロイド製剤、具体的にはデキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾロン、フルチカゾンやベクロメタゾン等やそれらを含む製剤； 慢性気管支喘息の治療薬として使われる気管支拡張薬、具体的にはアドレナリン β ２刺激薬であるサルメテロールやサルブタモール、抗コリン薬であるイプラトロピウム等やそれらを含む製剤； アレルギー性疾患の治療薬、例えばキサンチン類縁薬であるテオフィリン等、抗アレルギー薬であるフェキソキナジン、エピナスタチン、セチリジン、ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、ペミロラスト等やそれらを含む製剤； 抗腫瘍薬、例えばイリノテカン、５－フルオロウラシル等やそれらを含む製剤。また放射線療法と併用又は組み合わせて一般式（１）で表される本発明の化合物を有効成分とする医薬を使用することも例示される。

[0198] 一般式（１）で表される本発明の化合物又は薬学上許容される塩を上記の医薬として用いる方法は特に限定されず、有効量の一般式（１）で表される本発明の化合物又は薬学上許容される塩をそのまま用いるか、あるいは薬学上許容される担体と混合して医薬組成物を調製して用いればよい。担体と

しては、例えばカルボキシメチルセルロースなどの懸濁化剤のほか、場合によっては精製水、生理食塩水などであってもよく、その他の公知の担体も用いることができる。一例を示すと一般式（１）で表される本発明の化合物又は薬学上許容される塩を０．５％カルボキシメチルセルロースを含む精製水に懸濁又は溶解し用いる方法が挙げられる。

[0199] 上記医薬組成物の製剤化のための剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、カプセル剤、注射剤等が挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた各種担体を使用される。例えば、経口剤の担体としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動性促進剤、着色剤を挙げることができる。

[0200] 本発明化合物を注射剤等の非経口剤とする場合には、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を使用することができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。

[0201] 本発明化合物を哺乳類、例えば人に投与する際には、錠剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、カプセル剤の形で経口投与することができ、また、点滴を含む注射剤、さらには坐剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム又はスプレーの形で非経口投与することができる。その投与量は、適用症、投与形態、患者の年齢、体重、症状の度合いなどによって異なるが、一般的には成人１日当たり１～１０００ｍｇを１～３回に分けて投与することが例示される。投与期間は数日～２カ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により１日投与量、投与期間共に増減することができる。

[0202] ところで、組織の線維化を特徴とする疾患である線維症は、しばしば生命に関係する重篤な疾患として知られている。組織の線維化は、線維芽細胞を代表とする間質細胞の増殖とコラーゲンなどの細胞外基質の産生によって起こる。線維化は臓器における組織障害に対する修復機構と考えられる。過剰な線維化は臓器の線維化疾患を起こし、さらに線維化が進行することによっ

て硬化性疾患を起こす。このような硬化性疾患は難治性、進行性かつ不可逆的なものが多い。各種臓器の線維化は多様であるが、線維化の病因仮説は共通している部分が多い。すなわち、ある種の炎症性病変が先行し、その修復過程において主として免疫担当細胞や血小板から、また修復に関与する線維芽細胞等の間質細胞自身によって、種々のサイトカイン、増殖因子が産生、活性化され、それらが細胞外基質の沈着を起こすと考えられている〔竹原、モレキュラー メディシン (Molecular Medicine)、2001年、38巻、854頁〕。

[0203] 線維症の中で肺線維症は代表的な疾患の一つである。肺線維症は肺胞壁における慢性的な炎症と膠原線維の増加により肺胞構造の破壊を来し、終局的には呼吸不全そして死に至る疾患である。例えば、肺線維症は感染性の肺炎などに引き続いて発症する。感染性の肺炎としては重症急性呼吸器症候群 (SARS) やインフルエンザ肺炎などが挙げられる。特にSARSでは肺の間質で高度の炎症が起こり、その結果肺線維症となる比率が高いことが報告されている〔Antoninoら、ラジオロジー (Radiology)、2003年〕。また、肺線維症は各種の薬剤によっても引き起こされる。

[0204] 近年、種々の疾患の診断、治療、予防等のために用いられる薬剤の増加に伴って、これらの薬剤によって引き起こされる薬剤誘起性肺線維症が増加してきている。薬剤誘起性肺線維症は終局的には死に至る重篤な疾患であり、また種々の疾患治療上の大きな問題となることから、特に、薬剤誘起性肺線維症の予防あるいは治療は重要な関心事である。

[0205] 薬剤誘起性肺線維症に対しては、現在、ステロイド療法が用いられている。しかしながら、ステロイド療法による奏効率は低く、効果も部分的かつ一過性であり、病変が残存することが多い〔医学のあゆみ、2001年、197巻、313頁〕。また、ステロイド剤の副作用や減量・中止による急性増悪もしばしば見られ、臨床において決して満足できるレベルではない。

[0206] 最近の知見では、ピルフェニドンが肺線維症に対して投与効果があることが米国〔Raghuら、アメリカンジャーナルオブレスピラトリーアンドク

リティカルケアメディソン (American journal of respiratory and critical care medicine)、1999年、159巻、1061頁] 及び日本 [Nagaiら、インターナル メディシン (Internal Medicine)、2002年、41巻、1118頁] での臨床試験において報告されているが、いずれにしても、これらの疾患に対して、有効性の高い、新たな予防及び／又は治療薬の開発が望まれている。

[0207] 本発明により提供される医薬は、4型PLA2阻害剤を有効成分とする線維症、好ましくは肺線維症、さらに好ましくは薬剤誘起性の肺線維症の予防及び／又は治療剤として用いることができる。

前述の通り、線維症、とりわけ肺線維症は重篤な疾患であり重要な予防及び／又は治療対象である。肺線維症に関しては、初期の肺胞障害を生じる原因として、有毒ガスや各種薬剤等、100種類以上の因子が明らかにされている。種々の疾患の診断、治療、予防等のために用いられる薬剤の増加に伴って、これらの薬剤によって引き起こされる薬剤誘起性肺線維症が増加してきていることは、前述の通りである。

[0208] 薬剤誘起性肺線維症は、咳嗽、呼吸困難、発熱等の症状発現と薬剤投与の因果関係が疑われ、また、胸部X線写真上びまん性に間質性陰影が同時あるいは少し遅れて出現してくると言われている。

薬剤誘起性肺線維症を引き起こすと言われている薬剤としては、抗がん剤、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、抗生物質、化学療法剤、降圧剤、利尿剤、消炎・鎮痛剤、生物製剤又は漢方薬剤などが知られている [猪岡ら、治療学、1995年、29巻、1295頁]。代表的な薬剤を表1に示す。

[0209]

[表1]

分類	薬物例
1) 抗癌 免疫抑制剤	ペプロマイシン、ブレオマイシン、シクロフォスファミド、ニトロソウレア、ブスルファン、メトトレキサート、アザチオプリン、マイトマイシン-C、テガフル、カルモフル、テガフル・ウラシル配合剤、シスプラチン、ドキソルビシン、6-メルカプトプリン、ダウノマイシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、プロカルバジン、ネオカルチノスタチン、メルファラン、チオテパ、ニムスチン、シタラビン、ジノスタチンスティマラマー、クロラムブシル、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、テニポシド、エトポシド、タキソール、タキソテル、イリノテカン、ゲフィチニブ、タモキシフェンなど
2) 降圧 利尿剤	α -メチルドパ、トリクロルメチアザイド、ハイドロクロロチアジド、エナラプリル、ヘキサメトニウム、メカミラミン、ペントリニウム、プラクトロール、ビンドロール、プロプラノロール、アセプトロール、ヒドララジンなど
3) 抗生物質 化学療法剤	セフェム系抗生物質（セファロリジン、セファロチン、セファレキシン、セフラジン、セファゾリン、セファクロル、セフメノキシム、セフメタゾール、セフォペラゾン、セフォチアム、セフロキサジン、セフチゾキシム、ラタモキシフなど）、テトラサイクリン（ミノサイクリン、オキシサイクリン）、抗結核薬（イソニアジド、パラアミノサリチル酸、リファンピシン、ストレプトマイシン）、ペニシリン系抗生剤（アンピシリン、ピペラシリン、ばすとしりん、ペントシリン、アモキシシリン）、アミノグリコシド系抗生物質（ストレプトマイシン）、マクロライド系抗生物質（ミデカマイシン）、フォスフォマイシン、アミノ配糖体（トブラマイシン、ミクロマイシン）、新キノロン薬（エノキサミン、オフロキサシン、ノルフロキサシン）、抗真菌薬（アムホテリシン）など
4) その他	吸入剤（クロモグリク酸など）、金製剤（金チオオリゴ酸など）、向精神・神経薬（アミノトリプチリン、ジフェニルヒダントイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、バルプロエート塩、イミプラミン、メフェネシン、メプロパメート）、消炎・鎮痛薬（ナプロキセン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、フェナセチン、ジクロフェナック、ロキソプロフェン、フェンブフェン、ナブトメン、アルミノプロフェンなど）、抗不整脈剤（アミオダロン、プロカインアミド、アブリンジン）、糖尿病治療薬（クロロプロパミド）、抗甲状腺剤（チオウラシル）、蛋白分解酵素（セラペプチダーゼ）、抗パーキンソン薬（レボドパ、プロモクリプチン）、リウマチ治療剤（ブシラミン、オーラノフィン、アクタリット）、小柴胡湯、柴苓湯、六君子湯、インターフェロン、ワーファリン、サラゾスルファピリジン、ジクロルフェラミド、ホミノベン、D-ペニシラミン、プロピルチオウラシル、コルチコステロイド、フラボキサート、アロプリノール、エトキシスクレロール、など

[0210] 例えば、慢性関節リウマチの治療では、疾患修飾型抗リウマチ薬として、メトトレキセート、金チオリンゴ酸ナトリウムなどの肺線維症を高い頻度で引き起こす薬物が使われている。また、頻度は比較的高くはないが肺線維症を引き起こす恐れのあるアクタリット、ブシラミン、オーラノフィン、サラゾスルファピリジン、D-ペニシラミンなどの疾患修飾型抗リウマチ薬も使われている。これらの疾患修飾型抗リウマチ薬は関節リウマチ治療体系上有用な薬物であるが、副作用としておこる肺線維症がこれらの薬剤の使用を制限する要因となっている。特に近年、メトトレキセートが抗リウマチ薬として使われるようになり、メトトレキセートの副作用による、病理組織学的には間質性肺炎とも呼ばれる肺線維症の発症が関節リウマチ治療体系上の問題になってきている。

[0211] また、癌の治療においては、シクロフォスファミド、タキソール、エトポシド、シスプラチン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、イリノテカン、ゲフィチニブ又はブレオマイシンが抗癌剤として有用である。しかし、これらの抗癌剤はいずれも副作用として、病理組織学的には間質性肺炎とも呼ばれる肺線維症を高い頻度で引き起こすことから、治療体系上の問題になっている。ブレオマイシン、ゲフィチニブ、イリノテカン、シスプラチンは肺癌の治療に使われるが、肺癌患者が肺線維症を併発した場合、患者にとって致命的となる可能性が非常に高くなる。これらの薬剤の中でもブレオマイシンは高頻度に肺線維症を引き起こすことが問題になっている。

すなわち、本件発明においては、上述の各薬剤により引き起こされる薬剤誘起性肺線維症が本件の予防及び／又は治療剤の対象として好ましい。

[0212] 前記一般式（１）で表される化合物又はその薬理学上許容される塩を４型PLA2阻害剤として用いる場合には、明細書に記載された一般式（１）で表される化合物又はその薬理学上許容される塩に関連する各種の組み合わせも任意に選択することができる。

一般式（１）で表される本発明の化合物又はその薬理学上許容される塩を含む医薬を４型PLA2阻害剤として線維症の予防及び／又は治療剤として

用いる際には、例えばについては有効量の一般式（１）で表される本発明の化合物又は薬学上許容される塩をそのまま、あるいは薬学上許容される担体と混合して固体、液体もしくはゲル状等の医薬組成物となるように調製して用いることができる。この薬学上許容される担体としては公知情報や本願明細書に記載された担体についての情報が参考となる。本発明の医薬を公知の４型ＰＬＡ２阻害剤と組み合わせて用いる場合には、有効量又はそれ以下の量の公知４型ＰＬＡ２阻害剤又は薬学上許容される塩をそのまま、あるいは薬学上許容される担体と混合して同様に医薬組成物となるように調製して用いればよい。本発明の医薬として、一般式（１）で表される本発明の化合物又はその薬理学上許容される塩とともに公知の４型ＰＬＡ２阻害剤を有効成分として含む医薬組成物を調製して用いてもよい。

なお、本発明における予防及び／又は治療剤には、場合により病状の進行を防止するための進行防止剤が包含されることを当業者は理解できる。

[0213] 上記医薬組成物の製剤化のための剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、カプセル剤、吸入剤、注射剤等が挙げられ、その製造のためには、これらの製剤に応じた各種担体が使用される。例えば、経口剤の担体としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動性促進剤、着色剤を挙げることができる。吸入剤（例えば、医薬組成物の粉末又は、医薬組成物を溶剤に溶かし又は懸濁した薬液を、そのまま吸入する又はアトマイザーやネブライザーと呼ばれる噴霧器を用いて霧状にして吸入する方法などが挙げられる）とする場合には、例えば、粉末として吸入させる場合には、上記固体の医薬組成物を調整する場合を参考とすることができ、さらに得られた粉末を微粉化することが好ましい。また液体として吸入させる場合には、上記を参考に調整した固体の医薬組成物を使用時に蒸留水や適当な溶剤に溶解して薬液を得る方法、又は上記を参考に液体の医薬組成物を調整して薬液を得る方法などが好ましい。注射剤等とする場合には、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を使用することができる。さらに必要に応じて、

殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。

[0214] 上記の予防及び／又は治療剤を投与する際には、適切な剤形の製剤を適切な経路で投与すればよい。例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、カプセル剤の形で経口投与することができる。また、吸入剤の形で経気道的に投与することができる。また、点滴を含む注射剤の形で皮下、皮内、血管内、筋肉内又は腹腔内に投与することができる。さらには、舌下剤、坐剤の形で経粘膜的に投与することができ、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム又はスプレーの形で経皮的に投与することができる。

[0215] 投与量は、投与形態、患者の年齢、体重、症状の度合いなどによって異なるが、一般的には成人1日当たり1～1000mgを1～3回に分けて投与することが例示される。投与期間は数日～2カ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により1日投与量、投与期間共に増減することができる。

[0216] 上記の予防及び／又は治療剤を使用するに際しては、通常のとおり、肺線維症の患者に投与するほか、肺線維症を副作用として誘起する可能性のある薬剤の投与後、特に好ましくは投与直後に、本発明の予防及び／又は治療剤を投与することも好ましい。さらに、その投与時期としては、本発明の予防及び／又は治療剤は、肺線維症を副作用として誘起する可能性のある薬剤と同時に投与することもでき、さらには事前に投与することも可能である。

[0217] 本発明の各化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体は、安全性（各種毒性や安全性薬理）や薬物動態性能等に優れており、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0218] 安全性に関連する試験としては、例えば以下に列記するものを含むが、この例示に限定されるものではない。細胞毒性試験（HL60細胞や肝細胞を使った試験など）、遺伝毒性試験（Ames試験、マウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験、小核試験など）、皮膚感作性試験（ビューラー法、GPMT法、APT法、LLNA試験など）、皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip法など）、眼刺激性試験（単回点眼、短期連続点眼、反復点眼など）、心血管系に対する安全性薬理試験（テレメトリー法、APD法、hERG阻害評価法など）、中枢神経

系に対する安全性薬理試験（FOB法、Irwinの変法など）、呼吸系に対する安全性薬理試験（呼吸機能測定装置による測定法、血液ガス分析装置による測定法など）、一般毒性試験、生殖発生毒性試験などが含まれる。

[0219] また、薬物動態性能に関する試験としては、例えば以下に列記するものを含むが、この例示に限定されるものではない。チトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験、細胞透過性試験（CaC0-2細胞やMDCK細胞などを使った試験）、薬物トランスポーター ATPase assay、経口吸収性試験、血中濃度推移測定試験、代謝試験（安定性試験、代謝分子種試験、反応性試験など）、溶解性試験（濁度法による溶解度試験など）などが含まれる。

[0220] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば細胞毒性試験を行うことにより確認できる。細胞毒性試験としては、各種培養細胞例えばヒト前白血病細胞であるHL-60細胞、肝臓細胞の初代単離培養細胞やヒト末梢血から調製した好中球画分などを用いる方法が挙げられる。以下に述べる方法により本試験を実施できるが、この記載にのみ限定されるものではない。細胞を 10^5 個から 10^7 個/mLの細胞懸濁液として調製し、0.01 mLから1 mLの懸濁液をマイクロチューブあるいはマイクロプレートなどに分注する。そこに化合物を溶解させた溶液を細胞懸濁液の1/100倍量から1倍量添加し、化合物の終濃度が例えば0.001 μ Mから1000 μ Mになるような細胞培養液中で、37℃、5%CO₂下で30分から数日間培養する。培養終了後、細胞の生存率をMTT法あるいはWST-1法(Ishiyama, M., et al., In Vitro Toxicology, 8, p.187, 1995)などを使い評価する。細胞に対する化合物の細胞毒性を測定することで、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0221] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば遺伝毒性試験を行うことにより確認できる。遺伝毒性試験としては、Ames試験、マウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験や小核試験など

が挙げられる。Ames試験とは、指定された菌種のサルモネラ菌や大腸菌などを用いて、化合物を混入させた培養皿上などで菌を培養することにより、突然復帰変異を判定する方法（１９９９年 医薬審第1604号 「遺伝毒性試験ガイドライン」より 11-1. 遺伝毒性試験などを参照のこと）である。また、マウスリンフォーマTK試験とは、マウスリンパ種L5178Y細胞のチミジンキナーゼ遺伝子を標的とした遺伝子突然変異能検出試験（１９９９年 医薬審第1604号 「遺伝毒性試験ガイドライン」より 11-3. マウスリンフォーマTK試験；Clive, D. et al., *Mutat. Res.*, 31, pp.17-29, 1975；Cole, J., et al., *Mutat. Res.*, 111, pp.371-386, 1983などを参照のこと）である。また、染色体異常試験とは、哺乳類培養細胞と化合物を共存培養したのち、細胞を固定化し、染色体の染色、観察を行うことで、染色体の異常をおこす活性を判定する方法（１９９９年 医薬審第1604号 「遺伝毒性試験ガイドライン」より 11-2. 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験などを参照のこと）である。さらにまた、小核試験とは染色体異常に起因する小核形成能を評価するものであり、げっ歯類を用いる方法（*in vivo* 試験）（１９９９年 医薬審第1604号 「遺伝毒性試験ガイドライン」より 11-4. げっ歯類を用いる小核試験；Hayashi, M. et al., *Mutat. Res.*, 312, pp.293-304, 1994；Hayashi, M. et al., *Environ. Mol. Mutagen.*, 35, pp.234-252, 2000）や培養細胞を用いる方法（*in vitro*試験）（Fenech, M. et al., *Mutat. Res.*, 147, pp.29-36, 1985；Miller, B., et al., *Mutat. Res.*, 392, pp.45-59, 1997）などがある。これらのいずれか１つ又は２つ以上の方法を用いて、化合物の遺伝毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0222] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば皮膚感作性試験を行うことにより確認できる。皮膚感作性試験には、モルモットを用いた皮膚感作性試験として、ビューラー法（Buehler, E. V. *Arch. Dermatol.*, 91, pp.171-177, 1965）、GPMT法（マキシマイゼーション法（Magnusson, B. et al., *J. Invest. Dermatol.*, 52, pp.268-276,

1969)) あるいはAPT法 (アジュバント&パッチ法 (Sato, Y. et al., Contact Dermatitis, 7, pp.225-237, 1981)) などがある。さらにまた、マウスを使った皮膚感作性試験としてLLNA (Local Lymph node assay) 法 (OECD Guideline for the testing of chemicals 429, skin sensitization 2002 ; Takeyoshi, M. et al., Toxicol. Lett., 119(3), pp.203-8, 2001 ; Takeyoshi, M. et al., J. Appl. Toxicol., 25(2), pp.129-34, 2005) などがある。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の皮膚感作性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0223] 上記一般式 (1) で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば皮膚光感作性試験を行うことにより確認できる。皮膚光感作性試験としては、モルモットを用いた皮膚光感作性試験 (「医薬品 非臨床試験ガイドライン解説 2002」 薬事日報社 2002年刊 1-9: 皮膚光感作性試験などを参照のこと) などが挙げられ、その方法としてはAdjuvant and Strip 法 (Ichikawa, H. et al., J. Invest. Dermatol., 76, pp.498-501, 1981)、Harber 法 (Harber, L.C., Arch. Dermatol., 96, pp.646-653, 1967)、horio 法 (Horio, T., J. Invest. Dermatol., 67, pp.591-593, 1976)、Jordan 法 (Jordan, W.P., Contact Dermatitis, 8, pp.109-116, 1982)、Kochever 法 (Kochever, I.E. et al., J. Invest. Dermatol., 73, pp.144-146, 1979)、Maurer法 (Maurer, T. et al., Br. J. Dermatol., 63, pp.593-605, 1980)、Morikawa 法 (Morikawa, F. et al., "Sunlight and man", Tokyo Univ. Press, Tokyo, pp.529-557, 1974)、Vinson 法 (Vinson, L.J., J. Soc. Cosm. Chem., 17, pp.123-130, 1966) などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の皮膚光感作性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0224] 上記一般式 (1) で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば眼刺激性試験を行うことにより確認できる。眼刺激性試験として

は、ウサギ眼、サル眼などを用いた単回点眼試験法（１度だけ点眼）、短期連続点眼試験法（短時間に複数回一定間隔で点眼）や反復点眼試験法（数日から数十日間にわたり断続的に繰り返し点眼）などが挙げられ、点眼後の一定時間の眼刺激症状を改良ドレイズスコア（Fukui, N. et al., Gendai no Rinsho, 4 (7), pp. 277-289, 1970）などに従い評価する方法がある。これらのいずれか１つ又は２つ以上の方法を用いて、化合物の眼刺激性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0225] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば心血管系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。心血管系に対する安全性薬理試験としては、テレメトリー法（無麻酔下での化合物投与による心電図、心拍数、血圧、血流量などへの影響を測定する方法（菅野茂、局博一、中田義禮 編 基礎と臨床のための動物の心電図・心エコー・血圧・病理学検査 平成15年刊 丸善（株））、APD法（心筋細胞活動電位持続時間を測定する方法（Muraki, K. et al., AM. J. Physiol., 269, H524-532, 1995 ; Ducic, I. et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 30(1), pp. 42-54, 1997））、hERG阻害評価法（パッチクランプ法（Chachin, M. et al., Nippon Yakurigaku Zasshi, 119, pp. 345-351, 2002）、Binding assay 法（Gilbert, J.D. et al., J. Pharm. Tox. Methods, 50, pp. 187-199, 2004）、Rb⁺ efflux assay 法（Cheng, C.S. et al., Drug Develop. Indust. Pharm., 28, pp. 177-191, 2002）、Membrane potential assay 法（Dorn, A. et al., J. Biomol. Screen., 10, pp. 339-347, 2005）など）などが挙げられる。これらのいずれか１つ又は２つ以上方法を用いて、化合物の心血管系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0226] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば中枢神経系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる

