

(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
2013 年 10 月 3 日(03.10.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/146754 A1

(51) 国際特許分類:

<i>C07D 277/24</i> (2006.01)	<i>A61P 19/08</i> (2006.01)
<i>A61K 31/427</i> (2006.01)	<i>A61P 19/10</i> (2006.01)
<i>A61K 31/433</i> (2006.01)	<i>A61P 25/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4439</i> (2006.01)	<i>A61P 27/02</i> (2006.01)
<i>A61K 31/454</i> (2006.01)	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/496</i> (2006.01)	<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/497</i> (2006.01)	<i>A61P 35/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/501</i> (2006.01)	<i>A61P 37/08</i> (2006.01)
<i>A61K 31/506</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/5377</i> (2006.01)	<i>C07D 277/20</i> (2006.01)
<i>A61P 1/04</i> (2006.01)	<i>C07D 277/42</i> (2006.01)
<i>A61P 3/04</i> (2006.01)	<i>C07D 277/46</i> (2006.01)
<i>A61P 3/10</i> (2006.01)	<i>C07D 277/48</i> (2006.01)
<i>A61P 9/10</i> (2006.01)	<i>C07D 277/50</i> (2006.01)
<i>A61P 11/06</i> (2006.01)	<i>C07D 277/56</i> (2006.01)
<i>A61P 13/02</i> (2006.01)	<i>C07D 417/04</i> (2006.01)
<i>A61P 13/10</i> (2006.01)	<i>C07D 417/14</i> (2006.01)
<i>A61P 17/00</i> (2006.01)	

(30) 優先権データ:

特願 2012-070879 2012 年 3 月 27 日(27.03.2012) JP

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 行正 顕(YUKIMASA, Akira); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 小林 尚武(KOBAYASHI, Naotake); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 高谷 健二(TAKAYA, Kenji); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 羽藤 啓夫(HATO, Yoshio); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/058722

(22) 国際出願日: 2013 年 3 月 26 日(26.03.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

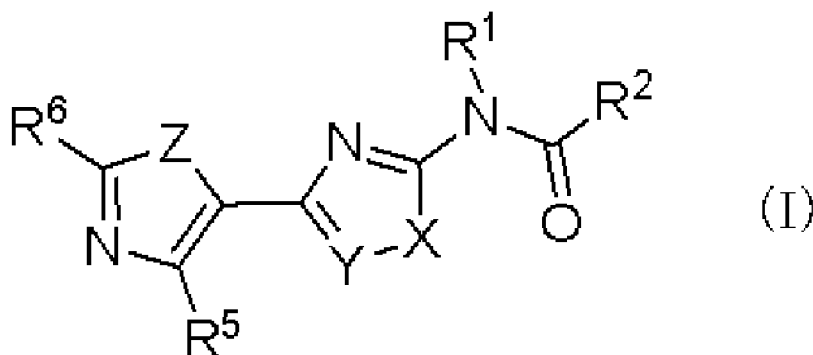
(26) 国際公開の言語: 日本語

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,

[続葉有]

(54) Title: AROMATIC HETEROCYCLIC FIVE-MEMBERED RING DERIVATIVE HAVING TRPV4 INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: TRPV4 阻害活性を有する芳香族複素 5 員環誘導体



(57) Abstract: The present invention relates to: a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pharmaceutical composition which contains the compound or the salt. (In formula (I), R¹ represents a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl, a substituted or unsubstituted aromatic carbon ring group or the like; X represents -N(R³)-, -O- or -S-; Y represents =C(R⁴)- or =N-; Z represents -N(R⁷)-, -O- or -S-; R² represents a substituted or unsubstituted alkyloxy or a group represented by formula -(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c} (wherein each R^{2a} independently represents a hydrogen atom, a halogen or the like; each R^{2b} independently represents a hydrogen atom, a halogen or the like; R^{2a} and R^{2b} bonded to the same carbon atom may combine together to form an oxo, a substituted or unsubstituted non-aromatic carbon ring or the like, and two R^{2a} moieties bonded to adjacent carbon atoms and/or two R^{2b} moieties bonded to adjacent carbon atoms may combine together to form a single bond; R^{2c} represents a substituted or unsubstituted aromatic carbon ring group or the like; and n represents an integer of 1-3); each of R³ and R⁷ independently represents a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl or the like; each of R⁴ and R⁵ independently represents a hydrogen atom, a halogen, a substituted or unsubstituted alkyl or the like; and R⁶ represents a hydrogen atom, a halogen, a substituted or unsubstituted alkyl or the like.)

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2013/146754 A1



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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラ

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、式 (I) : (式中、 R^1 は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基等； X は $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ または $-S-$ ； Y は $=C(R^4)-$ または $=N-$ ； Z は $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ または $-S-$ ； R^2 は、置換若しくは非置換のアルキルオキシ等、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン等； R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン等；同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環等を形成してもよく、隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2a} および/または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2b} が一緒になって、単結合を形成してもよい； R^{2c} は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基等； n は1～3の整数]で表される基； R^3 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、等； R^4 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル等； R^6 は、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル等)で示される化合物またはその製薬上許容される塩、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

明 細 書

発明の名称：

TRPV4 阻害活性を有する芳香族複素 5 員環誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、TRPV4 の阻害活性を有し、TRPV4 に起因する疾患の治療および／または予防において有用な化合物またはその製薬上許容される塩、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] TRPV4 は、陽イオンチャネルのTRP (transient receptor potential) スーパーファミリーの一つである。低浸透圧で活性化される浸透圧感受性受容体として発見された。その後、体温付近の温度領域で活性化される温度感受性を持つこと、および熱、低 pH によっても活性化することが明らかになった。TRPV4 の遺伝子やタンパク質は、脳、脊髄、末梢神経、皮膚、腎臓、気管、蝸牛、骨などに発現していることが報告されている。また、アラキドン酸やアラキドン酸代謝物、内因性カンナビノイド、フォルボールエステルなどの化合物によって活性化されることも報告されている。炎症関連メディエーターによって生じる炎症環境下において、低浸透圧刺激により C 繊維の活性が増大することが知られているが、この反応にTRPV4 が関与していることも報告されている。更に、TRPV4 は、流圧や機械刺激によっても活性化され、機械刺激による痛覚過敏にも関与することが報告されている。また、パクリタキセルによる疼痛にも関与することが報告されている（非特許文献 1～5）。従って、TRPV4 は多くの生理的役割に関与していると予想され、TRPV4 に高い親和性を示す化合物は、TRPV4 に起因する疾患の治療および／または予防において有用な医薬になる可能性が高い。

TRPV4 阻害作用を有する化合物が、特許文献 1～11、特許文献 20、特許文献 22～25 および非特許文献 6～9 に開示されている。また、T

R P V 4 との関連性を示唆する化合物が、特許文献 1 2 ～ 1 9 に開示されている。しかしながら、いずれの文献にも本発明に関連する化合物は記載も示唆もされていない。

二つのチアゾール環が結合した誘導体の特許文献 2 1 に開示