。中枢神経系に対する安全性薬理試験としては、FOB法（機能観察総合評価法（Mattson, J. L. et al., J. American College of Technology, 15 (3), p. 239-254, 1996））、Irwinの変法（一般症状及び行動観察を評価する方法（Irwin, S. Comprehensive Observational Assessment (Berl.) 13, pp. 22-257, 1968））などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の中枢神経系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0227] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば呼吸系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。呼吸系に対する安全性薬理試験としては、呼吸機能測定装置による測定法（呼吸数、1回換気量、分時換気量等を測定）（Drorbaugh, J. E. et al., Pediatrics, 16, pp. 81-87, 1955; Epstein, M. A. et al., Respir. Physiol., 32, pp. 105-120, 1978）や血液ガス分析装置による測定法（血液ガス、ヘモグロビン酸素飽和度などを測定）（Matsuo, S. Medicina, 40, pp. 188-, 2003）などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の呼吸系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0228] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば一般毒性試験を行うことにより確認できる。一般毒性試験とは、ラットやマウスなどのげっ歯類あるいはサル、イヌ等非げっ歯類を用いて、適当な溶媒に溶解あるいは懸濁した化合物を単回あるいは反復（複数日間）で経口投与あるいは静脈内投与などすることにより、投与動物の一般状態の観察、臨床化学的変化や病理学的な組織変化などを評価する方法である。これらの方法を用いて、化合物の一般毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0229] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロド

ラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば生殖発生毒性試験を行うことにより確認できる。生殖発生毒性試験とは、ラットやマウスなどのげっ歯類あるいはサル、イヌ等非げっ歯類を用いて化合物の生殖発生過程における悪影響の誘発を検討する試験（「医薬品 非臨床試験ガイドライン解説 2002」 薬事日報社 2002年刊 1-6: 生殖発生毒性試験などを参照のこと）である。生殖発生毒性試験としては、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出世後の発生並びに母体の機能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験（2000年 医薬審第1834号 別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」より [3]生殖発生毒性試験）などを参照のこと）などが挙げられる。これらの試験方法を用いて、化合物の生殖発生毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0230] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えばチトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験（Gomez-Lechon, M. J. et al., Curr. Drug Metab. 5(5), pp. 443-462, 2004）を行うことにより確認できる。チトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験としては、例えば、細胞から精製あるいは遺伝子組み換え体を用いて調製した各分子種のチトクロームP450酵素又はヒトP450発現系ミクロソームを用いて、試験管内でその酵素活性を化合物が阻害するかを測定する方法（Miller, V. P. et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 919, pp. 26-32, 2000）、ヒト肝ミクロゾームや細胞破碎液を用いて各分子種のチトクロームP450酵素の発現や酵素活性の変化を測定する方法（Hengstler, J. G. et al., Drug Metab. Rev., 32, pp. 81-118, 2000）、あるいは化合物を曝露したヒト肝細胞からRNAを抽出し、mRNA発現量をコントロールと比較して化合物の酵素誘導能を調べる方法（Kato, M. et al., Drug Metab. Pharmacokinet., 20(4), pp. 236-243, 2005）などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物のチトクロームP450の酵素阻害や酵素誘導に対する作用を明らかにすることにより、

医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0231] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば細胞透過性試験を行うことにより確認できる。細胞透過性試験としては、例えばCaC0-2細胞を用いて試験管内細胞培養系で化合物の細胞膜透過能を測定する方法（Delie, F. et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 14, pp. 221-286, 1997; Yamashita, S. et al., Eur. J. Pham. Sci., 10, pp. 195-204, 2000; Ingels, F.M. et al., J. Pham. Sci., 92, pp. 1545-1558, 2003）、あるいはMDCK細胞を用いて試験管内細胞培養系で化合物の細胞膜透過能を測定する方法（Irvine, J.D. et al., J. Pham. Sci., 88, pp. 28-33, 1999）などが挙げられる。これらのいずれか１つ又は２つ以上の方法を用いて、化合物の細胞透過性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0232] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えばATP-Binding Cassette (ABC) トランスポーターとして薬物トランスポーター ATPase assayを行うことにより確認できる。薬物トランスポーター ATPase assayとしては、P-glycoprotein (P-gp) バキュロウィルス発現系を用いて化合物がP-gpの基質か否かを調べる方法（Germann, U. A., Methods Enzymol., 292, pp. 427-41, 1998）などが挙げられる。また、例えばSolute Carrier Transporter (SLC) トランスポーターとしてアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) より採取した卵母細胞 (Oocytes) を用いた輸送試験を行うことにより確認できる。輸送試験としては、OATP2発現Oocytesを用いて化合物がOATP2の基質か否かを調べる方法（Tamai I. et. al., Pharm Res. 2001 Sep;18(9):1262-1269）などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物のABCトランスポーター又はSLCトランスポーターに対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0233] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロド

ラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば経口吸収性試験を行うことにより確認できる。経口吸収性試験としては、げっ歯類、サル、あるいはイヌなどを用い、一定量の化合物を適当な溶媒に溶解あるいは懸濁し、経口投与後の血中濃度を経時的に測定し、化合物の経口投与による血中移行性をLC-MS/MS法（原田健一ら 編「生命科学のための最新マスペクトロメトリー」 講談社サイエンティフィック 2002年刊など）を使い評価する方法などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の経口吸収性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0234] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば血中濃度推移測定試験を行うことにより確認できる。血中濃度推移測定試験としては、げっ歯類、サル、あるいはイヌなどに化合物を経口的あるいは非経口的（例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、点眼又は経鼻など）に投与した後の化合物の血中での濃度の推移をLC-MS/MS法（原田健一ら編、「生命科学のための最新マスペクトロメトリー」 講談社サイエンティフィック 2002年刊など）を使い測定する方法などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の血中濃度推移を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0235] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば代謝試験を行うことにより確認できる。代謝試験としては、血中安定性試験法（ヒトあるいは他の動物種の肝ミクロソーム中での化合物の代謝速度からin vivoでの代謝クリアランスを予測する方法（Shou, W. Z. et al., J. Mass Spectrom., 40(10), pp.1347-1356, 2005; Li, C. et al., Drug Metab. Dispos., 34(6), 901-905, 2006）などを参照のこと）、代謝分子種試験法、反応性代謝物試験法などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の代謝プロファイルを明らかにすること

により、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0236] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば溶解性試験を行うことにより確認できる。水に対する溶解性の評価は、酸性条件、中性条件、又は塩基性条件下で確認する方法が例示され、さらに胆汁酸の有無による溶解性の変化を確認することも含まれる。溶解性試験としては、濁度法による溶解度試験法（Lipinski, C.A. et al., Adv. Drug Deliv. Rev., 23, pp.3-26, 1997; Bevan, C.D. et al., Anal. Chem., 72, pp.1781-1787, 2000）などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の溶解性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0237] 上記一般式（１）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば上部消化管障害、腎機能障害等を調べることにより確認できる。上部消化管に対する薬理試験としては、絶食ラット胃粘膜傷害モデルを用いて、胃粘膜に対する作用を調べることができる。腎機能に対する薬理試験としては、腎血流量・糸球体濾過量測定法〔生理学 第１８版（分光堂）、１９８６年、第１７章〕などが挙げられる。これらのいずれか１つ又は２つ以上方法を用いて、化合物の上部消化管、腎機能に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

実施例

[0238] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に限定されることはない。

実施例中、薄層クロマトグラフィー（TLC）はPrecoated silica gel 60 F254（メルク社製、製品番号5715-1M）を使用した。クロロホルム：メタノール（１：０～１：１）、アセトニトリル：酢酸：水（２００：１：１～１００：４：４）、又は、酢酸エチル：ヘキサン（１：０～０：１）により展開後、UV（２５４nm又は３６５

nm) 照射、ヨウ素溶液、過マンガン酸カリウム水溶液、りんモリブデン酸 (エタノール溶液)、ニンヒドリン、又はジニトロフェニルヒドラジン塩酸溶液などによる呈色により確認した。有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムあるいは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーのうち、「Quad」と記載したものについてはQuad 1分取システム (Bio tag e社製) を用い、カラムは同社製KP-Sil-12M、40S又は40Mのいずれかのカートリッジカラムを試料の量に応じて1本又は数本使用した。また、「山善」と記載したものについてはマルチプレッパYFLC (山善社製) を用い、カラムは同社製ウルトラパックSil-40A、40B又は40Dのいずれかのカラムを使用した。また、「MORITEX」と記載したものについてはMORITEX社製2chパラレル精製装置「Purifier- α 2 (50F)」を用い、カラムは同社製Purifier-Pack-Silシリーズを使用した。フラッシュカラムクロマトグラフィーはシリカゲル60N (球状、中性、40~100 μ m、関東化学社製) を使用した。分取薄層クロマトグラフィー (以下、「PTLC」と略す) はPLCプレートsilica gel 60 F254、20 $\times$ 20cm、層厚2mm、濃縮ゾーン (4cm) 付 (メルク社製、製品番号13793-1M) を試料の量に応じて1枚又は数枚使用して行った。HPLC精製については、LC-10A (島津製作所製) を用い、カラムはDevelosil C-30-UG-5 (野村化学社製) を、溶出液は0.1%酢酸の含有した水-アセトニトリル溶媒を用いた。「キラル体の分取」における液体装置は島津LC6Aシステム (島津製作所製) を使用した。分離カラムはChiralcel OJ-RH (20mm I.D $\times$ 250mm) (ダイセル社製) を用いた。溶出は流速10ml/分、溶媒としてA液=水、B液=アセトニトリルを用い、B液70%の条件で行った。HPLCを用いて精製した場合には、とくに断らない限り、凍結乾燥法により溶媒を除去し目的化合物を得た。核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、Gemini-300 (FT-NMR, Varian社) 又はAL-300 (FT-NMR、JEOL社製) を用

いて測定した。溶媒は特に記載しない限り、重クロロホルムを用い、化学シフトはテトラメチルシラン（TMS）を内部標準として用い、 δ （ppm）で、また結合定数はJ（Hz）で示した。

[0239] 「LCMS」については液体クロマトグラフ質量分析スペクトル（LC-MS）にてマスペクトルを測定した。分析にあたっては以下に示す（A）又は（B）の装置を使い分けている。

（A）質量分析装置としてPlatform-LC型質量分析装置〔マイクロマス（Micromass）社製〕を用いエレクトロスプレー（ESI）法により測定した。液体クロマト装置はギルソン（GILSON）社製の装置を使用した。分離カラムはDevelosil C30-UG-5（50×4.6mm）（野村化学社製）を用いた。溶出は一般には、流速2mL／分、溶媒としてA液＝水〔0.1%（v／v）酢酸含有〕、B液＝アセトニトリル〔0.1%（v／v）酢酸含有〕を用い、0分から4分までB液を5～98%（v／v）直線グラジエントしたのち6分までB液を98%で溶出する条件で測定した。

[0240] （B）質量分析装置としてシングル四重極型質量分析装置；UPLC／SQDシステム〔Waters社製〕を用い、エレクトロスプレー（ESI）法により測定した。液体クロマト装置はWaters社製Acquity Ultra Performance LCシステムを使用した。分離カラムはACQUITY UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7 μ m〔Waters社製〕を用いた。溶出は一般には、流速0.6mL／分、A液＝水〔0.1%（v／v）酢酸含有〕、B液＝アセトニトリル〔0.1%（v／v）酢酸含有〕として、0分から2.0分までB液を5～90%（v／v）直線グラジエント、2.0分から2.5分までB液を90～98%（v／v）直線グラジエントで溶出した条件で測定した。

[0241] 以下の実施例中、「実施例化合物x-y-z」という表現は、「実施例x-y-z」における最終生成物を表す。例えば、「実施例化合物1-1-2」とは、「実施例1-1-2」における最終生成物：3-(2-ヒドロキシ-4-メ

トキシ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸を示している。また、文中で使用した略号などについては後述の通りである。

[0242] 参考例 1-1 : 7-ヒドロキシクロマン-2-オンの合成 (中間体 1)

ヒドロキシマリン (2.0 g ; TCI) の無水 THF (50 ml) 溶液に、10%水酸化パラジウム/活性炭 (1.0 g ; WAKO) を加え、水素ガス雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。窒素ガスで置換した後、不溶物をセライトでろ過した。減圧下で溶媒を留去することにより、標記化合物を得た (2.0 g)。

(LCMS : 163.0 (MH⁻) ; 保持時間 ; 3.03 分 ; LCMS 条件 : A)

[0243] 実施例 1-1-2 : 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸の合成

[工程 A] : 6-ブロモ-7-ヒドロキシクロマン-2-オンの合成 (中間体 2)

中間体 1 (20 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、氷冷下 N-ブロモスクシンイミド (20 g ; WAKO) を加え、10 分攪拌後室温にて 1 時間攪拌した。減圧下濃縮した後、アセトニトリルを用いて再結晶を行うことにより標記化合物 (15 g) を得た。

(中間体 2 ; LCMS : 240.9 (MH⁻) ; 保持時間 ; 3.25 分 ; LCMS 条件 : B)

[0244] [工程 B] : 6-ブロモ-7-メトキシクロマン-2-オンの合成 (中間体 3)

中間体 2 (5.0 g) の THF (20 ml) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート (4.1 g ; Ald)、トリフェニルホスフィン (8.0 g ; WAKO)、メタノール (990 μ l ; KANTO) を加え、4 時間攪拌した。反応混合液に水 (100 ml) 及びジクロロメタン (20 ml $\times$ 2) を加え抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を乾燥、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し標記化合物 (3.0 g) を得た。

(中間体 3 ; LCMS : 254.9 (MH⁻) ; 保持時間 ; 3.64 分 ; LCMS 条件 : A)

[0245] [工程 C] : 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸の合成

中間体 3 (4.2 g) のジメトキシエタン (50 ml) 溶液に 1-メチル-1H-インダゾール-5-イルボロン酸 (r g t 1 ; 4.3 g)、炭酸カリウム (4.5 g)、水 (50 ml)、及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) [以下、Pd (PPh₃)₄とする] (2.7 g ; n a c a r a i) を加え 90°C で 14 時間攪拌した。この反応混合液に対し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、さらに 80°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合液に 1 N 塩酸水 (10 ml) を加え、ジエチルエーテル (30 ml × 2) により抽出後、水層を 5 N 塩酸水で中和し、酢酸エチルで抽出した。飽和重曹水で洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (3.3 g) を得た。

[0246] 実施例 1-1-1 : メチル 3-(2-ヒドロキシ-4-メトキシ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成 :

実施例化合物 1-1-2 (3.3 g) のメタノール (50 ml) 溶液に、TsOH (200 mg ; WAKO) を加え、窒素雰囲気下 60°C にて 1 時間攪拌した。反応混合液に水 (30 ml)、酢酸エチル (30 ml × 2) を加え抽出後、飽和重曹水で洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (3.3 g) を得た。

[0247] 実施例 2-1-1 : メチル 3-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成 :

[工程 D] : メチル 3-(4-メトキシ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェニル)-プロパノエートの合成 (中間体 4)

実施例化合物 1-1-1 (3.3 g) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、ピリジン (4.0 mL; WAKO) を加えた後、氷冷下、 Tf_2O (2.0 mL; TCI) を加え、窒素雰囲気下室温にて 3 時間撹拌した。反応混合液にメタノール (2 mL) を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1、) で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (収量: 2.0 g) を得た。

(中間体 4; LCMS: 473.2 (MH^+); 保持時間: 5.09 分; LCMS 条件: A)

[0248] [工程 E]: メチル 3-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

中間体 4 (23 mg) の DMF (1.0 mL) 溶液にメチルボロン酸 (18 mg; Ald)、炭酸ナトリウム (30 mg)、及び $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8.0 mg; Ald) を加え 120°C で 8 時間撹拌した。反応混合液に水 (30 mL)、酢酸エチル (30 mL $\times$ 2) を加え抽出後、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (収量: 15 mg) を得た。

[0249] 実施例 2-1-2: 3-(4-メトキシ-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸の合成

実施例化合物 2-1-1 (30 mg) のメタノール (500 μL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (500 μL) を加え 60°C で 2 時間撹拌した。反応混合液を減圧下濃縮後、氷冷下 1 規定塩酸水で中和した後、塩化メチレン (2 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、溶媒を減圧下留去し標記化合物 (25 mg) を得た。

[0250] 実施例 2-2-1: メチル 3-(4-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物 2-1-1 (700 mg) のジクロロメタン溶液 (5.0 mL) に対し、 -78°C 下、三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.0 M ; 4.0 mL ; Ald) を加えて 30 分攪拌した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合液にメタノール (1.0 mL)、ついで水 (30 mL)、酢酸エチル (30 mL $\times$ 2) を加え抽出後、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (収量 : 690 mg) を得た。

[0251] 実施例 2-2-2 : 3-(4-ヒドロキシ-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸の合成

実施例化合物 2-2-1 (30 mg) のメタノール (500 μ L) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (500 μ L) を加え 2 時間攪拌した。氷冷下 1 規定塩酸水で中和した後、反応混合液を減圧下濃縮し、ろ過によって標記化合物 (30 mg) を得た。

[0252] 実施例 2-3-2 : メチル 3-(4-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物 2-2-1 (15 mg) の DMF (1 mL) 溶液に炭酸カリウム (16 mg ; WAKO) 及び 4-フルオロベンジルブロミド (18.8 mg ; TCI) を加え室温にて 12 時間攪拌した。濃縮後、THF (500 μ L) 及び 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (500 μ L) を加え 60°C で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮後、氷冷下 1 規定塩酸水で中和した後、塩化メチレン (2 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、溶媒を減圧下留去し標記化合物 (収量 : 10 mg) を得た。

[0253] 実施例 2-4-2 : メチル 3-(4-(3-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物 2-2-1 (15 mg) 及び 3-フルオロベンジルブロミド (18.8 mg ; TCI) から、実施例 2-3-2 に記載の方法に準じて、

標記化合物（収量：10mg）を得た。

- [0254] 実施例1-5-2：3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-2-ヒドロキシ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸の合成
- 中間体2（1.0g）及び2-ヒドロキシインダン（以下、sm5と略す；830mg；LANC）から、実施例1-1-2の工程Bに記載の方法に準じて、6-ブロモ-7-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)クロマン-2-オン（1.25g；中間体5）を得ることができる。中間体5（500mg）に対して実施例1-1-2の工程Cに記載の方法に準じて、標記化合物（収量：690mg）を得た。

（中間体5；LCMS：N.D.（MH⁺）；保持時間；5.31分；LCMS条件：A）

- [0255] 実施例1-5-1：メチル 3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-2-ヒドロキシ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物1-5-2（300mg）から、実施例1-1-1に記載の方法に準じて、標記化合物（収量：300mg）を得た。

- [0256] 実施例2-5-1：メチル 3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物1-5-1（100mg）から、実施例2-1-1の工程Dに記載の方法に準じて、メチル 3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)フェニル)プロパノエート（中間体6）を得ることができる（収量：110mg）。中間体6（100mg）に対して実施例2-1-1の工程Eに記載の方法に準じて、標記化合物（収量：80mg）を得た。

中間体6：（LCMS：575（MH⁺）；保持時間；6.11分；LCMS条件：A）

- [0257] 実施例3-5-1：メチル 3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)

-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-ビニルフェニル) プロパノエートの合成

中間体 6 (100 mg) 及び 2, 4, 6-トリビニルシクロトリボロキサン酸-ピリジン錯体 (99 mg; Acros 社製) から、実施例 2-1-1 の工程 E に記載の方法に準じて、標記化合物 (収量: 80 mg) を得た。

[0258] 実施例 4-5-1: メチル 3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-2-メトキシ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル) プロパノエートの合成

実施例化合物 1-5-1 (40 mg) 及びヨウ化メチル (42 mg; TCI) から、実施例 2-3-2 の前半に記載の方法に準じて、標記化合物 (42 mg) を得た。

[0259] 実施例 5-5-1: メチル 3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-2-エチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル) プロパノエートの合成

実施例化合物 3-5-1 (29 mg) のジメトキシエタン (1.0 mL) 溶液に対して、p-トルエンスルホンヒドラジド (71 mg; KANTO) 及び酢酸ナトリウム (47 mg; WAKO) の水溶液 (0.5 mL) を加え、80°C で 15 時間攪拌した。反応混合液に水 (3 mL)、酢酸エチル (3 mL × 2) を加え抽出後、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3: 1) で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (収量: 25 mg) を得た。

[0260] 実施例 6-5-1: メチル 3-(4-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルオキシ)-2-シアノ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル) プロパノエートの合成

中間体 6 (30 mg) の N, N-ジメチルアセトアミド溶液 (1 mL) に対して、 $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ (6.6 mg; Ald)、炭酸ナトリ

ウム（5.5 mg）、及び酢酸パラジウム（1.1 mg；WAKO）を加え、120℃で5時間攪拌した。反応混合液に水（3 ml）、酢酸エチル（3 ml × 2）を加え抽出後、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（山善；n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物（収量：10 mg）を得た。

[0261] 製造法2による合成

実施例2-N1-1：メチル 3-(4-アミノ-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

[工程a]：(E)-メチル 3-(4-アミノ-2-メチルフェニル)アクリレートの合成（中間体7）

4-ブロモ-3-メチルアニリン（5 g；TCI）のトリエチルアミン（50 ml）溶液にアクリル酸メチル（3.6 mL；TCI）、トリス（2-メチルフェニル）ホスフィン（2.5 g；TCI）、及び酢酸パラジウム（606 mg；WAKO）を加え90℃で18時間攪拌した。反応混合液に水（30 ml）、酢酸エチル（30 ml × 2）を加え抽出後、飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（山善；n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物（収量：4.0 g）を得た。

（中間体7；LCMS：192.4（MH⁺）；保持時間；1.25分；LCMS条件：B）

[0262] [工程b]：メチル 3-(4-アミノ-2-メチルフェニル)プロパノエートの合成（中間体8）

中間体1の合成法に記載の方法に準じて、中間体7（2.0 g）及び10%水酸化パラジウム／活性炭（1.5 g）を用いて反応を行った。反応混合液に対してセライトろ過を行い、ろ液について減圧下溶媒を留去した。残渣

をカラムクロマトグラフィー（山善；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物（1.5 g）を得た（但し反応はTHF（20 ml）溶媒中20時間行った）。

（中間体8；LCMS：194.3（MH⁺）；保持時間；2.13分；LCMS条件：A）

[0263] [工程c]：メチル 3-(4-アミノ-5-ブromo-2-メチルフェニル)プロパノエートの合成（中間体9）

中間体8（1.4 g）のアセトニトリル（20 ml）溶液に、氷冷下*N*-ブromosuccinimide（1.4 g；WAKO）を加え、10分攪拌後室温にて3時間攪拌した。減圧下濃縮した後、酢酸エチル（10 ml）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、5%亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（山善；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し標記化合物（1.0 g）を得た。

（中間体9；LCMS：272.2（MH⁺）；保持時間；1.51分；LCMS条件：B）

[0264] [工程d]：メチル 3-(4-アミノ-2-メチル-5-(1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

中間体9（460 mg）の1,4-ジオキサン溶液（5 mL；KANTO）に、1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イルボロン酸（*regio* 1；350 mg）、炭酸セシウム（410 mg；KANTO）、及びPdCl₂dppf・CH₂Cl₂（115 mg；Ald）を加え90℃で18時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、水（30 ml）、酢酸エチル（30 ml×2）を加え抽出操作を行った。飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（山善；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、ロータリーエバポレーターを用いて減圧下溶媒を留去し、標記化合物（

400mg)を得た。

[0265] 実施例7-N1-1: メチル 3-(4-アミノ-2-クロロ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

3-クロロ-4-ヨードアニリン (6.8g; TCI) から、実施例2-N1-1の工程aに記載の方法に準じて、(E)-メチル 3-(4-アミノ-2-クロロフェニル)アクリレート (中間体10)を得た (収量: 5.2g)。この中間体10 (2.5g) と10%Pdカーボン粉末 (N. E. Chemcat社製) とから、実施例2-N1-1の工程bに記載の方法に準じて、メチル 3-(4-アミノ-2-クロロフェニル)プロパノエート (中間体11)を得た (収量: 2.5g)。この中間体11 (1.0g) から、実施例2-N1-1の工程cに記載の方法に準じて、メチル 3-(4-アミノ-5-ブromo-2-クロロフェニル)プロパノエート (中間体12)を得た (収量: 800mg)。この中間体12 (1.0g) から、実施例2-N1-1の工程dに記載の方法に準じて、標記化合物 (収量: 900mg)を得た。

(中間体10; LCMS: 212.0 (MH⁺); 保持時間; 1.38分; LCMS条件: B)

(中間体11; LCMS: 214.1 (MH⁺); 保持時間; 3.54分; LCMS条件: A)

(中間体12; LCMS: 291.9 (MH⁺); 保持時間; 1.62分; LCMS条件: B)

[0266] 実施例8-N1-1: メチル 3-(4-アミノ-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエートの合成

4-ブromo-3-トリフルオロメチルアニリン (6.5g; WAKO) から、実施例2-N1-1の工程aに記載の方法に準じて、(E)-メチル 3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリレート (中間体13)を得ることができる (収量: 4.0g)。この中間体13 (100mg) と10%Pdカーボン粉末 (N. E. Chemcat社製) とから、実施例2-N1-1の工程bに記載の方法に準じて、メチル 3-(4-アミノ-2-(トリフルオロ

メチル)フェニル)プロパノエート (中間体 14) を得た (収量: 100 mg)。

[0267] この中間体 14 (3.5 g) から、実施例 2-N1-1 の工程 c に記載の方法に準じて、メチル 3-(4-アミノ-5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノエート (中間体 15) を得た (収量: 2.1 g)。この中間体 15 (100 mg) から、実施例 2-N1-1 の工程 d に記載の方法に準じて、標記化合物 (収量: 80 mg) を得た。

(中間体 13; LCMS: 246.0 (MH⁺); 保持時間; 1.58 分; LCMS 条件: B)

(中間体 14; LCMS: 248.2 (MH⁺); 保持時間; 3.74 分; LCMS 条件: A)

(中間体 15; LCMS: 367.1 (MH⁺); 保持時間; 4.44 分; LCMS 条件: A)

[0268] 実施例 2-N2-1: メチル 3-(2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)フェニル)プロパノエートの合成 [工程 e1]

実施例化合物 2-N1-1 (20 mg) 及び 4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロライド (24 mg; TCI) の塩化メチレン (0.5 ml) 溶液に、ピリジン (0.5 ml; WAKO) を 0°C で加え、同温度で 30 分攪拌した後、室温でさらに 5 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水 (10 ml) で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製することにより、標記化合物 (15 mg) を得た。

[0269] 実施例 2-N2-1: メチル 3-(2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)フェニルスルホンアミド)フェニル)プロパノエートの合成 [工程 e2]

実施例化合物 2-N1-1 (20 mg) の塩化メチレン (0.45 mL) 溶

液に、4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロライド (44 mg; TCI) の塩化メチレン (0.4 mL) 溶液、及びピリジン (0.15 mL; KANTO) を室温に加え、18時間振動攪拌した。反応液に対して PS-トリシアミンレジン (トリス-(2-アミノエチル)アミン ポリスチレン; 100 mg; Argonaut 社製) を加え室温下、1時間振動攪拌した。反応液をろ過したのち、テトラフルオロフタル酸無水物 (26 mg; Ald) の THF 溶液を加え、2時間振動攪拌した。反応液に対して PS-トリシアミンレジン (300 mg; Argonaut 社製) を加え室温下、2時間振動攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去することにより、標記化合物 (15 mg) を得た。

[0270] 実施例 2-N101-1: メチル 3-(2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)フェニル)プロパノエートの合成 [工程 e 3]

実施例化合物 2-N1-1 (20 mg) の塩化メチレン (0.20 mL) 溶液に、4-(トリフルオロメチル)ベンゼンカルボニルクロライド (25 mg; TCI) の塩化メチレン (0.2 mL) 溶液、及びトリエチルアミン (0.40 mL; WAKO) を室温に加え、17時間振動攪拌した。反応液に対して PS-トリシアミンレジン (75 mg; Argonaut 社製) を加え室温下、2時間振動攪拌した。反応液に対してさらに PS-トリシアミンレジン (75 mg; Argonaut 社製)、MP-カーボネート (150 mg)、及び塩化メチレンを加え室温下、3時間振動攪拌した。反応液をろ過したのち、さらに PS-トリシアミンレジン (75 mg; Argonaut 社製) と MP-カーボネート (150 mg; Argonaut 社製) を加え室温下、17時間振動攪拌した。反応液をろ過し、溶媒を留去することにより、標記化合物 (21 mg) を得た。

[0271] 実施例 2-N301-1: メチル 3-(4-(イソプロピルアミノ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成 [工程 f 1]

実施例化合物 2-N1-1 (32 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に、酢酸 (6 mg; WAKO)、アセトン (8.7 mg; KANTO) を加え、室温で 30 分攪拌した後、シアノトリヒドロほう酸ナトリウムの THF 溶液 (1 M; 0.2 mL; Ald) を加え、室温でさらに 4 時間攪拌した。反応混合物に、飽和重曹水 (15 mL) と酢酸エチルを加え、有機層を抽出し、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (山善; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製することにより、標記化合物 (49 mg) を得た。

- [0272] 実施例 2-N302-1: メチル 3-(4-(イソプロピル(メチル)アミノ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成
[工程 f 2]

実施例化合物 2-N301-1 の合成法に記載の手順に準じて実施例化合物 2-N301-1 (30 mg)、ホルムアルデヒド (30% 水溶液、0.1 mL; WAKO) を反応させ処理することにより標記化合物 (収量: 22 mg) を得た。

- [0273] 実施例 2-C1-1: (E)-メチル 3-(2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-4-(4-(トリフルオロメチル)スチリル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物 2-N1-1 (324 mg) を HBF_4 の 50% 水溶液 (0.5 mL;) に溶解し、この溶液に対し氷冷下、亜硝酸ナトリウム (83 mg) の水溶液 (0.5 mL) を滴下した。30 分攪拌した後、沈殿物をろ過することにより、4-(2-メトキシカルボニル-エチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-ベンゼンジアゾニウム テトラフルオロボレート (中間体 16) を得た (収量: 200 mg)。この中間体 16 (200 mg) の 1, 4-ジオキサン溶液 (1 mL) に対し、水 (1 mL)、(E)-4-(トリフルオロメチル)スチリルボロン酸 (200 mg; Ald)、及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg; Ald) を順次加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に、飽和重曹水 (15 mL) と酢酸エチルを加え、有機層を抽出し、飽和食塩

水（30m l）で洗浄後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（山善；n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製することにより、標記化合物（30mg）を得た。

[0274] 実施例 7-N304-1：メチル 3-(2-クロロ-4-(イソブチルアミノ)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物 7-N1-1（34mg）のメタノール（2.0m L）溶液に、酢酸（6μ L；WAKO）、イソブチルアルデヒド（9μ L；TCI）を加え、室温で約30分攪拌した後、シアノトリヒドロほう酸ナトリウムのTHF溶液（1M；0.2m L；Ald）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、飽和重曹水（1m l）と酢酸エチルを加えた後、有機層を抽出し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムを用いて精製することにより、標記化合物（46mg）を得た。

[0275] 実施例 7-N304-2：3-(2-クロロ-4-(イソブチルアミノ)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸の合成

実施例化合物 7-N304-1（10mg）のメタノール（1m l）溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液（1m l）を加え3時間攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮後、氷冷下1規定塩酸水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物（8mg）を得た。

[0276] 実施例 7-N305-1：メチル 3-(2-クロロ-4-(イソブチル(メチル)アミノ)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物 7-N304-1の合成法に記載の手順に準じて、実施例化合物 7-N304-1（40mg）、ホルムアルデヒド（35%水溶液、0.5m l；KANTO）を反応させ処理することにより標記化合物（収量：30mg）を得た。

[0277] 実施例 7-N305-2：3-(2-クロロ-4-(イソブチル(メチル)アミノ)-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパン酸の合成

実施例化合物 7-N305-1（10mg）のメタノール（1m l）溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液（1m l）を加え3時間攪拌した。反応混

合液を減圧下濃縮後、氷冷下 1 規定塩酸水で中和した後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物（8 mg）を得た。

[0278] 実施例 2-N316-1：メチル 3-(4-(シクロペンチルアミノ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物 2-N1-1（32 mg）のメタノール（1 ml）溶液に、酢酸（7 μ L；WAKO）、シクロペンタノン（8.0 mg；Aldrich）を加え、室温で 60 分攪拌した後、シアノトリヒドロほう酸ナトリウムの THF 溶液（1 M；0.2 mL；Ald）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に、飽和重曹水（0.25 mL）を加えた後、ろ過、洗浄（ジクロロメタン）を行い、有機層を抽出した後、溶媒を留去した。残渣を精製することにより、標記化合物（17 mg）を得た。

[0279] 実施例 2-N338-1：メチル 3-(4-(シクロペンチル(メチル)アミノ)-2-メチル-5-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)プロパノエートの合成

実施例化合物 2-N316-1 の合成法に記載の手順に準じて、実施例化合物 2-N316-1（30 mg）、ホルムアルデヒド（35%水溶液、0.05 mL；KANTO）を反応させ処理することにより標記化合物（収量：15 mg）を得た。

[0280] 全実施例における機器データは、後記の表に記載した。表中の記号の意味については以下に示す通りである。

「Exp.」；実施例番号；

「G」；一般式（1）中の G に対応する置換基を示す。ただし、表中で示される略号については、後記に示される各略号の基と対応する；

「SM1」及び「SM2」；出発物質の実施例番号あるいは中間体番号を示す（実施例番号の場合には「Exp. - 実施例番号」で示す。中間体番号の場合には「IM-中間体番号」で示す。例えば「IM-2」は中間体 2 を示す。）。「SM2」で用いられている略号は、後記の図に示される各略号の基を示す。例えば、[表 2-4] 中の実施例 1-5-2 における「SM1」

及び「SM2」に記された出発物質は、それぞれ、実施例1-5-2における「中間体5 (= IM-5)」及び「sm5」に相当する。出発原料が一つである場合には、該当する出発物質のみを記している。

[0281] 「X」；一般式(1)中のX；

「Y」；一般式(1)中のY；

「Z」；一般式(1)中のZ；

「LCMS」；液体クロマトグラフ質量分析スペクトルのデータを示す(m/z)。具体的には、後述の「method」、「RTIME」、「mass」からなる。；

「method」；LCMS条件。条件を「A」と記載したものは、前述の「LCMS」装置において(A)を用いたことを示す。同様に条件を「B」と記載したものは、前述の「LCMS」装置における(B)を用いたことを示す。また条件の欄に「C」と示したものについては、JEOL-JMS-SX102(日本電子社製)を用い、高速原子衝突マスペクトラム(FAB-MS)により測定したマスペクトルのデータを記した。；

「RTIME」；LCMSにおける保持時間(分)。；

[0282] 「mass」；マスペクトルのデータ(MH^+ 又は MH^-)を示す(ただし「N. D.」と記したものについては分子イオンピークが検出できなかったことを意味する)。「mass」の項目における m/z の値は、特に断らない限り、プロトン付加分子イオン(MH^+)での値を示している。

「Ref.」；対応する実施例化合物の製造方法。Ref.欄における記号は参照となる製造方法を示す。例えば、「Exp. 1-1-1」は実施例1-1-1に示した製造法を示し、該実施例に準じて合成できることを示す。また、「Exp. A」は実施例1-1-1に記載の工程Aに示した製造法を示す。斜線で表示している項目は、該当する実施例が本文中に記述されていることを示している。

「Str.」；「G」に対応する各構造。Str.中、矢印が使われている場合には、前述の一般式(1)との結合部分を示す。；

[0283] 「S p l . 」；使用した試薬の製造元：使用した試薬の製造元については以下の略号で示す場合がある。東京化成社製；「T C I」、アルドリッチ社製；「A l d」、シグマアルドリッチ社製；「s A l d」、関東化学社製；「K A N T O」、和光純薬社製；「W A K O」、ランカスター社製；「L A N C」、May b r i d g e社製；「M A Y B」、アクロス社製；「A c r o s」、ナカライテスク社製；「n a k a r a i」、Al f a A e s a r社製；「A A e s a r」、A v o c a d o社製；「A v o c a d o」、F l u o r o C h e m社製；「F c h e m」、A r g o n a u t社製；「A r g o n a u t」、A B C R社製；「A B C R」、M a t r i x社製；「M a t r i x」、A r r a y B i o P h a r m a社製；「A r r a y」、O a k w o o d社製；「O a k」。

そのほか、M P B i o m e d i c a l s社製；「M P B i o m e d i c a l s」、A P O L L O社製；「A P O L L O」、A P I N社製；「A P I N」。

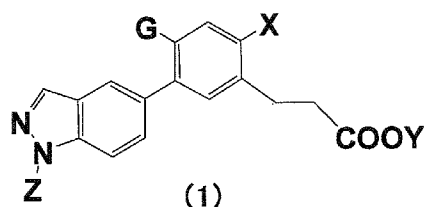
[0284] また文中及び表中の略号は下記の意味を示す。n：ノルマル、i：イソ、s：セカンダリー、t：ターシャリー、c：シクロ、Me：メチル、Et：エチル、Pr：プロピル、Bu：ブチル、Pen：ペンチル、Hex：ヘキシル、Hep：ヘプチル、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、Py：ピリジル、Indan：インダニル、Ac：アセチル、CHO：ホルミル、COOH：カルボキシル、NO₂：ニトロ、DMA：ジメチルアミノ、NH₂：アミノ、CF₃：トリフルオロメチル、F：フルオロ、Cl：クロロ、Br：ブロモ、CF₃：トリフルオロメチル、OMe：メトキシ、OH：ヒドロキシ、TFA：トリフルオロアセチル、SO₂：スルホニル、CO：カルボニル、Nap：ナフチル、Ind：1H-インドリル、1HIndz：1H-インダゾリル、2HIndz：2H-インダゾリル、Bzt：ベンゾチアゾール、2ABzt：2-アミノベンゾチアゾール、BF：ベンゾフラニル、BT：ベンゾ〔b〕チエニル、Qu：キノリル、IQ：イソキノリル、THF：テトラヒドロフラン、TsOH：p-トルエンスルホン酸、Tf₂O：無水

トリフルオロメタンスルホン酸、*regio* 1 : 1-メチル-1*H*-インダゾール-5-イルボロン酸。

[0285] 各置換基の前に付与した数字は置換位置を示す。芳香環の略号の前にハイフンで付与した数字はその芳香環の置換位置を表す。化合物名又は構造式中に記された（*S*）とは、対象となる不斉炭素が*S*配置であることを示し、（*R*）とは*R*配置であることを示す。また、不斉炭素を有する化合物であり、（*R*）又は（*S*）の表示がない場合には、（*R*）体と（*S*）体が任意の比率で混在するラセミ混合物であることを示す。

[0286] 以下の表に示した実施例化合物の合成工程において加水分解反応を実施する場合には、該反応で用いる有機溶媒としてメタノール、THF、又はその混合溶媒を適宜使い分けた。また、*sm312*の合成については、文献[Pereira, R. ら、*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*、2006年、16巻、49頁]に記載の方法、又は当文献記載の参考文献に準じて、公知化合物：2-Bromothiazole-5-carboxaldehyde [例えば、WO2004/37818 A1（2004/05/06）などにおいて公知である] から合成することができることは、当業者であれば周知のことであろう。

[0287] [化8]



[0288]

[表2-1]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
1-1-1	Exp. 1-1-2		g1	OH	Me	Me	B	1.40	341.3	
1-1-2	IM-3	rgt1	g1	OH	H	Me	A	3.16	327.3	
2-1-1	IM-4		g1	Me	Me	Me	A	4.70	339.3	
2-1-2	Exp. 2-1-1		g1	Me	H	Me	A	3.84	325.3	
2-2-1	Exp. 2-1-1		g2	Me	Me	Me	B	1.45	325.3	
2-2-2	Exp. 2-2-1		g2	Me	H	Me	A	3.20	311.3	
2-3-2	Exp. 2-2-1	sm3	g3	Me	H	Me	A	4.72	417.2 (MH-)	
2-4-2	Exp. 2-2-1	sm4	g4	Me	H	Me	A	4.77	417.2 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-6-2	Exp. 2-2-1	sm6	g6	Me	H	Me	A	4.72	417.2 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-7-2	Exp. 2-2-1	sm7	g7	Me	H	Me	A	5.27	497.1 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-8-2	Exp. 2-2-1	sm8	g8	Me	H	Me	A	5.41	467.2 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-10-2	Exp. 2-2-1	sm10	g10	Me	H	Me	A	4.94	415.3 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-11-2	Exp. 2-2-1	sm11	g11	Me	H	Me	A	4.82	435.2 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-17-2	Exp. 2-2-1	sm17	g17	Me	H	Me	A	5.03	433.2 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-19-2	Exp. 2-2-1	sm19	g19	Me	H	Me	A	4.85	435.2 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-20-2	Exp. 2-2-1	sm20	g20	Me	H	Me	A	5.00	467.1 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-21-2	Exp. 2-2-1	sm21	g21	Me	H	Me	A	4.96	415.3	Exp. 2-3-2

[0289]

[表2-2]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-25-2	Exp. 2-2-1	sm25	g25	Me	H	Me	A	4.30	351.2 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-26-2	Exp. 2-2-1	sm26	g26	Me	H	Me	A	4.76	365.0 (MH-)	Exp. 2-3-2
2-27-2	Exp. 2-2-1	sm27	g27	Me	H	Me	A	5.50	367.3	Exp. 2-3-2
2-28-2	Exp. 2-2-1	sm28	g28	Me	H	Me	A	5.07	381.3	Exp. 2-3-2
1-3-2	IM-5	sm- o3	g3	OH	H	Me	B	1.48	419.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-9-2	IM-5	sm- o9	g9	OH	H	Me	B	1.43	431.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-12-2	IM-5	sm- o12	g12	OH	H	Me	B	1.43	469.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-13-2	IM-5	sm- o13	g13	OH	H	Me	B	1.55	415.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-14-2	IM-5	sm- o14	g14	OH	H	Me	B	1.52	415.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-15-2	IM-5	sm- o15	g15	OH	H	Me	B	1.52	415.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-16-2	IM-5	sm- o16	g16	OH	H	Me	B	1.63	469.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-17-2	IM-5	sm- o17	g17	OH	H	Me	B	1.57	437.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-18-2	IM-5	sm- o18	g18	OH	H	Me	B	1.61	429.4 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-22-2	IM-5	sm- o22	g22	OH	H	Me	B	1.53	433.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-23-2	IM-5	sm- o23	g23	OH	H	Me	B	1.64	483.3 (MH-)	Exp. 1-5-2

[0290]

[表2-3]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
1-24-2	IM-5	sm-o24	g24	OH	H	Me	B	1.80	421.4 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-26-2	IM-5	sm-o26	g26	OH	H	Me	B	1.47	367.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-27-2	IM-5	sm-o27	g27	OH	H	Me	B	1.48	367.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-28-2	IM-5	sm-o28	g28	OH	H	Me	B	1.56	381.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-29-2	IM-5	sm-o29	g29	OH	H	Me	B	1.89	423.4 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-30-2	IM-5	sm-o30	g30	OH	H	Me	B	1.47	379.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-31-2	IM-5	sm-o31	g31	OH	H	Me	B	1.57	393.3 (MH-)	Exp. 1-5-2
1-32-2	IM-5	sm-o32	g32	OH	H	Me	B	1.64	479.4 (MH-)	Exp. 1-5-2

[0291]

[表2-4]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
1-5-1	1-5-2		g5	OH	Me	Me	B	4.83	443.0	
1-5-2	IM-5	sm5	g5	OH	H	Me	A	4.20	429.2	
2-5-1	IM-6		g5	Me	Me	Me	A	5.80	441.2	Exp. 2-1-1
2-5-2	Exp. 2-5-1		g5	Me	H	Me	A	5.02	427.1	Exp. 2-1-2
3-5-1	IM-6		g5	Vinyl	Me	Me	A	5.81	453.0	Exp. 2-1-1
3-5-2	Exp. 3-5-1		g5	Vinyl	H	Me	A	5.08	439.2	Exp. 2-1-2
4-5-1	Exp. 1-5-1	sm1	g5	MeO	Me	Me	A	5.59	457.2	Exp. 2-3-1
4-5-2	Exp. 4-5-1		g5	MeO	H	Me	B	4.89	442.9	Exp. 2-1-2
5-5-1	Exp. 3-5-1		g5	Et	Me	Me	A	5.88	455.3	
5-5-2	Exp. 5-5-1		g5	Et	H	Me	A	5.14	441.3	Exp. 2-1-2
6-5-1	IM-6		g5	CN	Me	Me	A	5.54	452.2	
6-5-2	Exp. 6-5-1		g5	CN	H	Me	A	5.04	438.2	Exp. 2-1-2

[0292]

[表3-1]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N1-1	IM-9		gn1	Me	Me	Me	A	3.64	324.3	
2-N1-2	Exp. 2-N1-1		gn1	Me	H	Me	A	3.04	351.2	
7-N1-1	IM-12		gn1	Cl	Me	Me	A	4.36	344.2	Exp. 2-N1-1
7-N1-2	Exp. 7-N1-1		gn1	Cl	H	Me	A	3.52	330.1	Exp. 2-1-2
8-N1-1	IM-15		gn1	CF3	Me	Me	A	4.47	378.2	Exp. 2-N1-1
2-N2-1	Exp. 2-N1-1	sm-n2	gn2	Me	Me	Me	A	4.54	532.4	
2-N2-2	Exp. 2-N2-1		gn2	Me	H	Me	A	4.02	518.4	
2-N3-1	Exp. 2-N1-1	sm-n3	gn3	Me	Me	Me	B	1.79	532.2	Exp. 2-N2-1
2-N3-2	Exp. 2-N3-1		gn3	Me	H	Me	A	3.90	518.4	Exp. 2-1-2
2-N4-1	Exp. 2-N1-1	sm-n4	gn4	Me	Me	Me	B	1.73	532.2	Exp. 2-N2-1
2-N4-2	Exp. 2-N4-1		gn4	Me	H	Me	A	3.82	518.4	Exp. 2-1-2
2-N5-1	Exp. 2-N1-1	sm-n5	gn5	Me	Me	Me	A	4.58	566.4	Exp. 2-N2-1
2-N5-2	Exp. 2-N5-1		gn5	Me	H	Me	A	4.06	552.4	Exp. 2-1-2
2-N9-1	Exp. 2-N1-1	sm-n9	gn9	Me	Me	Me	B	1.66	464.2	Exp. 2-N2-1
2-N9-2	Exp. 2-N9-1		gn9	Me	H	Me	A	3.62	450.4	Exp. 2-1-2
2-N10-1	Exp. 2-N1-1	sm-n10	gn10	Me	Me	Me	B	1.73	478.2	Exp. 2-N2-1
2-N10-2	Exp. 2-N10-1		gn10	Me	H	Me	A	3.78	464.4	Exp. 2-1-2
2-N11-1	Exp. 2-N1-1	sm-n11	gn11	Me	Me	Me	B	1.73	478.2	Exp. 2-N2-1
2-N11-2	Exp. 2-N11-1		gn11	Me	H	Me	A	3.74	464.4	Exp. 2-1-2

[0293]

[表3-2]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N12-1	Exp. 2-N1-1	sm-n12	gn12	Me	Me	Me	B	1.72	478.2	Exp. 2-N2-1
2-N12-2	Exp. 2-N12-1		gn12	Me	H	Me	A	3.76	464.4	Exp. 2-1-2
2-N13-1	Exp. 2-N1-1	sm-n13	gn13	Me	Me	Me	B	1.78	548.2	Exp. 2-N2-1
2-N13-2	Exp. 2-N13-1		gn13	Me	H	Me	A	3.96	534.4	Exp. 2-1-2
2-N14-1	Exp. 2-N1-1	sm-n14	gn14	Me	Me	Me	B	1.67	494.2	Exp. 2-N2-1
2-N14-2	Exp. 2-N14-1		gn14	Me	H	Me	A	3.65	480.4	Exp. 2-1-2
2-N15-1	Exp. 2-N1-1	sm-n15	gn15	Me	Me	Me	B	1.75	498.2	Exp. 2-N2-1
2-N15-2	Exp. 2-N15-1		gn15	Me	H	Me	A	3.87	484.4	Exp. 2-1-2
2-N16-1	Exp. 2-N1-1	sm-n16	gn16	Me	Me	Me	B	1.68	482.2	Exp. 2-N2-1
2-N16-2	Exp. 2-N16-1		gn16	Me	H	Me	A	3.66	468.4	Exp. 2-1-2
2-N17-1	Exp. 2-N1-1	sm-n17	gn17	Me	Me	Me	B	1.68	482.2	Exp. 2-N2-1
2-N17-2	Exp. 2-N17-1		gn17	Me	H	Me	A	3.68	468.4	Exp. 2-1-2
2-N18-1	Exp. 2-N1-1	sm-n18	gn18	Me	Me	Me	B	1.91	540.3	Exp. 2-N2-1
2-N18-2	Exp. 2-N18-1		gn18	Me	H	Me	A	4.28	526.5	Exp. 2-1-2
2-N19-1	Exp. 2-N1-1	sm-n19	gn19-1	Me	Me	Me	B	1.58	489.2	Exp. 2-N2-1
2-N19-2	Exp. 2-N19-1		gn19-2	Me	H	Me	A	3.22	494.4	Exp. 2-1-2
2-N20-1	Exp. 2-N1-1	sm-n20	gn20	Me	Me	Me	B	1.92	556.3	Exp. 2-N2-1
2-N20-2	Exp. 2-N20-1		gn20	Me	H	Me	A	4.38	542.5	Exp. 2-1-2

[0294]

[表3-3]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N21-1	Exp. 2-N1-1	sm-n21	gn21	Me	Me	Me	B	1.54	531.2	Exp. 2-N2-1
2-N21-2	Exp. 2-N21-1		gn21	Me	H	Me	B	1.31	517.1	Exp. 2-1-2
2-N22-1	Exp. 2-N1-1	sm-n22	gn22	Me	Me	Me	B	1.84	561.2	Exp. 2-N2-1
2-N22-2	Exp. 2-N22-1		gn22	Me	H	Me	B	1.58	547.1	Exp. 2-1-2
2-N23-1	Exp. 2-N1-1	sm-n23	gn23	Me	Me	Me	B	1.53	499.1	Exp. 2-N2-1
2-N23-2	Exp. 2-N23-1		gn23	Me	H	Me	B	1.29	485.1	Exp. 2-1-2
2-N24-1	Exp. 2-N1-1	sm-n24	gn24	Me	Me	Me	B	1.61	483.2	Exp. 2-N2-1
2-N24-2	Exp. 2-N24-1		gn24	Me	H	Me	B	1.35	469.1	Exp. 2-1-2
2-N25-1	Exp. 2-N1-1	sm-n25	gn25	Me	Me	Me	B	1.62	470.1	Exp. 2-N2-1
2-N25-2	Exp. 2-N25-1		gn25	Me	H	Me	B	1.36	456.1	Exp. 2-1-2
2-N26-1	Exp. 2-N1-1	sm-n26	gn26	Me	Me	Me	B	1.72	490.2	Exp. 2-N2-1
2-N26-2	Exp. 2-N26-1		gn26	Me	H	Me	B	1.47	476.1	Exp. 2-1-2
2-N27-1	Exp. 2-N1-1	sm-n27	gn27	Me	Me	Me	B	1.87	542.2	Exp. 2-N2-1
2-N27-2	Exp. 2-N27-1		gn27	Me	H	Me	B	1.63	528.2	Exp. 2-1-2
2-N28-1	Exp. 2-N1-1	sm-n28	gn28	Me	Me	Me	B	1.83	536.1	Exp. 2-N2-1
2-N28-2	Exp. 2-N28-1		gn28	Me	H	Me	B	1.58	522.1	Exp. 2-1-2

[0295]

[表3-4]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N29-1	Exp. 2-N1-1	sm-n29	gn29	Me	Me	Me	B	1.32	482.2	Exp. 2-N2-1
2-N29-2	Exp. 2-N29-1		gn29	Me	H	Me	B	1.08	486.1	Exp. 2-1-2
2-N30-1	Exp. 2-N1-1	sm-n30	gn30	Me	Me	Me	B	1.90	540.2	Exp. 2-N2-1
2-N30-2	Exp. 2-N30-1		gn30	Me	H	Me	B	1.65	526.2	Exp. 2-1-2
2-N31-1	Exp. 2-N1-1	sm-n31	gn31	Me	Me	Me	B	1.52	428.2	Exp. 2-N2-1
2-N31-2	Exp. 2-N31-1		gn31	Me	H	Me	B	1.26	414.1	Exp. 2-1-2
2-N32-1	Exp. 2-N1-1	sm-n32	gn32	Me	Me	Me	B	1.42	402.2	Exp. 2-N2-1
2-N32-2	Exp. 2-N32-1		gn32	Me	H	Me	B	1.16	388.1	Exp. 2-1-2
2-N33-1	Exp. 2-N1-1	sm-n33	gn33	Me	Me	Me	B	1.49	416.2	Exp. 2-N2-1
2-N33-2	Exp. 2-N33-1		gn33	Me	H	Me	B	1.23	402.2	Exp. 2-1-2
2-N34-1	Exp. 2-N1-1	sm-n34	gn34	Me	Me	Me	B	1.60	470.1	Exp. 2-N2-1
2-N34-2	Exp. 2-N34-1		gn34	Me	H	Me	B	1.36	456.1	Exp. 2-1-2
2-N35-1	Exp. 2-N1-1	sm-n35	gn35	Me	Me	Me	B	1.86	506.2	Exp. 2-N2-1
2-N35-2	Exp. 2-N35-1		gn35	Me	H	Me	B	1.60	492.2	Exp. 2-1-2
2-N36-1	Exp. 2-N1-1	sm-n36	gn36	Me	Me	Me	B	1.92	568.1	Exp. 2-N2-1
2-N36-2	Exp. 2-N36-1		gn36	Me	H	Me	B	1.67	554.1	Exp. 2-1-2

[0296]

[表3-5]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N37-1	Exp. 2-N1-1	sm- n37	gn37	Me	Me	Me	B	1.74	514.2	Exp. 2-N2-1
2-N37-2	Exp. 2-N37-1		gn37	Me	H	Me	B	1.49	500.1	Exp. 2-1-2
2-N38-1	Exp. 2-N1-1	sm- n38	gn38	Me	Me	Me	B	1.78	514.2	Exp. 2-N2-1
2-N38-2	Exp. 2-N38-1		gn38	Me	H	Me	B	1.53	500.1	Exp. 2-1-2
2-N39-1	Exp. 2-N1-1	sm- n39	gn39	Me	Me	Me	B	1.92	556.2	Exp. 2-N2-1
2-N39-2	Exp. 2-N39-1		gn39	Me	H	Me	B	1.68	542.1	Exp. 2-1-2
2-N40-1	Exp. 2-N1-1	sm- n40	gn40	Me	Me	Me	B	1.38	479.2	Exp. 2-N2-1
2-N40-2	Exp. 2-N40-1		gn40	Me	H	Me	B	1.14	465.1	Exp. 2-1-2

[0297]

[表3-6]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N101-1	Exp. 2-N1-1	sm-n101	gn101	Me	Me	Me	B	1.82	496.0	
2-N101-2	Exp. 2-N101-1		gn101	Me	H	Me	B	1.66	482.0	
2-N102-1	Exp. 2-N1-1	sm-n102	gn102	Me	Me	Me	B	1.91	514.0	Exp. 2-N101-1
2-N102-2	Exp. 2-N102-1		gn102	Me	H	Me	B	1.73	500.0	Exp. 2-1-2
2-N103-1	Exp. 2-N1-1	sm-n103	gn103	Me	Me	Me	B	1.91	532.0	Exp. 2-N101-1
2-N103-2	Exp. 2-N103-1		gn103	Me	H	Me	B	1.69	518.0	Exp. 2-1-2
2-N104-1	Exp. 2-N1-1	sm-n104	gn104	Me	Me	Me	B	1.84	554.0	Exp. 2-N101-1
2-N104-2	Exp. 2-N104-1		gn104	Me	H	Me	B	1.61	539.9	Exp. 2-1-2
2-N105-1	Exp. 2-N1-1	sm-n105	gn105	Me	Me	Me	B	1.84	514.1	Exp. 2-N101-1
2-N105-2	Exp. 2-N105-1		gn105	Me	H	Me	B	1.63	500.0	Exp. 2-1-2
2-N110-1	Exp. 2-N1-1	sm-n110	gn110	Me	Me	Me	B	1.84	510.0	Exp. 2-N101-1
2-N110-2	Exp. 2-N110-1		gn110	Me	H	Me	B	1.68	496.0	Exp. 2-1-2
2-N111-1	Exp. 2-N1-1	sm-n111	gn111	Me	Me	Me	B	1.95	530.0	Exp. 2-N101-1
2-N111-2	Exp. 2-N111-1		gn111	Me	H	Me	B	1.75	516.0	Exp. 2-1-2
2-N112-1	Exp. 2-N1-1	sm-n112	gn112	Me	Me	Me	B	1.92	530.0	Exp. 2-N101-1
2-N112-2	Exp. 2-N112-1		gn112	Me	H	Me	B	1.78	515.9	Exp. 2-1-2
2-N113-1	Exp. 2-N1-1	sm-n113	gn113	Me	Me	Me	B	1.80	512.0	Exp. 2-N101-1
2-N113-2	Exp. 2-N113-1		gn113	Me	H	Me	B	1.61	498.0	Exp. 2-1-2

[0298]

[表3-7]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N114-1	Exp. 2-N1-1	sm- n114	gn114	Me	Me	Me	B	1.83	496.0	Exp. 2-N101-1
2-N114-2	Exp. 2-N114-1		gn114	Me	H	Me	B	1.65	481.9	Exp. 2-1-2
2-N115-1	Exp. 2-N1-1	sm- n115	gn115	Me	Me	Me	B	1.90	496.0	Exp. 2-N101-1
2-N115-2	Exp. 2-N115-1		gn115	Me	H	Me	B	1.75	481.9	Exp. 2-1-2
2-N116-1	Exp. 2-N1-1	sm- n116	gn116	Me	Me	Me	B	1.69	506.0	Exp. 2-N101-1
2-N116-2	Exp. 2-N116-1		gn116	Me	H	Me	B	1.49	491.9	Exp. 2-1-2
2-N117-1	Exp. 2-N1-1	sm- n117	gn117	Me	Me	Me	B	1.77	507.0	Exp. 2-N101-1
2-N117-2	Exp. 2-N117-1		gn117	Me	H	Me	B	1.62	492.9	Exp. 2-1-2
2-N118-1	Exp. 2-N1-1	sm- n118	gn118	Me	Me	Me	B	1.60	453.0	Exp. 2-N101-1
2-N118-2	Exp. 2-N118-1		gn118	Me	H	Me	B	1.39	439.0	Exp. 2-1-2
2-N119-1	Exp. 2-N1-1	sm- n119	gn119	Me	Me	Me	B	2.04	484.0	Exp. 2-N101-1
2-N119-2	Exp. 2-N119-1		gn119	Me	H	Me	B	1.88	470.1	Exp. 2-1-2
2-N120-1	Exp. 2-N1-1	sm- n120	gn120	Me	Me	Me	B	1.90	520.0	Exp. 2-N101-1
2-N120-2	Exp. 2-N120-1		gn120	Me	H	Me	B	1.73	505.9	Exp. 2-1-2
2-N121-1	Exp. 2-N1-1	sm- n121	gn121	Me	Me	Me	B	1.97	484.0	Exp. 2-N101-1
2-N121-2	Exp. 2-N121-1		gn121	Me	H	Me	B	1.82	470.0	Exp. 2-1-2
2-N122-1	Exp. 2-N1-1	sm- n122	gn122	Me	Me	Me	B	1.69	480.0	Exp. 2-N101-1
2-N122-2	Exp. 2-N122-1		gn122	Me	H	Me	B	1.47	465.9	Exp. 2-1-2

[0299]

[表3-8]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N123-1	Exp. 2-N1-1	sm-n123	gn123	Me	Me	Me	B	1.78	462.0	Exp. 2-N101-1
2-N123-2	Exp. 2-N123-1		gn123	Me	H	Me	B	1.60	448.0	Exp. 2-1-2
2-N124-1	Exp. 2-N1-1	sm-n124	gn124	Me	Me	Me	B	1.97	500.0	Exp. 2-N101-1
2-N124-2	Exp. 2-N124-1		gn124	Me	H	Me	B	1.81	486.0	Exp. 2-1-2
2-N125-1	Exp. 2-N1-1	sm-n125	gn125	Me	Me	Me	B	1.99	495.0	Exp. 2-N101-1
2-N125-2	Exp. 2-N125-1		gn125	Me	H	Me	B	1.76	481.0	Exp. 2-1-2
2-N126-1	Exp. 2-N1-1	sm-n126	gn126	Me	Me	Me	B	2.08	511.0	Exp. 2-N101-1
2-N126-2	Exp. 2-N126-1		gn126	Me	H	Me	B	1.86	497.0	Exp. 2-1-2
2-N127-1	Exp. 2-N1-1	sm-n127	gn127	Me	Me	Me	B	1.62	506.0	Exp. 2-N101-1
2-N127-2	Exp. 2-N127-1		gn127	Me	H	Me	B	1.40	492.0	Exp. 2-1-2
2-N128-1	Exp. 2-N1-1	sm-n128	gn128	Me	Me	Me	B	1.98	525.0	Exp. 2-N101-1
2-N128-2	Exp. 2-N128-1		gn128	Me	H	Me	B	1.78	511.0	Exp. 2-1-2
2-N129-1	Exp. 2-N1-1	sm-n129	gn129	Me	Me	Me	B	2.08	553.0	Exp. 2-N101-1
2-N129-2	Exp. 2-N129-1		gn129	Me	H	Me	B	1.82	539.0	Exp. 2-1-2
2-N130-1	Exp. 2-N1-1	sm-n130	gn130	Me	Me	Me	B	1.69	468.0	Exp. 2-N101-1
2-N130-2	Exp. 2-N130-1		gn130	Me	H	Me	B	1.49	454.0	Exp. 2-1-2

[0300]

[表3-9]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N131-1	Exp. 2-N1-1	sm-n131	gn131	Me	Me	Me	B	2.02	485.0	Exp. 2-N101-1
2-N131-2	Exp. 2-N131-1		gn131	Me	H	Me	B	1.81	471.0	Exp. 2-1-2
2-N132-1	Exp. 2-N1-1	sm-n132	gn132	Me	Me	Me	B	1.93	525.0	Exp. 2-N101-1
2-N132-2	Exp. 2-N132-1		gn132	Me	H	Me	B	1.74	511.0	Exp. 2-1-2
2-N133-1	Exp. 2-N1-1	sm-n133	gn133	Me	Me	Me	B	2.21	538.0	Exp. 2-N101-1
2-N133-2	Exp. 2-N133-1		gn133	Me	H	Me	B	2.05	524.1	Exp. 2-1-2
2-N134-1	Exp. 2-N1-1	sm-n134	gn134	Me	Me	Me	B	1.65	527.0	Exp. 2-N101-1
2-N134-2	Exp. 2-N134-1		gn134	Me	H	Me	B	1.44	513.0	Exp. 2-1-2
2-N135-1	Exp. 2-N1-1	sm-n135	gn135	Me	Me	Me	B	1.76	525.0	Exp. 2-N101-1
2-N135-2	Exp. 2-N135-1		gn135	Me	H	Me	B	1.57	511.0	Exp. 2-1-2
2-N136-1	Exp. 2-N1-1	sm-n136	gn136	Me	Me	Me	B	2.11	593.0	Exp. 2-N101-1
2-N136-2	Exp. 2-N136-1		gn136	Me	H	Me	B	1.95	579.0	Exp. 2-1-2

[0301]

[表3-10]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LGMS			Ref.
							method	RTime	mass	
7-N119-1	Exp. 7-N2-1	sm-n119	gn119	Cl	Me	Me	A	5.98	504.1	Exp. 2-N101-1
7-N119-2	Exp. 7-N120-1		gn119	Cl	H	Me	A	5.26	490.1	Exp. 2-1-2
7-N124-1	Exp. 7-N2-1	sm-n124	gn124	Cl	Me	Me	A	5.89	520.2	Exp. 2-N101-1
7-N124-2	Exp. 7-N124-1		gn124	Cl	H	Me	A	5.16	506.1	Exp. 2-1-2
Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LGMS			Ref.
							method	RTime	mass	
8-N101-1	Exp. 8-N2-1	sm-n101	gn101	CF3	Me	Me	B	1.97	550.0	Exp. 2-N101-1
8-N101-2	Exp. 8-N101-1		gn101	CF3	H	Me	B	1.82	536.0	Exp. 2-1-2
8-N102-1	Exp. 8-N2-1	sm-n102	gn102	CF3	Me	Me	B	2.06	568.0	Exp. 2-N101-1
8-N102-2	Exp. 8-N102-1		gn102	CF3	H	Me	B	1.88	554.0	Exp. 2-1-2
8-N103-1	Exp. 8-N2-1	sm-n103	gn103	CF3	Me	Me	B	2.04	586.0	Exp. 2-N101-1
8-N103-2	Exp. 8-N103-1		gn103	CF3	H	Me	B	1.82	571.9	Exp. 2-1-2
8-N104-1	Exp. 8-N2-1	sm-n104	gn104	CF3	Me	Me	B	2.00	608.0	Exp. 2-N101-1
8-N104-2	Exp. 8-N104-1		gn104	CF3	H	Me	B	1.78	593.9	Exp. 2-1-2
8-N105-1	Exp. 8-N2-1	sm-n105	gn105	CF3	Me	Me	B	1.99	568.0	Exp. 2-N101-1
8-N105-2	Exp. 8-N105-1		gn105	CF3	H	Me	B	1.77	554.0	Exp. 2-1-2

[0302]

[表3-11]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
8-N110-1	Exp. 8-N2-1	sm- n110	gn110	CF3	Me	Me	B	1.99	564.0	Exp. 2-N101-1
8-N110-2	Exp. 8-N110-1		gn110	CF3	H	Me	B	1.83	550.0	Exp. 2-1-2
8-N111-1	Exp. 8-N2-1	sm- n111	gn111	CF3	Me	Me	B	2.10	584.0	Exp. 2-N101-1
8-N111-2	Exp. 8-N111-1		gn111	CF3	H	Me	B	1.91	569.9	Exp. 2-1-2
8-N112-1	Exp. 8-N2-1	sm- n112	gn112	CF3	Me	Me	B	2.07	584.0	Exp. 2-N101-1
8-N112-2	Exp. 8-N112-1		gn112	CF3	H	Me	B	1.91	569.9	Exp. 2-1-2
8-N113-1	Exp. 8-N2-1	sm- n113	gn113	CF3	Me	Me	B	1.95	566.0	Exp. 2-N101-1
8-N113-2	Exp. 8-N113-1		gn113	CF3	H	Me	B	1.76	552.0	Exp. 2-1-2
8-N114-1	Exp. 8-N2-1	sm- n114	gn114	CF3	Me	Me	B	1.99	550.0	Exp. 2-N101-1
8-N114-2	Exp. 8-N114-1		gn114	CF3	H	Me	B	1.82	535.9	Exp. 2-1-2
8-N115-1	Exp. 8-N2-1	sm- n115	gn115	CF3	Me	Me	B	2.06	550.0	Exp. 2-N101-1
8-N115-2	Exp. 8-N115-1		gn115	CF3	H	Me	B	1.90	535.9	Exp. 2-1-2
8-N116-1	Exp. 8-N2-1	sm- n116	gn116	CF3	Me	Me	B	1.86	560.0	Exp. 2-N101-1
8-N116-2	Exp. 8-N116-1		gn116	CF3	H	Me	B	1.67	545.9	Exp. 2-1-2
8-N117-1	Exp. 8-N2-1	sm- n117	gn117	CF3	Me	Me	B	1.96	561.0	Exp. 2-N101-1
8-N117-2	Exp. 8-N117-1		gn117	CF3	H	Me	B	1.76	546.9	Exp. 2-1-2

[0303]

[表3-12]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
8-N118-1	Exp. 8-N2-1	sm-n118	gn118	CF3	Me	Me	B	1.76	507.0	Exp. 2-N101-1
8-N118-2	Exp. 8-N118-1		gn118	CF3	H	Me	B	1.57	493.0	Exp. 2-1-2
8-N119-1	Exp. 8-N2-1	sm-n119	gn119	CF3	Me	Me	B	2.19	538.0	Exp. 2-N101-1
8-N119-2	Exp. 8-N119-1		gn119	CF3	H	Me	B	2.03	524.0	Exp. 2-1-2
8-N120-1	Exp. 8-N2-1	sm-n120	gn120	CF3	Me	Me	B	2.07	574.0	Exp. 2-N101-1
8-N120-2	Exp. 8-N120-1		gn120	CF3	H	Me	B	1.90	559.9	Exp. 2-1-2
8-N121-1	Exp. 8-N2-1	sm-n121	gn121	CF3	Me	Me	B	2.13	538.0	Exp. 2-N101-1
8-N121-2	Exp. 8-N121-1		gn121	CF3	H	Me	B	1.97	524.0	Exp. 2-1-2
8-N122-1	Exp. 8-N2-1	sm-n122	gn122	CF3	Me	Me	B	1.86	534.0	Exp. 2-N101-1
8-N122-2	Exp. 8-N122-1		gn122	CF3	H	Me	B	1.66	519.9	Exp. 2-1-2
8-N123-1	Exp. 8-N2-1	sm-n123	gn123	CF3	Me	Me	B	1.94	516.0	Exp. 2-N101-1
8-N123-2	Exp. 8-N123-1		gn123	CF3	H	Me	B	1.78	501.9	Exp. 2-1-2
8-N124-1	Exp. 8-N2-1	sm-n124	gn124	CF3	Me	Me	B	2.12	554.0	Exp. 2-N101-1
8-N124-2	Exp. 8-N124-1		gn124	CF3	H	Me	B	1.97	540.0	Exp. 2-1-2
8-N125-1	Exp. 8-N2-1	sm-n125	gn125	CF3	Me	Me	B	2.15	549.0	Exp. 2-N101-1
8-N125-2	Exp. 8-N125-1		gn125	CF3	H	Me	B	1.95	535.0	Exp. 2-1-2

[0304]

[表3-13]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
8-N126-1	Exp. 8-N2-1	sm ⁻ n126	gn126	CF3	Me	Me	B	2.23	565.0	Exp. 2-N101-1
8-N126-2	Exp. 8-N126-1		gn126	CF3	H	Me	B	2.02	550.9	Exp. 2-1-2
8-N127-1	Exp. 8-N2-1	sm ⁻ n127	gn127	CF3	Me	Me	B	1.80	560.0	Exp. 2-N101-1
8-N127-2	Exp. 8-N127-1		gn127	CF3	H	Me	B	1.60	546.0	Exp. 2-1-2
8-N128-1	Exp. 8-N2-1	sm ⁻ n128	gn128	CF3	Me	Me	B	2.14	579.0	Exp. 2-N101-1
8-N128-2	Exp. 8-N128-1		gn128	CF3	H	Me	B	1.95	565.0	Exp. 2-1-2
8-N129-1	Exp. 8-N2-1	sm ⁻ n129	gn129	CF3	Me	Me	B	2.24	607.0	Exp. 2-N101-1
8-N129-2	Exp. 8-N129-1		gn129	CF3	H	Me	B	2.03	593.0	Exp. 2-1-2
8-N130-1	Exp. 8-N2-1	sm ⁻ n130	gn130	CF3	Me	Me	B	1.86	522.0	Exp. 2-N101-1
8-N130-2	Exp. 8-N130-1		gn130	CF3	H	Me	B	1.68	507.9	Exp. 2-1-2
8-N131-1	Exp. 8-N2-1	sm ⁻ n131	gn131	CF3	Me	Me	B	2.17	539.0	Exp. 2-N101-1
8-N131-2	Exp. 8-N131-1		gn131	CF3	H	Me	B	1.98	524.9	Exp. 2-1-2
8-N132-1	Exp. 8-N2-1	sm ⁻ n132	gn132	CF3	Me	Me	B	2.10	579.0	Exp. 2-N101-1
8-N132-2	Exp. 8-N132-1		gn132	CF3	H	Me	B	1.92	565.0	Exp. 2-1-2
8-N133-1	Exp. 8-N2-1	sm ⁻ n133	gn133	CF3	Me	Me	B	2.34	592.0	Exp. 2-N101-1
8-N133-2	Exp. 8-N133-1		gn133	CF3	H	Me	B	2.19	578.1	Exp. 2-1-2

[0305]

[表3-14]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LOMS			Ref.
							method	RTime	mass	
8-N134-1	Exp. 8-N2-1	sm-n134	gn134	CF3	Me	Me	B	1.83	581.0	Exp. 2-N101-1
8-N134-2	Exp. 8-N134-1		gn134	CF3	H	Me	B	1.63	567.0	Exp. 2-1-2
8-N135-1	Exp. 8-N2-1	sm-n135	gn135	CF3	Me	Me	B	1.93	579.0	Exp. 2-N101-1
8-N135-2	Exp. 8-N135-1		gn135	CF3	H	Me	B	1.77	565.0	Exp. 2-1-2
8-N136-1	Exp. 8-N2-1	sm-n136	gn136	CF3	Me	Me	B	2.24	647.0	Exp. 2-N101-1
8-N136-2	Exp. 8-N136-1		gn136	CF3	H	Me	B	2.10	633.0	Exp. 2-1-2

[0306]

[表3-15]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N301-1	Exp. 2-N1-1	sm-n301	gn301	Me	Me	Me	B	1.90	366.1	
2-N301-2	Exp. 2-N301-1		gn301	Me	H	Me	B	1.53	352.4	Exp. 2-1-2
2-N302-1	Exp. 2-N301-1	sm-n300	gn302	Me	Me	Me	B	1.56	380.1	
2-N302-2	Exp. 2-N302-1		gn302	Me	H	Me	A	3.13	366.5	Exp. 2-1-2
2-N303-1	Exp. 2-N1-1	sm-n303	gn303	Me	Me	Me	B	1.97	366.1	Exp. 2-N301-1
2-N303-2	Exp. 2-N303-1		gn303	Me	H	Me	B	1.64	352.4	Exp. 2-1-2
2-N304-1	Exp. 2-N1-1	sm-n304	gn304	Me	Me	Me	B	2.09	380.1	Exp. 2-N301-1
2-N304-2	Exp. 2-N304-1		gn304	Me	H	Me	B	1.78	366.5	Exp. 2-1-2
2-N305-1	Exp. 2-N1-1	sm-n300	gn305	Me	Me	Me	B	2.04	393.9	Exp. 2-N302-1
2-N305-2	Exp. 2-N305-1		gn305	Me	H	Me	A	1.72	380.2	Exp. 2-1-2
2-N306-1	Exp. 2-N1-1	sm-n306	gn306	Me	Me	Me	B	2.19	406.2	Exp. 2-N301-1
2-N306-2	Exp. 2-N306-1		gn306	Me	H	Me	A	4.62	392.2	Exp. 2-1-2
2-N307-1	Exp. 2-N1-1	sm-n307	gn307	Me	Me	Me	B	2.00	414.0	Exp. 2-N301-1
2-N307-2	Exp. 2-N307-1		gn307	Me	H	Me	B	1.72	400.5	Exp. 2-1-2
2-N308-1	Exp. 2-N1-1	sm-n308	gn308	Me	Me	Me	B	1.97	432.3	Exp. 2-N301-1
2-N308-2	Exp. 2-N308-1		gn308	Me	H	Me	A	4.36	418.4	Exp. 2-1-2
2-N309-1	Exp. 2-N309-1	sm-n300	gn309	Me	Me	Me	B	2.09	446.3	Exp. 2-N302-1
2-N309-2	Exp. 2-N309-1		gn309	Me	H	Me	A	4.51	432.5	Exp. 2-1-2

[0307]

[表3-16]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N310-1	Exp. 2-N1-1	sm-n310	gn310	Me	Me	Me	A	5.32	482.4	Exp. 2-N301-1
2-N310-2	Exp. 2-N310-1		gn310	Me	H	Me	B	1.86	468.5	Exp. 2-1-2
2-N311-1	Exp. 2-N311-1	sm-n300	gn311	Me	Me	Me	B	2.22	496.3	Exp. 2-N302-1
2-N311-2	Exp. 2-N311-1		gn311	Me	H	Me	A	5.06	482.4	Exp. 2-1-2
2-N312-1	Exp. 2-N1-1	sm-n312	gn312	Me	Me	Me	A	5.96	565.4	Exp. 2-N301-1
2-N312-2	Exp. 2-N312-1		gn312	Me	H	Me	A	5.25	551.4	Exp. 2-1-2
2-N313-1	Exp. 2-N313-1	sm-n300	gn313	Me	Me	Me	B	2.32	579.3	Exp. 2-N302-1
2-N313-2	Exp. 2-N313-1		gn313	Me	H	Me	A	5.51	565.4	Exp. 2-1-2
2-N314-1	Exp. 2-N1-1	sm-n314	gn314	Me	Me	Me	B	2.48	490.3	Exp. 2-N301-1
2-N314-2	Exp. 2-N314-1		gn314	Me	H	Me	B	1.95	476.5	Exp. 2-1-2
2-N315-1	Exp. 2-N314-1	sm-n300	gn315	Me	Me	Me	A	5.93	504.5	Exp. 2-N302-1
2-N315-2	Exp. 2-N315-1		gn315	Me	H	Me	A	5.22	490.5	Exp. 2-1-2
7-N304-1	Exp. 7-N1-1	sm-n304	gn304	Cl	Me	Me	A	5.72	400.2	Exp. 2-N301-1
7-N304-2	Exp. 7-N304-1		gn304	Cl	H	Me	A	4.93	386.2	Exp. 2-1-2
7-N305-1	Exp. 7-N304-1	sm-n300	gn305	Cl	Me	Me	A	6.08	414.2	Exp. 2-N302-1
7-N305-2	Exp. 7-N305-1		gn305	Cl	H	Me	A	5.27	400.2	Exp. 2-1-2
2-C1-1	IM-16	sm-e1	gc1	Me	Me	Me	B	2.25	479	
2-C1-2	2-C1-1		gc2	Me	H	Me	B	1.97	465	

[0308]

[表3-17]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N316-1	Exp. 2-N1-1	sm-n316	gn316	Me	Me	Me	B	2.11	392	Exp. 2-N301-1
2-N316-2	Exp. 2-N316-1		gn316	Me	H	Me	B	1.78	378	Exp. 2-1-2
2-N317-1	Exp. 2-N1-1	sm-n317	gn317	Me	Me	Me	B	2.18	394	Exp. 2-N316-1
2-N317-2	Exp. 2-N317-1		gn317	Me	H	Me	B	1.88	380	Exp. 2-1-2
2-N318-1	Exp. 2-N1-1	sm-n318	gn318	Me	Me	Me	B	2.05	380	Exp. 2-N316-1
2-N318-2	Exp. 2-N318-1		gn318	Me	H	Me	B	1.72	366	Exp. 2-1-2
2-N319-1	Exp. 2-N1-1	sm-n319	gn319	Me	Me	Me	B	2.19	394	Exp. 2-N316-1
2-N319-2	Exp. 2-N319-1		gn319	Me	H	Me	B	1.89	380	Exp. 2-1-2
2-N320-1	Exp. 2-N1-1	sm-n320	gn320	Me	Me	Me	B	2.16	394	Exp. 2-N316-1
2-N320-2	Exp. 2-N320-1		gn320	Me	H	Me	B	1.86	380	Exp. 2-1-2
2-N321-1	Exp. 2-N1-1	sm-n321	gn321	Me	Me	Me	B	1.80	352	Exp. 2-N316-1
2-N321-2	Exp. 2-N321-1		gn321	Me	H	Me	B	1.44	338	Exp. 2-1-2
2-N322-1	Exp. 2-N1-1	sm-n322	gn322	Me	Me	Me	B	2.08	380	Exp. 2-N316-1
2-N322-2	Exp. 2-N322-1		gn322	Me	H	Me	B	1.76	366	Exp. 2-1-2
2-N323-1	Exp. 2-N1-1	sm-n323	gn323	Me	Me	Me	B	2.18	394	Exp. 2-N316-1
2-N323-2	Exp. 2-N323-1		gn323	Me	H	Me	B	1.87	380	Exp. 2-1-2

[0309]

[表3-18]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N324-1	Exp. 2-N1-1	sm-n324	gn324	Me	Me	Me	B	2.19	394	Exp. 2-N316-1
2-N324-2	Exp. 2-N324-1		gn324	Me	H	Me	B	1.89	380	Exp. 2-1-2
2-N325-1	Exp. 2-N1-1	sm-n325	gn325	Me	Me	Me	B	2.05	392	Exp. 2-N316-1
2-N325-2	Exp. 2-N325-1		gn325	Me	H	Me	B	1.73	378	Exp. 2-1-2
2-N326-1	Exp. 2-N1-1	sm-n326	gn326	Me	Me	Me	B	2.27	408	Exp. 2-N316-1
2-N326-2	Exp. 2-N326-1		gn326	Me	H	Me	B	1.97	394	Exp. 2-1-2
2-N327-1	Exp. 2-N1-1	sm-n327	gn327	Me	Me	Me	B	2.17	394	Exp. 2-N316-1
2-N327-2	Exp. 2-N327-1		gn327	Me	H	Me	B	1.85	380	Exp. 2-1-2
2-N328-1	Exp. 2-N1-1	sm-n328	gn328	Me	Me	Me	B	2.07	428	Exp. 2-N316-1
2-N328-2	Exp. 2-N328-1		gn328	Me	H	Me	B	1.79	414	Exp. 2-1-2
2-N329-1	Exp. 2-N1-1	sm-n329	gn329	Me	Me	Me	B	2.15	442	Exp. 2-N316-1
2-N329-2	Exp. 2-N329-1		gn329	Me	H	Me	B	1.87	428	Exp. 2-1-2
2-N330-1	Exp. 2-N1-1	sm-n330	gn330	Me	Me	Me	B	2.00	432	Exp. 2-N316-1
2-N330-2	Exp. 2-N330-1		gn330	Me	H	Me	B	1.73	418	Exp. 2-1-2
2-N331-1	Exp. 2-N1-1	sm-n331	gn331	Me	Me	Me	B	1.99	432	Exp. 2-N316-1
2-N331-2	Exp. 2-N331-1		gn331	Me	H	Me	B	1.73	418	Exp. 2-1-2

[0310]

[表3-19]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTtime	mass	
2-N332-1	Exp. 2-N1-1	sm-n332	gn332	Me	Me	Me	B	1.98	444	Exp. 2-N316-1
2-N332-2	Exp. 2-N332-1		gn332	Me	H	Me	B	1.70	430	Exp. 2-1-2
2-N333-1	Exp. 2-N1-1	sm-n333	gn333	Me	Me	Me	B	1.76	444	Exp. 2-N316-1
2-N333-2	Exp. 2-N333-1		gn333	Me	H	Me	B	1.69	430	Exp. 2-1-2
2-N334-1	Exp. 2-N1-1	sm-n334	gn334	Me	Me	Me	B	1.96	444	Exp. 2-N316-1
2-N334-2	Exp. 2-N334-1		gn334	Me	H	Me	B	1.68	430	Exp. 2-1-2
2-N335-1	Exp. 2-N1-1	sm-n335	gn335	Me	Me	Me	B	2.27	486	Exp. 2-N316-1
2-N335-2	Exp. 2-N335-1		gn335	Me	H	Me	B	2.03	472	Exp. 2-1-2
2-N336-1	Exp. 2-N1-1	sm-n336	gn336	Me	Me	Me	B	2.37	470	Exp. 2-N316-1
2-N336-2	Exp. 2-N336-1		gn336	Me	H	Me	B	2.13	456	Exp. 2-1-2
2-N337-1	Exp. 2-N306-1	sm-n300	gn337	Me	Me	Me	B	1.89	420	Exp. 2-N302-1
2-N337-2	Exp. 2-N337-1		gn337	Me	H	Me	B	1.45	406	Exp. 2-1-2
2-N338-1	Exp. 2-N316-1	sm-n300	gn338	Me	Me	Me	B	1.80	406	Exp. 2-N302-1
2-N338-2	Exp. 2-N338-1		gn338	Me	H	Me	B	1.35	392	Exp. 2-1-2
2-N339-1	Exp. 2-N317-1	sm-n300	gn339	Me	Me	Me	B	2.22	408	Exp. 2-N338-1
2-N339-2	Exp. 2-N339-1		gn339	Me	H	Me	B	1.85	394	Exp. 2-1-2

[0311]

[表3-20]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N340-1	Exp. 2-N318-1	sm-n300	gn340	Me	Me	Me	B	1.95	394	Exp. 2-N338-1
2-N340-2	Exp. 2-N340-1		gn340	Me	H	Me	B	1.53	380	Exp. 2-1-2
2-N341-1	Exp. 2-N319-1	sm-n300	gn341	Me	Me	Me	B	2.23	408	Exp. 2-N338-1
2-N341-2	Exp. 2-N341-1		gn341	Me	H	Me	B	1.87	394	Exp. 2-1-2
2-N342-1	Exp. 2-N320-1	sm-n300	gn342	Me	Me	Me	B	2.14	408	Exp. 2-N338-1
2-N342-2	Exp. 2-N342-1		gn342	Me	H	Me	B	1.72	394	Exp. 2-1-2
2-N343-1	Exp. 2-N321-1	sm-n300	gn343	Me	Me	Me	B	1.30	366	Exp. 2-N338-1
2-N343-2	Exp. 2-N343-1		gn343	Me	H	Me	B	0.99	352	Exp. 2-1-2
2-N344-1	Exp. 2-N303-1	sm-n300	gn344	Me	Me	Me	B	1.56	380	Exp. 2-N338-1
2-N344-2	Exp. 2-N344-1		gn344	Me	H	Me	B	1.18	366	Exp. 2-1-2
2-N345-1	Exp. 2-N322-1	sm-n300	gn345	Me	Me	Me	B	1.73	394	Exp. 2-N338-1
2-N345-2	Exp. 2-N345-1		gn345	Me	H	Me	B	1.31	380	Exp. 2-1-2
2-N346-1	Exp. 2-N323-1	sm-n300	gn346	Me	Me	Me	B	1.90	408	Exp. 2-N338-1
2-N346-2	Exp. 2-N346-1		gn346	Me	H	Me	B	1.78	394	Exp. 2-1-2

[0312] [表3-21]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N348-1	Exp. 2-N326-1	sm-n300	gn348	Me	Me	Me	B	2.26	422	Exp. 2-N338-1
2-N348-2	Exp. 2-N348-1		gn348	Me	H	Me	B	1.89	408	Exp. 2-1-2
2-N349-1	Exp. 2-N327-1	sm-n300	gn349	Me	Me	Me	B	2.12	408	Exp. 2-N338-1
2-N349-2	Exp. 2-N349-1		gn349	Me	H	Me	B	1.76	394	Exp. 2-1-2
2-N350-1	Exp. 2-N328-1	sm-n300	gn350	Me	Me	Me	B	2.12	442	Exp. 2-N338-1
2-N350-2	Exp. 2-N350-1		gn350	Me	H	Me	B	1.74	428	Exp. 2-1-2
2-N351-1	Exp. 2-N329-1	sm-n300	gn351	Me	Me	Me	B	2.24	456	Exp. 2-N338-1
2-N351-2	Exp. 2-N351-1		gn351	Me	H	Me	B	1.91	442	Exp. 2-1-2
2-N352-1	Exp. 2-N331-1	sm-n300	gn352	Me	Me	Me	B	2.13	446	Exp. 2-N338-1
2-N352-2	Exp. 2-N352-1		gn352	Me	H	Me	B	1.83	432	Exp. 2-1-2

[0313]

[表3-22]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTtime	mass	
2-N356-1	Exp. 2-N330-1	sm-n300	gn356	Me	Me	Me	B	2.13	446	Exp. 2-N338-1
2-N356-2	Exp. 2-N356-1		gn356	Me	H	Me	B	1.85	432	Exp. 2-1-2
2-N357-1	Exp. 2-N332-1	sm-n300	gn357	Me	Me	Me	B	1.81	458	Exp. 2-N338-1
2-N357-2	Exp. 2-N357-1		gn357	Me	H	Me	B	1.44	444	Exp. 2-1-2
2-N358-1	Exp. 2-N333-1	sm-n300	gn358	Me	Me	Me	B	2.05	458	Exp. 2-N338-1
2-N358-2	Exp. 2-N358-1		gn358	Me	H	Me	B	1.73	444	Exp. 2-1-2
2-N359-1	Exp. 2-N334-1	sm-n300	gn359	Me	Me	Me	B	1.95	458	Exp. 2-N338-1
2-N359-2	Exp. 2-N359-1		gn359	Me	H	Me	B	1.58	444	Exp. 2-1-2
2-N360-1	Exp. 2-N335-1	sm-n300	gn360	Me	Me	Me	B	2.34	500	Exp. 2-N338-1
2-N360-2	Exp. 2-N360-1		gn360	Me	H	Me	B	2.02	486	Exp. 2-1-2
2-N361-1	Exp. 2-N336-1	sm-n300	gn361	Me	Me	Me	B	2.47	484	Exp. 2-N338-1
2-N361-2	Exp. 2-N361-1		gn361	Me	H	Me	B	2.19	470	Exp. 2-1-2
2-N362-1	Exp. 2-N307-1	sm-n300	gn362	Me	Me	Me	B	2.08	428	Exp. 2-N338-1
2-N362-2	Exp. 2-N362-1		gn362	Me	H	Me	B	1.75	414	Exp. 2-1-2
2-N363-1	Exp. 2-N1-1	sm-n363	gn363	Me	Me	Me	B	2.02	462	Exp. 2-N316-1
2-N363-2	Exp. 2-N363-1		gn363	Me	H	Me	B	1.77	448	Exp. 2-1-2

[0314]

[表3-23]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTtime	mass	
2-N364-1	Exp. 2-N1-1	sm-n364	gn364	Me	Me	Me	B	2.02	462	Exp. 2-N316-1
2-N364-2	Exp. 2-N364-1		gn364	Me	H	Me	B	1.75	448	Exp. 2-1-2
2-N365-1	Exp. 2-N1-1	sm-n365	gn365	Me	Me	Me	B	1.92	492	Exp. 2-N316-1
2-N365-2	Exp. 2-N365-1		gn365	Me	H	Me	B	1.66	478	Exp. 2-1-2
2-N366-1	Exp. 2-N1-1	sm-n366	gn366	Me	Me	Me	B	2.02	462	Exp. 2-N316-1
2-N366-2	Exp. 2-N366-1		gn366	Me	H	Me	B	1.76	448	Exp. 2-1-2
2-N367-1	Exp. 2-N1-1	sm-n367	gn367	Me	Me	Me	B	2.15	498	Exp. 2-N316-1
2-N367-2	Exp. 2-N367-1		gn367	Me	H	Me	B	1.91	484	Exp. 2-1-2
2-N368-1	Exp. 2-N363-1	sm-n300	gn368	Me	Me	Me	B	2.13	476	Exp. 2-N338-1
2-N368-2	Exp. 2-N368-1		gn368	Me	H	Me	B	1.84	462	Exp. 2-1-2
2-N369-1	Exp. 2-N364-1	sm-n300	gn369	Me	Me	Me	B	2.14	476	Exp. 2-N338-1
2-N369-2	Exp. 2-N369-1		gn369	Me	H	Me	B	1.87	462	Exp. 2-1-2
2-N370-1	Exp. 2-N365-1	sm-n300	gn370	Me	Me	Me	B	2.02	506	Exp. 2-N338-1
2-N370-2	Exp. 2-N370-1		gn370	Me	H	Me	B	1.73	492	Exp. 2-1-2
2-N371-1	Exp. 2-N366-1	sm-n300	gn371	Me	Me	Me	B	2.10	476	Exp. 2-N338-1
2-N371-2	Exp. 2-N371-1		gn371	Me	H	Me	B	1.77	462	Exp. 2-1-2

[0315]

[表3-24]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N372-1	Exp. 2-N367-1	sm-n300	gn372	Me	Me	Me	B	2.28	512	Exp. 2-N338-1
2-N372-2	Exp. 2-N372-1		gn372	Me	H	Me	B	2.04	498	Exp. 2-1-2
2-N373-1	Exp. 2-N1-1	sm-n373	gn373	Me	Me	Me	B	1.83	472	Exp. 2-N316-1
2-N373-2	Exp. 2-N373-1		gn373	Me	H	Me	B	1.91	458	Exp. 2-1-2
2-N374-1	Exp. 2-N1-1	sm-n374	gn374	Me	Me	Me	B	2.04	498	Exp. 2-N316-1
2-N374-2	Exp. 2-N374-1		gn374	Me	H	Me	B	1.92	484	Exp. 2-1-2
2-N375-1	Exp. 2-N1-1	sm-n375	gn375	Me	Me	Me	B	1.76	462	Exp. 2-N316-1
2-N375-2	Exp. 2-N375-1		gn375	Me	H	Me	B	1.77	448	Exp. 2-1-2
2-N376-1	Exp. 2-N1-1	sm-n376	gn376	Me	Me	Me	B	1.98	466	Exp. 2-N316-1
2-N376-2	Exp. 2-N376-1		gn376	Me	H	Me	B	1.85	452	Exp. 2-1-2
2-N377-1	Exp. 2-N373-1	sm-n300	gn377	Me	Me	Me	A	5.44	486	Exp. 2-N338-1
2-N377-2	Exp. 2-N377-1		gn377	Me	H	Me	B	1.68	472	Exp. 2-1-2
2-N378-1	Exp. 2-N374-1	sm-n300	gn378	Me	Me	Me	A	6.03	512	Exp. 2-N338-1
2-N378-2	Exp. 2-N378-1		gn378	Me	H	Me	B	2.00	498	Exp. 2-1-2
2-N379-1	Exp. 2-N375-1	sm-n300	gn379	Me	Me	Me	A	5.20	476	Exp. 2-N338-1
2-N379-2	Exp. 2-N379-1		gn379	Me	H	Me	B	1.62	462	Exp. 2-1-2

[0316]

[表3-25]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N380-1	Exp. 2-N376-1	sm-n300	gn380	Me	Me	Me	A	5.85	480	Exp. 2-N338-1
2-N380-2	Exp. 2-N380-1		gn380	Me	H	Me	B	1.94	466	Exp. 2-1-2
2-N382-1	Exp. 2-N1-1	sm-n382	gn382	Me	Me	Me	B	2.11	428	Exp. 2-N316-1
2-N382-2	Exp. 2-N382-1		gn382	Me	H	Me	B	1.85	414	Exp. 2-1-2
2-N383-1	Exp. 2-N1-1	sm-n383	gn383	Me	Me	Me	B	2.11	428	Exp. 2-N316-1
2-N383-2	Exp. 2-N383-1		gn383	Me	H	Me	B	1.85	414	Exp. 2-1-2
2-N384-1	Exp. 2-N1-1	sm-n384	gn384	Me	Me	Me	B	2.20	442	Exp. 2-N316-1
2-N384-2	Exp. 2-N384-1		gn384	Me	H	Me	B	1.95	428	Exp. 2-1-2
2-N385-1	Exp. 2-N1-1	sm-n385	gn385	Me	Me	Me	B	2.29	456	Exp. 2-N316-1
2-N385-2	Exp. 2-N385-1		gn385	Me	H	Me	B	2.05	442	Exp. 2-1-2
2-N386-1	Exp. 2-N1-1	sm-n386	gn386	Me	Me	Me	B	2.27	456	Exp. 2-N316-1
2-N386-2	Exp. 2-N386-1		gn386	Me	H	Me	B	2.02	442	Exp. 2-1-2
2-N387-1	Exp. 2-N1-1	sm-n387	gn387	Me	Me	Me	B	2.37	470	Exp. 2-N316-1
2-N387-2	Exp. 2-N387-1		gn387	Me	H	Me	B	2.14	456	Exp. 2-1-2

[0317]

[表3-26]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N388-1	Exp. 2-N1-1	sm-n388	gn388	Me	Me	Me	B	2.08	458	Exp. 2-N316-1
2-N388-2	Exp. 2-N388-1		gn388	Me	H	Me	B	1.83	444	Exp. 2-1-2
2-N389-1	Exp. 2-N1-1	sm-n389	gn389	Me	Me	Me	B	2.20	472	Exp. 2-N316-1
2-N389-2	Exp. 2-N389-1		gn389	Me	H	Me	B	1.95	458	Exp. 2-1-2
2-N390-1	Exp. 2-N1-1	sm-n390	gn390	Me	Me	Me	B	2.37	500	Exp. 2-N316-1
2-N390-2	Exp. 2-N390-1		gn390	Me	H	Me	B	2.15	486	Exp. 2-1-2
2-N391-1	Exp. 2-N1-1	sm-n391	gn391	Me	Me	Me	B	2.45	514	Exp. 2-N316-1
2-N391-2	Exp. 2-N391-1		gn391	Me	H	Me	B	2.24	500	Exp. 2-1-2
2-N392-1	Exp. 2-N1-1	sm-n392	gn392	Me	Me	Me	B	2.10	458	Exp. 2-N316-1
2-N392-2	Exp. 2-N392-1		gn392	Me	H	Me	B	1.83	444	Exp. 2-1-2
2-N393-1	Exp. 2-N1-1	sm-n393	gn393	Me	Me	Me	B	2.15	472	Exp. 2-N316-1
2-N393-2	Exp. 2-N393-1		gn393	Me	H	Me	B	1.90	458	Exp. 2-1-2
2-N395-1	Exp. 2-N1-1	sm-n395	gn395	Me	Me	Me	B	2.16	498	Exp. 2-N316-1
2-N395-2	Exp. 2-N395-1		gn395	Me	H	Me	B	1.93	484	Exp. 2-1-2

[0318]

[表3-27]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N396-1	Exp. 2-N1-1	sm-n396	gn396	Me	Me	Me	B	2.17	498	Exp. 2-N316-1
2-N396-2	Exp. 2-N396-1		gn396	Me	H	Me	B	1.92	484	Exp. 2-1-2
2-N397-1	Exp. 2-N1-1	sm-n397	gn397	Me	Me	Me	B	2.23	506	Exp. 2-N316-1
2-N397-2	Exp. 2-N397-1		gn397	Me	H	Me	B	2.00	492	Exp. 2-1-2
2-N399-1	Exp. 2-N382-1	sm-n300	gn399	Me	Me	Me	B	2.20	442	Exp. 2-N338-1
2-N399-2	Exp. 2-N399-1		gn399	Me	H	Me	B	1.92	428	Exp. 2-1-2
2-N400-1	Exp. 2-N383-1	sm-n300	gn400	Me	Me	Me	B	2.19	442	Exp. 2-N338-1
2-N400-2	Exp. 2-N400-1		gn400	Me	H	Me	B	1.89	428	Exp. 2-1-2
2-N401-1	Exp. 2-N384-1	sm-n300	gn401	Me	Me	Me	B	2.27	456	Exp. 2-N338-1
2-N401-2	Exp. 2-N401-1		gn401	Me	H	Me	B	1.97	442	Exp. 2-1-2
2-N402-1	Exp. 2-N385-1	sm-n300	gn402	Me	Me	Me	B	2.37	470	Exp. 2-N338-1
2-N402-2	Exp. 2-N402-1		gn402	Me	H	Me	B	2.10	456	Exp. 2-1-2
2-N403-1	Exp. 2-N386-1	sm-n300	gn403	Me	Me	Me	B	2.34	470	Exp. 2-N338-1
2-N403-2	Exp. 2-N403-1		gn403	Me	H	Me	B	2.04	456	Exp. 2-1-2

[0319]

[表3-28]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N404-1	Exp. 2-N387-1	sm-n300	gn404	Me	Me	Me	B	2.46	484	Exp. 2-N338-1
2-N404-2	Exp. 2-N404-1		gn404	Me	H	Me	B	2.20	470	Exp. 2-1-2
2-N405-1	Exp. 2-N388-1	sm-n300	gn405	Me	Me	Me	B	2.10	472	Exp. 2-N338-1
2-N405-2	Exp. 2-N405-1		gn405	Me	H	Me	B	1.77	458	Exp. 2-1-2
2-N406-1	Exp. 2-N389-1	sm-n300	gn406	Me	Me	Me	B	2.23	486	Exp. 2-N338-1
2-N406-2	Exp. 2-N406-1		gn406	Me	H	Me	B	1.92	472	Exp. 2-1-2
2-N407-1	Exp. 2-N390-1	sm-n300	gn407	Me	Me	Me	B	2.44	514	Exp. 2-N338-1
2-N407-2	Exp. 2-N407-1		gn407	Me	H	Me	B	2.18	500	Exp. 2-1-2
2-N408-1	Exp. 2-N391-1	sm-n300	gn408	Me	Me	Me	B	2.54	528	Exp. 2-N338-1
2-N408-2	Exp. 2-N408-1		gn408	Me	H	Me	B	2.29	514	Exp. 2-1-2
2-N409-1	Exp. 2-N392-1	sm-n300	gn409	Me	Me	Me	B	2.00	472	Exp. 2-N338-1
2-N409-2	Exp. 2-N409-1		gn409	Me	H	Me	B	1.64	458	Exp. 2-1-2
2-N410-1	Exp. 2-N393-1	sm-n300	gn410	Me	Me	Me	B	2.17	486	Exp. 2-N338-1
2-N410-2	Exp. 2-N410-1		gn410	Me	H	Me	B	1.85	472	Exp. 2-1-2
Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N412-1	Exp. 2-N395-1	sm-n300	gn412	Me	Me	Me	B	2.28	512	Exp. 2-N338-1
2-N412-2	Exp. 2-N412-1		gn412	Me	H	Me	B	2.04	498	Exp. 2-1-2
2-N413-1	Exp. 2-N396-1	sm-n300	gn413	Me	Me	Me	B	2.28	512	Exp. 2-N338-1
2-N413-2	Exp. 2-N413-1		gn413	Me	H	Me	B	2.04	498	Exp. 2-1-2
2-N414-1	Exp. 2-N397-1	sm-n300	gn414	Me	Me	Me	B	2.32	520	Exp. 2-N338-1
2-N414-2	Exp. 2-N414-1		gn414	Me	H	Me	B	2.06	506	Exp. 2-1-2

[0320]

[表3-29]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N137-1	Exp. 2-N1-1	sm-n137	gn137	Me	Me	Me	B	2.32	512	Exp. 2-N101-1
2-N137-2	Exp. 2-N137-1		gn137	Me	H	Me	B	2.05	498	Exp. 2-1-2
2-N138-1	Exp. 2-N1-1	sm-n138	gn138	Me	Me	Me	B	2.08	514	Exp. 2-N101-1
2-N138-2	Exp. 2-N138-1		gn138	Me	H	Me	B	1.87	500	Exp. 2-1-2
2-N139-1	Exp. 2-N1-1	sm-n139	gn139	Me	Me	Me	B	1.76	472	Exp. 2-N101-1
2-N139-2	Exp. 2-N139-1		gn139	Me	H	Me	B	1.53	458	Exp. 2-1-2
2-N140-1	Exp. 2-N1-1	sm-n140	gn140	Me	Me	Me	B	1.74	472	Exp. 2-N101-1
2-N140-2	Exp. 2-N140-1		gn140	Me	H	Me	B	1.51	458	Exp. 2-1-2
2-N141-1	Exp. 2-N1-1	sm-n141	gn141	Me	Me	Me	B	1.86	486	Exp. 2-N101-1
2-N141-2	Exp. 2-N141-1		gn141	Me	H	Me	B	1.64	472	Exp. 2-1-2
2-N142-1	Exp. 2-N1-1	sm-n142	gn142	Me	Me	Me	B	2.27	542	Exp. 2-N101-1
2-N142-2	Exp. 2-N142-1		gn142	Me	H	Me	B	2.09	528	Exp. 2-1-2
2-N143-1	Exp. 2-N1-1	sm-n143	gn143	Me	Me	Me	B	2.37	556	Exp. 2-N101-1
2-N143-2	Exp. 2-N143-1		gn143	Me	H	Me	B	2.20	542	Exp. 2-1-2
2-N144-1	Exp. 2-N1-1	sm-n144	gn144	Me	Me	Me	B	1.86	512	Exp. 2-N101-1
2-N144-2	Exp. 2-N144-1		gn144	Me	H	Me	B	1.64	498	Exp. 2-1-2
Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
2-N145-1	Exp. 2-N1-1	sm-n145	gn145	Me	Me	Me	B	1.97	546	Exp. 2-N101-1
2-N145-2	Exp. 2-N145-1		gn145	Me	H	Me	B	1.76	532	Exp. 2-1-2
2-N146-1	Exp. 2-N1-1	sm-n146	gn146	Me	Me	Me	B	1.72	494	Exp. 2-N101-1
2-N146-2	Exp. 2-N146-1		gn146	Me	H	Me	B	1.50	480	Exp. 2-1-2
2-N147-1	Exp. 2-N1-1	sm-n147	gn147	Me	Me	Me	B	2.18	528	Exp. 2-N101-1
2-N147-2	Exp. 2-N147-1		gn147	Me	H	Me	B	1.98	514	Exp. 2-1-2

[0321]

[表3-30]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
7-N382-1	Exp. 7-N1-1	sm-n382	gn382	Cl	Me	Me	B	2.19	448	Exp. 7-N304-1
7-N382-2	Exp. 7-N382-1		gn382	Cl	H	Me	B	1.92	434	Exp. 7-N304-2
7-N383-1	Exp. 7-N1-1	sm-n383	gn383	Cl	Me	Me	B	2.19	448	Exp. 7-N304-1
7-N383-2	Exp. 7-N383-1		gn383	Cl	H	Me	B	1.92	434	Exp. 7-N304-2
7-N384-1	Exp. 7-N1-1	sm-n384	gn384	Cl	Me	Me	B	2.27	462	Exp. 7-N304-1
7-N384-2	Exp. 7-N384-1		gn384	Cl	H	Me	B	2.01	448	Exp. 7-N304-2
7-N385-1	Exp. 7-N1-1	sm-n385	gn385	Cl	Me	Me	B	2.36	476	Exp. 7-N304-1
7-N385-2	Exp. 7-N385-1		gn385	Cl	H	Me	B	2.11	462	Exp. 7-N304-2
7-N386-1	Exp. 7-N1-1	sm-n386	gn386	Cl	Me	Me	B	2.33	476	Exp. 7-N304-1
7-N386-2	Exp. 7-N386-1		gn386	Cl	H	Me	B	2.09	462	Exp. 7-N304-2
7-N387-1	Exp. 7-N1-1	sm-n387	gn387	Cl	Me	Me	B	2.42	490	Exp. 7-N304-1
7-N387-2	Exp. 7-N387-1		gn387	Cl	H	Me	B	2.19	476	Exp. 7-N304-2
7-N388-1	Exp. 7-N1-1	sm-n388	gn388	Cl	Me	Me	B	2.16	478	Exp. 7-N304-1
7-N388-2	Exp. 7-N388-1		gn388	Cl	H	Me	B	1.90	464	Exp. 7-N304-2
7-N389-1	Exp. 7-N1-1	sm-n389	gn389	Cl	Me	Me	B	2.27	492	Exp. 7-N304-1
7-N389-2	Exp. 7-N389-1		gn389	Cl	H	Me	B	2.01	478	Exp. 7-N304-2

[0322]

[表3-31]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTtime	mass	
7-N390-1	Exp. 7-N1-1	sm-n390	gn390	Cl	Me	Me	B	2.43	520	Exp. 7-N304-1
7-N390-2	Exp. 7-N390-1		gn390	Cl	H	Me	B	2.21	506	Exp. 7-N304-2
7-N391-1	Exp. 7-N1-1	sm-n391	gn391	Cl	Me	Me	B	2.51	534	Exp. 7-N304-1
7-N391-2	Exp. 7-N391-1		gn391	Cl	H	Me	B	2.30	520	Exp. 7-N304-2
7-N392-1	Exp. 7-N1-1	sm-n392	gn392	Cl	Me	Me	B	2.20	478	Exp. 7-N304-1
7-N392-2	Exp. 7-N392-1		gn392	Cl	H	Me	B	1.94	464	Exp. 7-N304-2
7-N393-1	Exp. 7-N1-1	sm-n393	gn393	Cl	Me	Me	B	2.23	492	Exp. 7-N304-1
7-N393-2	Exp. 7-N393-1		gn393	Cl	H	Me	B	1.97	478	Exp. 7-N304-2
7-N395-1	Exp. 7-N1-1	sm-n395	gn395	Cl	Me	Me	B	2.22	518	Exp. 7-N304-1
7-N395-2	Exp. 7-N395-1		gn395	Cl	H	Me	B	1.98	504	Exp. 7-N304-2
7-N396-1	Exp. 7-N1-1	sm-n396	gn396	Cl	Me	Me	B	2.23	518	Exp. 7-N304-1
7-N396-2	Exp. 7-N396-1		gn396	Cl	H	Me	B	1.97	504	Exp. 7-N304-2
7-N397-1	Exp. 7-N1-1	sm-n397	gn397	Cl	Me	Me	B	2.29	526	Exp. 7-N304-1
7-N397-2	Exp. 7-N397-1		gn397	Cl	H	Me	B	2.05	512	Exp. 7-N304-2

[0323]

[表3-32]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
7-N399-1	Exp. 7-N382-1	sm-n300	gn399	Cl	Me	Me	B	2.31	462	Exp. 7-N305-1
7-N399-2	Exp. 7-N399-1		gn399	Cl	H	Me	B	2.04	448	Exp. 7-N305-2
7-N400-1	Exp. 7-N383-1	sm-n300	gn400	Cl	Me	Me	B	2.33	462	Exp. 7-N305-1
7-N400-2	Exp. 7-N400-1		gn400	Cl	H	Me	B	2.07	448	Exp. 7-N305-2
7-N401-1	Exp. 7-N384-1	sm-n300	gn401	Cl	Me	Me	B	2.41	476	Exp. 7-N305-1
7-N401-2	Exp. 7-N401-1		gn401	Cl	H	Me	B	2.16	462	Exp. 7-N305-2
7-N402-1	Exp. 7-N385-1	sm-n300	gn402	Cl	Me	Me	B	2.49	490	Exp. 7-N305-1
7-N402-2	Exp. 7-N402-1		gn402	Cl	H	Me	B	2.26	476	Exp. 7-N305-2
7-N403-1	Exp. 7-N386-1	sm-n300	gn403	Cl	Me	Me	B	2.46	490	Exp. 7-N305-1
7-N403-2	Exp. 7-N403-1		gn403	Cl	H	Me	B	2.23	476	Exp. 7-N305-2
7-N404-1	Exp. 7-N387-1	sm-n300	gn404	Cl	Me	Me	B	2.57	504	Exp. 7-N305-1
7-N404-2	Exp. 7-N404-1		gn404	Cl	H	Me	B	2.34	490	Exp. 7-N305-2
7-N405-1	Exp. 7-N388-1	sm-n300	gn405	Cl	Me	Me	B	2.30	492	Exp. 7-N305-1
7-N405-2	Exp. 7-N405-1		gn405	Cl	H	Me	B	2.03	478	Exp. 7-N305-2
7-N406-1	Exp. 7-N389-1	sm-n300	gn406	Cl	Me	Me	B	2.39	506	Exp. 7-N305-1
7-N406-2	Exp. 7-N406-1		gn406	Cl	H	Me	B	2.15	492	Exp. 7-N305-2

[0324]

[表3-33]

Exp.	SM1	SM2	G	X	Y	Z	LCMS			Ref.
							method	RTime	mass	
7-N407-1	Exp. 7-N390-1	sm-n300	gn407	Cl	Me	Me	B	2.57	534	Exp. 7-N305-1
7-N407-2	Exp. 7-N407-1		gn407	Cl	H	Me	B	2.34	520	Exp. 7-N305-2
7-N408-1	Exp. 7-N391-1	sm-n300	gn408	Cl	Me	Me	B	2.66	-	Exp. 7-N305-1
7-N408-2	Exp. 7-N408-1		gn408	Cl	H	Me	B	2.43	534	Exp. 7-N305-2
7-N409-1	Exp. 7-N392-1	sm-n300	gn409	Cl	Me	Me	B	2.34	492	Exp. 7-N305-1
7-N409-2	Exp. 7-N409-1		gn409	Cl	H	Me	B	2.07	478	Exp. 7-N305-2
7-N410-1	Exp. 7-N393-1	sm-n300	gn410	Cl	Me	Me	B	2.36	506	Exp. 7-N305-1
7-N410-2	Exp. 7-N410-1		gn410	Cl	H	Me	B	2.10	492	Exp. 7-N305-2
7-N412-1	Exp. 7-N395-1	sm-n300	gn412	Cl	Me	Me	B	2.35	532	Exp. 7-N305-1
7-N412-2	Exp. 7-N412-1		gn412	Cl	H	Me	B	2.12	518	Exp. 7-N305-2
7-N413-1	Exp. 7-N396-1	sm-n300	gn413	Cl	Me	Me	B	2.34	532	Exp. 7-N305-1
7-N413-2	Exp. 7-N413-1		gn413	Cl	H	Me	B	2.10	518	Exp. 7-N305-2
7-N414-1	Exp. 7-N397-1	sm-n300	gn414	Cl	Me	Me	B	2.42	540	Exp. 7-N305-1
7-N414-2	Exp. 7-N414-1		gn414	Cl	H	Me	B	2.19	526	Exp. 7-N305-2

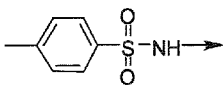
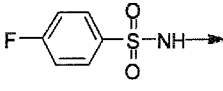
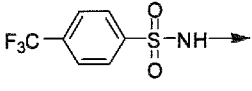
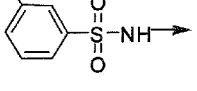
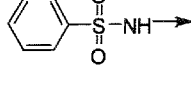
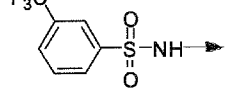
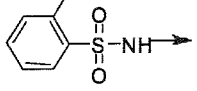
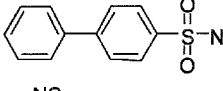
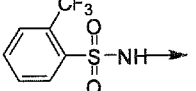
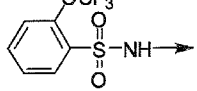
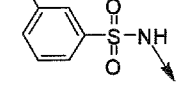
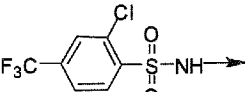
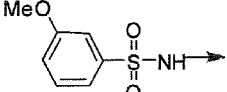
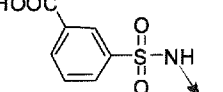
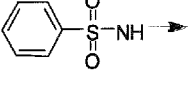
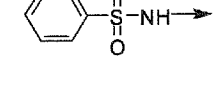
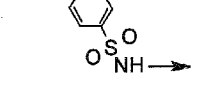
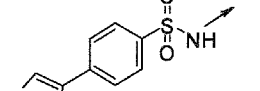
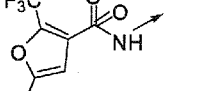
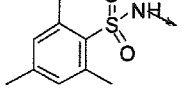
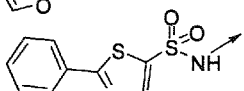
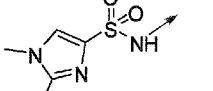
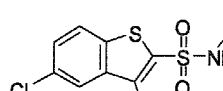
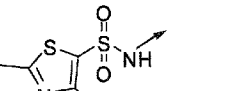
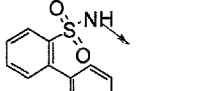
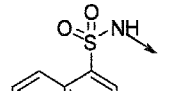
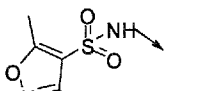
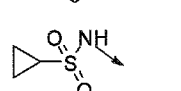
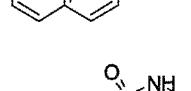
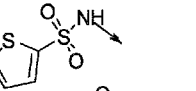
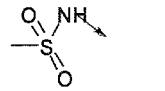
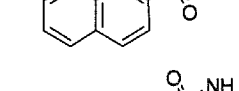
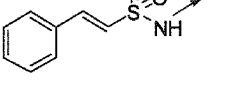
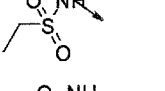
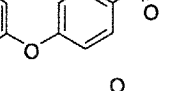
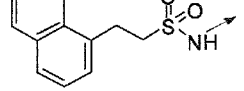
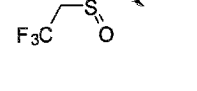
[0325]

[表4-1]

G	Str.	G	Str.	G	Str.
g1		g12		g23	
g2		g13		g24	
g3		g14		g25	
g4		g15		g26	
g5		g16		g27	
g6		g17		g28	
g7		g18		g29	
g8		g19		g30	
g9		g20		g31	
g10		g21		g32	
g11		g22			

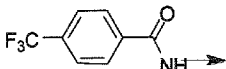
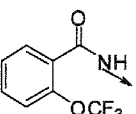
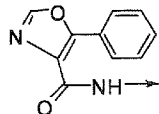
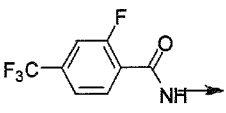
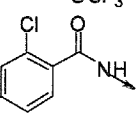
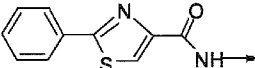
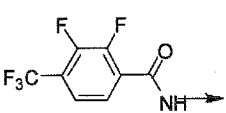
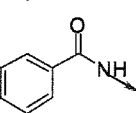
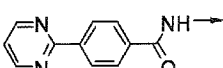
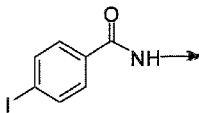
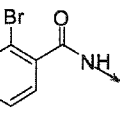
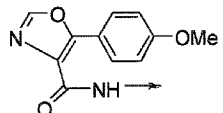
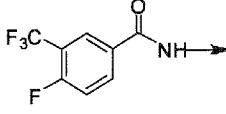
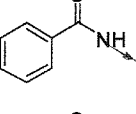
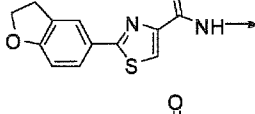
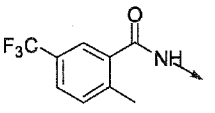
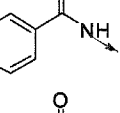
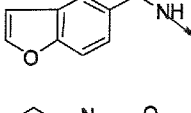
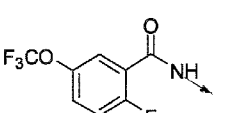
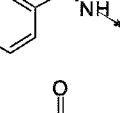
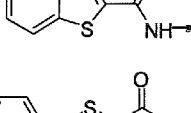
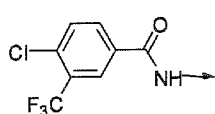
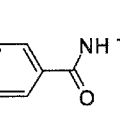
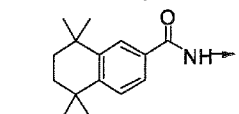
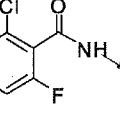
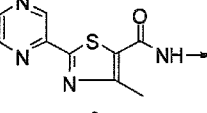
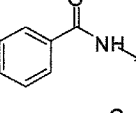
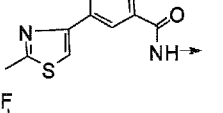
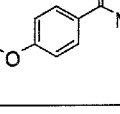
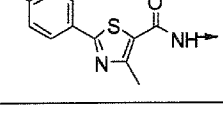
[0326]

[表4-2]

G	Str.	G	Str.	G	Str.
gn1	$\text{H}_2\text{N} \rightarrow$	gn10		gn16	
gn2		gn11		gn17	
gn3		gn12		gn18	
gn4		gn13		gn19-1	
gn5		gn14		gn19-2	
gn9		gn15		gn20	
gn21		gn28		gn35	
gn22		gn29		gn36	
gn23		gn30		gn37	
gn24		gn31		gn38	
gn25		gn32		gn39	
gn26		gn33		gn40	
gn27		gn34			

[0327]

[表4-3]

G	Str.	G	Str.	G	Str.
gn101		gn113		gn125	
gn102		gn114		gn126	
gn103		gn115		gn127	
gn104		gn116		gn128	
gn105		gn117		gn129	
gn110		gn118		gn130	
gn111		gn119		gn131	
gn112		gn120		gn132	
		gn121		gn133	
		gn122		gn134	
		gn123		gn135	
		gn124		gn136	

[0328]

[表4-4]

G	Str.	G	Str.	G	Str.
gn301		gn311			
gn302		gn312			
gn303		gn313			
gn304		gn314			
gn305		gn315			
gn306					
gn307					
gn308					
gn309					
gn310					

[0329] [表4-5]

G	Str.
gc-1	

[0330]

[表4-6]

G	Str.	G	Str.	G	Str.
gn316		gn326		gn336	
gn317		gn327		gn337	
gn318		gn328		gn338	
gn319		gn329		gn339	
gn320		gn330		gn340	
gn321		gn331		gn341	
gn322		gn332		gn342	
gn323		gn333		gn343	
gn324		gn334		gn344	
gn325		gn335		gn345	

[0331]

[表4-7]

G	Str.	G	Str.	G	Str.
gn346		gn359		gn369	
gn348		gn360		gn370	
gn349		gn361		gn371	
gn350		gn362		gn372	
gn351		gn363		gn373	
gn352		gn364		gn374	
gn356		gn365		gn375	
gn357		gn366		gn376	
gn358		gn367		gn377	
		gn368		gn378	

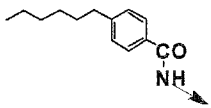
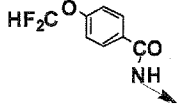
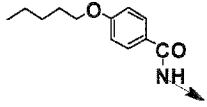
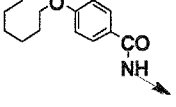
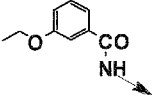
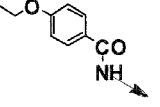
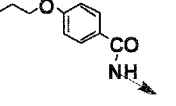
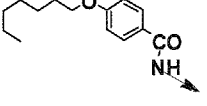
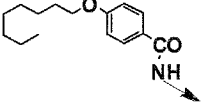
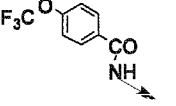
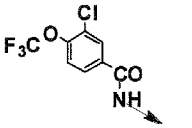
[0332]

[表4-8]

G	Str.	G	Str.	G	Str.
gn379		gn391		gn404	
gn380		gn392		gn405	
gn382		gn393		gn406	
gn383		gn395		gn407	
gn384		gn396		gn408	
gn385		gn397		gn409	
gn386		gn399		gn410	
gn387		gn400		gn412	
gn388		gn401		gn413	
gn389		gn402		gn414	
gn390		gn403			

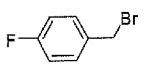
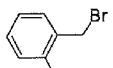
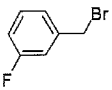
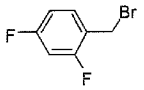
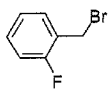
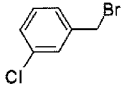
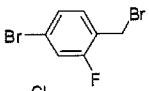
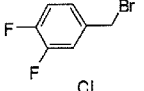
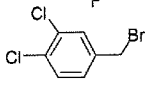
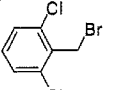
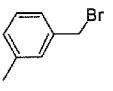
[0333]

[表4-9]

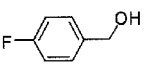
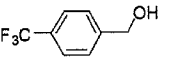
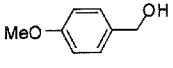
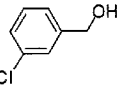
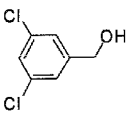
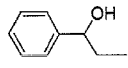
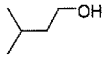
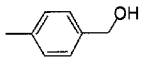
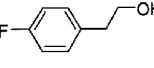
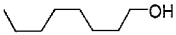
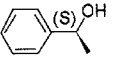
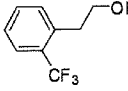
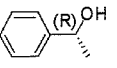
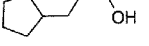
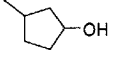
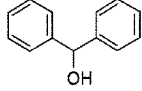
G	Str.	G	Str.	G	Str.
gn137		gn146			
gn138		gn147			
gn139					
gn140					
gn141					
gn142					
gn143					
gn144					
gn145					

[0334]

[表5-1]

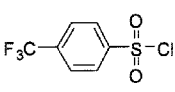
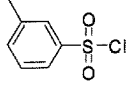
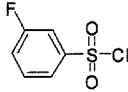
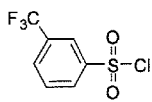
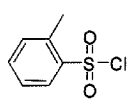
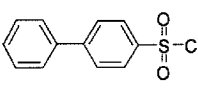
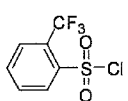
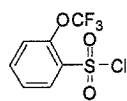
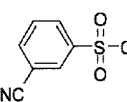
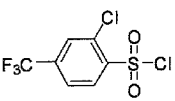
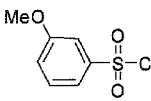
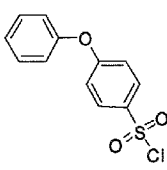
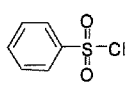
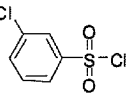
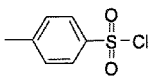
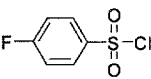
SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sm3		TCI	sm10		TCI	sm25		TCI
sm4		TCI	sm11		TCI	sm26		KANTO
sm6		TCI	sm17		Ald	sm27		TCI
sm7		FChem	sm19		TCI	sm28		TCI
sm8		WAKO	sm20		TCI			
		Ald	sm21		TCI			

[0335] [表5-2]

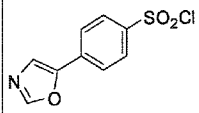
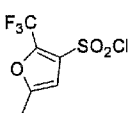
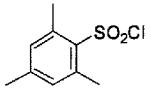
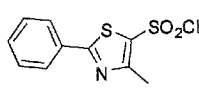
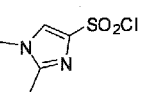
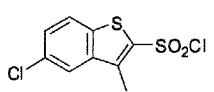
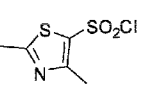
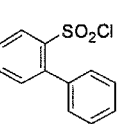
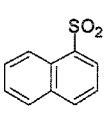
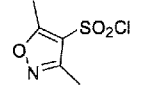
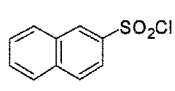
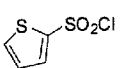
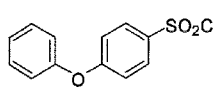
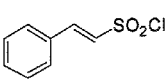
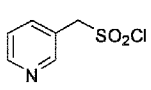
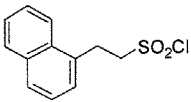
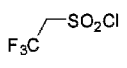
SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sm-o3		TCI	sm-o16		TCI	sm-o26		TCI
sm-o9		TCI	sm-o17		TCI	sm-o27		TCI
sm-o12		Avocado	sm-o18		TCI	sm-o28		TCI
sm-o13		TCI	sm-o22		Ald	sm-o29		TCI
sm-o14		TCI	sm-o23		Ald	sm-o30		KANTO
sm-o15		TCI	sm-o24		Ald	sm-o31		Ald
						sm-o32		TCI

[0336]

[表5-3]

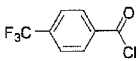
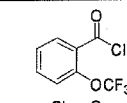
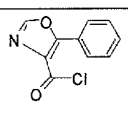
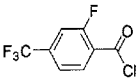
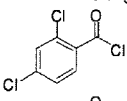
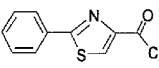
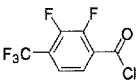
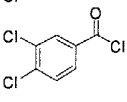
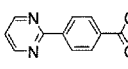
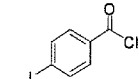
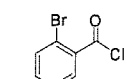
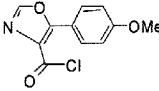
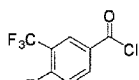
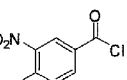
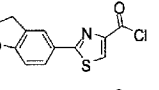
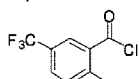
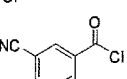
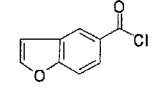
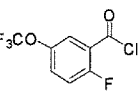
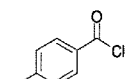
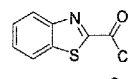
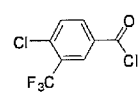
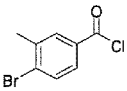
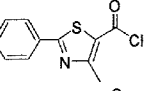
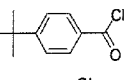
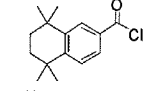
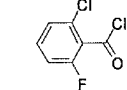
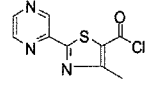
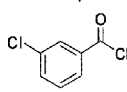
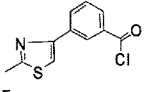
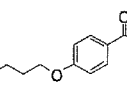
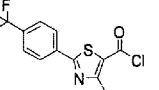
SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sm-n2		TCI	sm-n11		Ald	sm-n17		Ald
sm-n3		Ald	sm-n12		Ald	sm-n18		Avocado
sm-n4		Ald	sm-n13		FChem	sm-n19		MAYB
sm-n5		TCI	sm-n14		Ald	sm-n20		AAesar
sm-n9		TCI	sm-n15		Ald			
sm-n10		TCI	sm-n16		Ald			

[0337] [表5-4]

SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sm-n21		MAYB	sm-n28		MAYB	sm-n35		Ald
sm-n22		MAYB	sm-n29		MAYB	sm-n36		Matrix
sm-n23		MAYB	sm-n30		Oak	sm-n37		TCI
sm-n24		AAesar	sm-n31		Ald	sm-n38		Ald
sm-n25		MAYB	sm-n32		TCI	sm-n39		AAesar
sm-n26		Ald	sm-n33		TCI	sm-n40		Array
sm-n27		TCI	sm-n34		Acros			

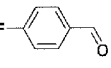
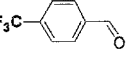
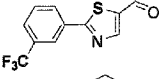
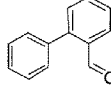
[0338]

[表5-5]

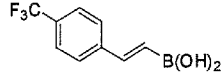
SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sm-n101		TCI	sm-n113		Matrix	sm-n125		MAYB
sm-n102		Ald	sm-n114		Ald	sm-n126		MAYB
sm-n103		Matrix	sm-n115		TCI	sm-n127		MAYB
sm-n104		TCI	sm-n116		Ald	sm-n128		MAYB
sm-n105		WAKO	sm-n117		Ald	sm-n129		MAYB
sm-n110		ABCR	sm-n118		Ald	sm-n130		MAYB
sm-n111		FChem	sm-n119		TCI	sm-n131		LANC
sm-n112		ABCR	sm-n120		LANC	sm-n132		MAYB
			sm-n121		Ald	sm-n133		MAYB
			sm-n122		WAKO	sm-n134		MAYB
			sm-n123		TCI	sm-n135		MAYB
			sm-n124		Ald	sm-n136		MAYB

[0339]

[表5-6]

SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sm-n300		WAKO	sm-n308		TCI
sm-n301		KANTO	sm-310		TCI
sm-n303		TCI	sm-312		Array
sm-n304		TCI	sm-314		
sm-n306		TCI			
sm-n307		nacalai			

[0340] [表5-7]

SM2	Str.	Spl.
sm-c1		Ald

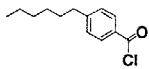
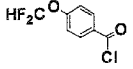
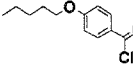
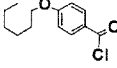
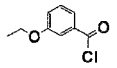
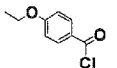
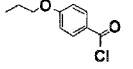
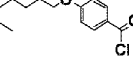
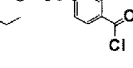
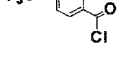
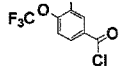
[0341]

[表5-8]

SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sm-n316		Ald	sm-n332		TCI	sm-n382		TCI
sm-n317		TCI	sm-n333		TCI	sm-n383		TCI
sm-n318		TCI	sm-n334		TCI	sm-n384		Ald
sm-n319		TCI	sm-n335		TCI	sm-n385		Ald
sm-n320		WAKO	sm-n336		TCI	sm-n386		TCI
sm-n321		WAKO	sm-n363		ABCR	sm-n387		TCI
sm-n322		TCI	sm-n364		TCI	sm-n388		TCI
sm-n323		Ald	sm-n365		TCI	sm-n389		TCI
sm-n324		TCI	sm-n366		TCI	sm-n390		TCI
sm-n325		TCI	sm-n367		TCI	sm-n391		TCI
sm-n326		TCI	sm-n373		AAesar	sm-n392		TCI
sm-n327		TCI	sm-n374		TCI	sm-n393		LANC
sm-n328		MP Bio-medicals	sm-n375		Ald	sm-n395		TCI
sm-n329		WAKO	sm-n376		LANC	sm-n396		LANC
sm-n330		TCI				sm-n397		TCI
sm-n331		TCI						

[0342]

[表5-9]

SM2	Str.	Spl.	SM2	Str.	Spl.
sm-n137		Ald	sm-n146		APOLLO
sm-n138		LANC	sm-n147		Acros
sm-n139		APIN			
sm-n140		Ald			
sm-n141		WAKO			
sm-n142		Ald			
sm-n143		WAKO			
sm-n144		Ald			
sm-n145		ABCR			

[0343] 薬理実施例

1. IL-1 β 刺激MG-63細胞からのPGE₂産生抑制作用

(1) 測定方法

炎症性の刺激物質であるインターロイキン (IL) -1 β によるPGE₂産生に対する抑制作用を以下の方法で調べた。ヒト骨肉腫細胞株であるMG-63細胞 (大日本製薬より購入) を10%牛胎児血清 (BioWest社製

）を含むMEM培地（GIBCO社製）に懸濁して96ウェル培養プレートに 1×10^4 細胞／ウェルになるように播種した後一晩培養し、0.5%牛胎児血清を含むMEM培地に交換し、被験化合物をウェルに加え、さらに炎症性の刺激剤としてヒトインターロイキン- 1β （ENDOGEN社製）を0.5 ng/mlになるように加えた。さらに18時間培養した後、培養上清を回収し、培養上清中の PGE_2 濃度をEIA kit（CAYMAN社製）を用いて測定した。刺激剤を加えないウェルを陰性対照とし、刺激剤だけを加えたウェルを陽性対照として、被験化合物を加えたウェルの PGE_2 産生量から PGE_2 産生抑制率を以下の式により計算して求めることができる。

[0344] [数1]

$$\text{PGE}_2\text{産生抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{C - B}{A - B} \right) \times 100$$

A：陽性対照の PGE_2 産生量

B：陰性対照の PGE_2 産生量

C：被験化合物添加ウェルの PGE_2 産生量

[0345] また化合物の細胞障害作用について、上清回収後の細胞を用いてセルカウンティングキットー8（同仁化学研究所製）により調べた。すなわち上清回収後の細胞にセルカウンティングキットー8を添加した後、670 nmの吸光度を測定した。上記陽性対照のウェルの吸光値を100%として被験化合物添加のウェルの吸光値が80%未満になるときを被験化合物について細胞障害作用陽性と判定した。

[0346] （2）測定結果

被験化合物（実施例化合物番号：1-1-2、1-3-2、1-12-2、1-13-2、1-14-2、1-15-2、1-16-2、1-18-2、1-22-2、1-23-2、1-24-2、1-26-2、1-27-2、1-28-2、1-29-2、1-30-2、1-31-2、1-32-2、2-1-2、2-2-2、2-3-2、2-4-2、2-6-2、

2-7-2、2-8-2、2-10-2、2-11-2、2-17-2、2-19-2、2-20-2、2-21-2、2-25-2、2-26-2、2-27-2、2-28-2、1-5-2、2-5-2、3-5-2、4-5-2、5-5-2、6-5-2、2-N1-2、2-N2-2、2-N3-2、2-N5-2、2-N9-2、2-N10-2、2-N11-2、2-N12-2、2-N13-2、2-N14-2、2-N15-2、2-N16-2、2-N17-2、2-N18-2、2-N20-2、7-N119-2、7-N124-2、2-N301-2、2-N302-2、2-N303-2、2-N304-2、2-N305-2、2-N306-2、2-N307-2、2-N308-2、2-N309-2、2-N310-2、2-N311-2、2-N312-2、2-N313-2、2-N314-2、2-N315-2、7-N304-2、7-N305-2)は、IL-1 β によるPGE₂の産生を0.4 μ Mで50%以上抑制した。またこの濃度ではいずれの被験化合物も細胞障害作用は示さなかった。

[0347] また、被験化合物（実施例化合物番号：2-N316-2、2-N317-2、2-N318-2、2-N319-2、2-N320-2、2-N321-2、2-N322-2、2-N323-2、2-N324-2、2-N325-2、2-N326-2、2-N327-2、2-N328-2、2-N329-2、2-N330-2、2-N331-2、2-N332-2、2-N333-2、2-N334-2、2-N335-2、2-N336-2、2-N337-2、2-N338-2、2-N339-2、2-N340-2、2-N341-2、2-N342-2、2-N343-2、2-N344-2、2-N345-2、2-N346-2、2-N348-2、2-N349-2、2-N350-2、2-N351-2、2-N352-2、2-N353-2、2-N354-2、2-N355-2、2-N356-2、2-N357-2、2-N358-2、2-N359-2、2-N360-2、2-N361-2、2-N362-2、2-N363-2、2-N364-2、2-N366-2、2-N368-2、2-N369-2

、2-N371-2、2-N373-2、2-N375-2、2-N376-2、2-N377-2、2-N379-2、2-N380-2、2-N382-2、2-N386-2、2-N387-2、2-N388-2、2-N392-2、2-N393-2、2-N403-2、2-N404-2、2-N405-2、2-N137-2、2-N138-2、2-N141-2、2-N142-2、2-N143-2、2-N144-2、2-N145-2、2-N146-2、2-N147-2、2-N148-2、7-N382-2)は、IL-1 β によるPGE₂の産生を0.4 μ Mで50%以上抑制した。またこの濃度ではいずれの被験化合物も細胞障害作用は示さなかった。

従って、本発明の化合物又はその塩は、炎症性のプロスタグランジン産生に対する抑制薬として有用である。

[0348] 2. 4型PLA2活性に対する阻害作用

(1) 測定方法

4型PLA2活性に対する阻害作用を以下の方法で調べた。1, 2-Dioleoyl-sn-glycerol-3-phospho-L-serine (DOPS) に超音波をかけて調製したリポソーム膜上に、 γ -linolenoyl ester of 7-hydroxycoumarin (GLU) を分散させ、これに4型PLA2を添加し、4型PLA2の酵素活性により切り出されるhydroxycoumarinの蛍光を経時的に測定する。測定には、蛍光測定用96ウェルプレート、蛍光プレートリーダー(使用波長; Ex 355 nm, Em 460 nm)を用いた。測定後、横軸に時間、縦軸に蛍光強度をとり、最大反応速度を算出した。4型PLA2を加えないウェルを陰性対照とし、4型PLA2だけを加えたウェルを陽性対照として、被験化合物を加えたウェルの反応速度から4型PLA2活性阻害率を以下の式により計算して求めることができる。

[0349]

[数2]

$$4\text{型PLA2活性阻害率}(\%) = \left(1 - \frac{C - B}{A - B} \right) \times 100$$

A：陽性対照の最大反応速度

B：陰性対照の最大反応速度

C：被験化合物添加ウェルの最大反応速度

[0350] (2) 測定結果

被験化合物（実施例化合物番号：1-13-2、1-15-2、1-18-2、1-22-2、1-23-2、1-24-2、1-25-2、1-27-2、1-28-2、1-29-2、1-30-2、1-31-2、1-32-2、2-1-2、2-2-2、2-3-2、2-4-2、2-6-2、2-7-2、2-8-2、2-10-2、2-11-2、2-17-2、2-19-2、2-20-2、2-21-2、2-25-2、2-26-2、2-27-2、2-28-2、1-5-2、2-5-2、3-5-2、4-5-2、5-5-2、2-N3-2、2-N12-2、2-N18-2、2-N20-2、2-N101-2、2-N102-2、2-N112-2、2-N115-2、2-N119-2、2-N124-2、2-N125-2、2-N128-2、2-N133-2、2-N136-2、7-N119-2、7-N124-2、8-N119-2、8-N124-2、8-N125-2、8-N128-2、2-N301-2、2-N302-2、2-N303-2、2-N304-2、2-N305-2、2-N306-2、2-N307-2、2-N308-2、2-N309-2、2-N310-2、2-N311-2、2-N312-2、2-N313-2、2-N314-2、2-N315-2、7-N304-2、7-N305-2、2-C1-2）は、0.4 μMで4型PLA2活性を50%以上抑制した。

[0351] また、被験化合物（実施例化合物番号：2-N316-2、2-N317-2、2-N318-2、2-N319-2、2-N320-2、2-N3

21-2、2-N322-2、2-N323-2、2-N324-2、2-N325-2、2-N326-2、2-N327-2、2-N328-2、2-N329-2、2-N330-2、2-N331-2、2-N332-2、2-N333-2、2-N334-2、2-N335-2、2-N336-2、2-N337-2、2-N338-2、2-N340-2、2-N341-2、2-N342-2、2-N343-2、2-N344-2、2-N345-2、2-N346-2、2-N348-2、2-N349-2、2-N350-2、2-N351-2、2-N352-2、2-N353-2、2-N354-2、2-N355-2、2-N356-2、2-N357-2、2-N358-2、2-N359-2、2-N362-2、2-N363-2、2-N364-2、2-N366-2、2-N368-2、2-N369-2、2-N371-2、2-N373-2、2-N376-2、2-N377-2、2-N380-2、2-N382-2、2-N386-2、2-N387-2、2-N388-2、2-N392-2、2-N393-2、2-N403-2、2-N404-2、2-N405-2、2-N137-2、2-N138-2、2-N142-2、2-N143-2、2-N147-2、7-N382-2)は、 $0.4 \mu\text{M}$ で4型PLA2活性を50%以上抑制した。

従って、本発明の化合物又はその塩は、4型PLA2活性に対する抑制薬として有用である。

[0352] 3. IgE刺激RBL-2H3細胞からのPGD₂及びLTB₄の産生抑制作用

(1) 測定方法

アレルギー性の刺激剤であるIgE抗体によるPGD₂及びLTB₄の産生に対する抑制を以下の方法で調べることができる。ラットマストサイトーマ株であるRBL-2H3細胞(ATCCより購入)を10%牛胎児血清(BioFluid社製)を含むDMEM培地(GIBCO社製)に懸濁して48ウェル培養プレートに 2×10^4 細胞/ウェルになるように播種した後一晩培養し、ジニトロフェニル化BSA(以下、DNP-BSA)に対するIgE

抗血清を加えて30分間培養した後、0.5%牛胎児血清を含むDMEM培地に交換し、被験化合物をウェルに加え、さらに刺激剤としてDNP-BSAを100 ng/mlになるように加える。刺激剤を加えた10分後に培養上清を回収し、培養上清中のPGD₂濃度及びLTB₄濃度をそれぞれEIA kit (CAYMAN社製)を用いて測定した。刺激剤を加えないウェルを陰性対照とし、刺激剤だけを加えたウェルを陽性対照として、被験化合物を加えたウェルのメディエーター産生量からメディエーター産生抑制率を以下の式により計算して求めることができる。

[0353] [数3]

$$\text{PGD}_2\text{またはLTB}_4\text{産生抑制率 (\%)} = \left(1 - \frac{C - B}{A - B} \right) \times 100$$

A : 陽性対照のPGD₂またはLTB₄産生量

B : 陰性対照のPGD₂またはLTB₄産生量

C : 被験化合物添加ウェルのPGD₂またはLTB₄産生量

[0354] 化合物の細胞障害作用については上記と同様に上清回収後の細胞を用いてセルカウンティングキット-8により調べることができる。

また比較対照化合物として対照品(1); WO 99/19291に記載の3-(2-シクロヘキシルメチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル)プロピオン酸、対照品(2)及び(3); 米国特許第5391817号明細書及び特開平7-22399号公報記載の[2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)メチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-5-イル]カルボン酸[対照品(2)]及び3-[3'-カルボキシ-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)メチルオキシ-1, 1'-ビフェニル-6-イル]プロピオン酸[対照品(3)]を用い同様に活性を測定することができる。

[0355] 4. ザイモザン刺激ラットエアパウチ内のPGE₂及びLTB₄の産生抑制作用

ザイモザン刺激ラットエアパウチ内の PGE_2 及び LTB_4 産生抑制作用を以下の方法で調べることができる。Lewis雌性ラットの背部皮下に20 mLの空気を注入しエアパウチを形成させ、その3日後に10 mLの空気を追加注入する。最初の空気注入から6日後に3 mgのザイモザン（Sigma社製）をエアパウチ内に注入し、ラットエアパウチ内の PGE_2 及び LTB_4 産生を惹起する。ザイモザン注入1時間前に被験化合物を1.0%メチルセルロースを含む精製水に懸濁又は溶解し、試験動物に0.1~500 mg/5 ml/kgになるように経口投与する。対照群には被験化合物無添加の1.0%メチルセルロースを含む精製水を同様に投与する。ザイモザン注入3時間後に、10 mLの生理食塩液でエアパウチ内を洗浄し、洗浄液を回収する。回収液中の PGE_2 及び LTB_4 濃度をEIA kit（CAYMAN社製）を用いて測定することができる。 PGE_2 及び LTB_4 の産生抑制率は以下の式を用い計算して求めることができる。

[0356] [数4]

$$\text{PGE}_2 \text{ または } \text{LTB}_4 \text{ 産生抑制率 (\%)} = \left[1 - \frac{B}{A} \right] \times 100$$

A：陽性対照群の PGE_2 または LTB_4 産生量

B：被験化合物投与群の PGE_2 または LTB_4 産生量

[0357] 5. ラットアジュバント関節炎に対する予防及び治療効果

(1) 測定方法

自己免疫性疾患の一つでありまた慢性炎症疾患である慢性関節リウマチの病態モデルであるラットアジュバント関節炎における足浮腫に対する抑制効果を以下の方法で調べることができる。Lewis雌性ラットを一群6匹として試験に用いる。試験動物右後肢足蹠皮下にアジュバントとして結核菌死菌M. tuberculosis H37 RA（DIFCO社製）を10 mg/ml含む流動パラフィンを50 μ l投与して免疫する。被験化合物を

1. 0%メチルセルロースを含む精製水に懸濁又は溶解し、試験動物に0.1~500mg/5ml/kgになるように経口投与する。治療効果を調べる際には、免疫後13日目から1日1回、14日間投与を行う。予防効果を調べる際には、免疫後1日目から1日1回、33日間投与を行う。対照群には被験化合物無添加の1.0%メチルセルロースを含む精製水を同様に投与する。アジュバントを投与してから2又は3日おきにアジュバントを投与していない左後肢の足蹠の容積をラット後肢足浮腫容積測定装置（UGO BASILE社製）を用いて測定する。浮腫抑制率は以下の式を用い計算して求めることができる。本発明の代表化合物は、良好な浮腫抑制効果を示した。

[0358] [数5]

$$\text{浮腫抑制率 (\%)} = \left[1 - \frac{(D - C) / C}{(B - A) / A} \right] \times 100$$

A：アジュバント投与直前の陽性対照群の左後肢足蹠容積

B：各測定日における陽性対照群の左後肢足蹠容積

C：アジュバント投与直前の被験化合物投与群の左後肢足蹠容積

D：各測定日における被験化合物投与群の左後肢足蹠容積

[0359] なお、化合物の有用性は、対照群に対する浮腫抑制率が50%となる場合の投与量（mg/kg）、すなわちID₅₀（mg/kg）によって評価することができる。横軸に被験化合物用量の対数（X）、縦軸に浮腫抑制率の平均値（Y）をプロットしてグラフを作成する。50%の浮腫抑制率の平均値をはさむ両側2点を使用してXに対するYを直線回帰する。直線回帰式のYに50%を代入したときのXの値をID₅₀として求めることができる。

本発明の代表化合物は、良好なID₅₀値を示した。

[0360] 6. ラット肺線維症に対する効果

（1）測定方法

肺線維症の病態モデルであるブレオマイシン誘発ラット肺線維症モデルに

おける肺線維化予防効果/治療効果について以下の方法で調べることができる。
L e w i s 雌性ラットを一群7匹として試験に用いる。

- [0361] 試験動物をケタミン及びキシラジンで麻酔して、気管内に生理食塩水（大塚製薬工場製）に溶解した $25\mu\text{g}$ 又は $50\mu\text{g}$ / $100\mu\text{l}$ のブレオマイシン（日本化薬）溶液を注射器を用いて気管内に噴霧投与する。陰性対照群には $100\mu\text{l}$ の生理食塩水を気管内に噴霧投与する。被験化合物を1.0%メチルセルロースを含む精製水に懸濁又は溶解し、試験動物に10mg、30mg、100mg又は300mg/ 5ml / kg になるように経口投与する。肺線維化予防効果を調べる際はブレオマイシン投与前から被験化合物の投与を開始し1日1回から2回、21日間連日投与を行う。肺線維化治療効果を調べる際はブレオマイシン投与後から被験化合物の投与を開始し1日1回から2回、21日間連日投与を行う。陽性対照群には被験化合物無添加の1.0%メチルセルロースを含む精製水を同様に投与する。ブレオマイシンを投与してから21日目にラットを犠牲死させ、肺を中性緩衝ホルマリンで固定し、病理組織標本作製する。病理組織標本の染色はアザン法もしくはマッソントリクローム方で行う。肺の組織標本の観察を行い、炎症細胞の浸潤、肉芽組織形成と膠原線維増生を指標として線維化の程度を次のようにスコア化する。すなわち、-：異常なし、±：ごく軽度の変化、+：軽度の変化、++：中等度の変化、+++：高度の変化、とする。

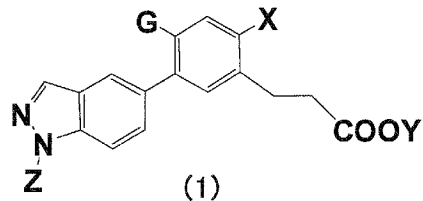
産業上の利用可能性

- [0362] 本発明の化合物は優れた4型PLA2阻害活性を有しており、その結果として、プロスタグランジン産生抑制作用及び／又はロイコトリエン産生抑制作用を示す。従って、本発明の化合物はこれらの脂質メディエーターに起因する各種の炎症性疾患、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患、疼痛などの予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）：

[化1]



[一般式（１）中、

Xはハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、水酸基、 $-N(R^1)(R^2)$ 、又は $-C(O)NHR^3$ を示し；

R^1 、 R^2 はともに、又は独立して水素原子又はアルキル基を示し；

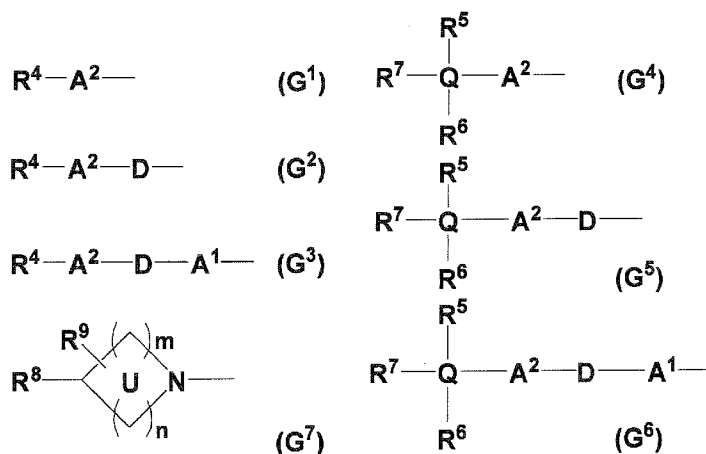
R^3 は水素原子又はアルキル基を示し；

Yは水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

Zは水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

Gは下記一般式（ G^1 ）～（ G^7 ）：

[化2]



{一般式（ G^1 ）、（ G^2 ）、（ G^3 ）、（ G^4 ）、（ G^5 ）、（ G^6 ）、及び（ G^7 ）中、

R^4 は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

Dは酸素原子、 $-NR^{10}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{10}-$ 、 $-S(O)_2NR^{10}-$ 、又は $-N(R^{11})-$ を示し；

R^{10} は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R^{11} は水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

A^1 は置換されていてもよいアルキレン基を示し；

A^2 は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、又は置換されていてもよいアルキニレンを示し；

Qは置換されていてもよいアリール基を示し；

R^5 、 R^6 、及び R^7 はともに、あるいはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルコキシ基、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリールオキシ基、又は置換されていてもよいアラルキル基を示し；

R^{12} 及び R^{13} はともに、又はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基を示すか、あるいは R^{12} と R^{13} とが繋がって窒素原子とともに飽和環状置換基を形成しているものを示し；

mは0、1、又は2の整数を示し；

nは1、2、3、又は4の整数を示し；

R^8 はUで示される含窒素飽和環を構成する環構成炭素原子における置換基であり、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示し；

R^9 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、又は水酸基を示す}]

で示される化合物又はその塩。

[請求項2]

Xがハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、水酸基、又は $-N(R^1)(R^2)$ (R^1 及び R^2 は前記と同義である)である

請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

- [請求項3] Y が水素原子である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその塩。
- [請求項4] Z が置換されていてもよいアルキル基である請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項5] G が一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、又は (G⁶) (一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、及び (G⁶) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、及び (G⁶) 中、D は $\text{—NR}^{10}\text{C(O)—}$ 、 $\text{—C(O)NR}^{10}\text{—}$ 、又は $\text{—S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{—}$ を示す) である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項6] G が一般式 (G²) 又は (G⁵) (一般式 (G²) 及び (G⁵) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²) 及び (G⁵) 中、D は $\text{—NR}^{10}\text{C(O)—}$ 、 $\text{—C(O)NR}^{10}\text{—}$ 、又は $\text{—S(O)}_2\text{NR}^{10}\text{—}$ を示す) である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項7] G が一般式 (G¹) 又は (G⁴) (一般式 (G¹) 及び (G⁴) は前記と同義である) である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項8] G が一般式 (G⁷) (一般式 (G⁷) は前記と同義である) である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項9] G が一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、又は (G⁶) (一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、及び (G⁶) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、及び (G⁶) 中、D は $\text{—N(R}^{11})\text{—}$ を示す) である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項10] G が一般式 (G²) 又は (G⁵) (一般式 (G²) 及び (G⁵) は前記と同義である。ただし、一般式 (G²) 及び (G⁵) 中、D は $\text{—N(R}^{11})\text{—}$ を示す) である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその塩。
- [請求項11] G が一般式 (G²)、(G³)、(G⁵)、又は (G⁶) (一般式 (G²)

、 (G^3) 、 (G^5) 、及び (G^6) は前記と同義である。ただし、一般式 (G^2) 、 (G^3) 、 (G^5) 、及び (G^6) 中、Dは酸素原子を示す)である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項12] Gが一般式 (G^2) 又は (G^5) (一般式 (G^2) 及び (G^5) は前記と同義である。ただし、一般式 (G^2) 及び (G^5) 中、Dは酸素原子を示す)である請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項13] 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又はその塩のプロドラッグ。

[請求項14] 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、あるいはこれらのプロドラッグを有効成分として含む医薬。

[請求項15] 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、あるいはこれらのプロドラッグを有効成分として含むプロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの産生抑制剤。

[請求項16] プロスタグランジン及び／又はロイコトリエンの産生抑制が有効である疾患の予防及び／又は治療のための請求項14に記載の医薬。

[請求項17] 請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、あるいはこれらのプロドラッグを有効成分として含む4型ホスホリパーゼA2酵素活性の阻害剤。

[請求項18] 4型ホスホリパーゼA2酵素活性の発現により惹起される疾患の予防及び／又は治療のための請求項14に記載の医薬。

[請求項19] 哺乳動物の炎症性疾患の予防及び／又は治療のための請求項14に記載の医薬。

[請求項20] 哺乳動物の自己免疫疾患の予防及び／又は治療のための請求項14に記載の医薬。

[請求項21] 哺乳動物のアレルギー性疾患の予防及び／又は治療のための請求項14に記載の医薬。

- [請求項22] 哺乳動物の解熱及び／又は鎮痛のための請求項 1 4 に記載の医薬。
- [請求項23] 哺乳動物における急性又は慢性の炎症反応が認められる生体状態の予防及び／又は治療のための医薬組成物であって、上記予防及び／又は治療に有効な量の請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、あるいはこれらのプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。
- [請求項24] 哺乳動物における急性又は慢性の炎症反応が認められる生体状態の予防及び／又は治療方法であって、上記予防及び／又は治療に有効な量の請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、あるいはこれらのプロドラッグを該哺乳動物に投与する工程を含む方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058240

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)

See extra sheet.

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 1996-2009

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2007-528362 A (Asahi Kasei Pharma Corp.), 11 October, 2007 (11.10.07), Particularly, formula (I); example compounds & US 2007/0213333 A1 & US 7470807 B2 & US 2009/0062530 A & EP 1660427 A & WO 2005/016862 A & WO 2005/016862 A1 & CA 2535665 A & KR 10-2006-0079190 A & CN 101031539 A	1-4, 7-23
A	WO 2003/070686 A1 (Asahi Kasei Corp.), 28 August, 2003 (28.08.03), & US 2004/0044258 A1 & EP 1477472 A1 & DE 60325830 D & CA 2477208 A & CN 1653032 A & AT 420847 T	1-23



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 May, 2009 (19.05.09)

Date of mailing of the international search report

02 June, 2009 (02.06.09)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058240

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/010448 A1 (Asahi Kasei Pharma Corp.), 24 January, 2008 (24.01.08), & US 2008/0070967 A1 & KR 10-2008-0104063 A	1-23
A	JP 63-264456 A (Abbot Laboratories), 01 November, 1988 (01.11.88), & US 4873259 A & US 4992464 A & US 5250565 A & EP 279263 A2 & DE 3882732 A & DE 3882732 T & DE 3882732 D & AU 1143388 A & ES 2059408 T & CA 1327204 A & CA 1306744 A & MX 9203187 A & KR 10-1996-0004865 B & MX 9202874 A	1-23
A	WO 1999/19291 A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 22 April, 1999 (22.04.99), & US 6376546 B1 & EP 1024130 A1 & AU 9282498 A & CA 2304713 A & AU 735737 B & CN 1276778 A	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058240

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D231/56(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/422(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D411/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D231/56, A61K31/416, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/427, A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18, A61P9/10, A61P11/06, A61P17/02, A61P19/02, A61P19/06, A61P19/08, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/16, A61P25/24, A61P25/28, A61P27/06, A61P29/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D411/12, C07D413/12, C07D417/12, C07D417/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058240

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 24

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 24 pertains to method for treatment of the human body or animal body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article (Continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

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

3. ☐ Claims Nos.:

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

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest
the

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/058240

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 9 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 9 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 9 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus (STN), REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	JP 2007-528362 A（旭化成ファーマ株式会社）2007. 10. 11, 特に、一般式（I）及び実施例化合物などを参照 & US 2007/0213333 A1 & US 7470807 B2 & US 2009/0062530 A & EP 1660427 A & WO 2005/016862 A & WO 2005/016862 A1 & CA 2535665 A & KR 10-2006-0079190 A & CN 101031539 A	1 - 4, 7 - 2 3	
A	WO 2003/070686 A1（旭化成株式会社）2003. 08. 28, & US 2004/0044258 A1 & EP 1477472 A1 & DE 60325830 D & CA 2477208 A & CN 1653032 A & AT 420847 T	1 - 2 3	
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 1 9 . 0 5 . 2 0 0 9		国際調査報告の発送日 0 2 . 0 6 . 2 0 0 9	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 福井 悟 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 4 4 9 9

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 2008/010448 A1 (旭化成ファーマ株式会社) 2008.01.24, & US 2008/0070967 A1 & KR 10-2008-0104063 A	1 - 2 3
A	JP 63-264456 A (アボット・ラボラトリーズ) 1988.11.01, & US 4873259 A & US 4992464 A & US 5250565 A & EP 279263 A2 & DE 3882732 A & DE 3882732 T & DE 3882732 D & AU 1143388 A & ES 2059408 T & CA 1327204 A & CA 1306744 A & MX 9203187 A & KR 10-1996-0004865 B & MX 9202874 A	1 - 2 3
A	WO 1999/19291 A1 (旭化成工業株式会社) 1999.04.22, & US 6376546 B1 & EP 1024130 A1 & AU 9282498 A & CA 2304713 A & AU 735737 B & CN 1276778 A	1 - 2 3

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 2 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 2 4 は、[治療による人体又は動物の体の処置方法]であり、P C T 1 7 条（2）（a）（i）及びP C T 規則 3 9 . 1 （i v）の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

発明の属する分野の分類

C07D231/56(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i,
A61P1/18(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,
A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i,
A61P25/08(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P27/06(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P35/04(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D411/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D231/56, A61K31/416, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/427, A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18, A61P9/10, A61P11/06, A61P17/02, A61P19/02, A61P19/06, A61P19/08, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/16, A61P25/24, A61P25/28, A61P27/06, A61P29/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P35/04, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D411/12, C07D413/12, C07D417/12, C07D417/14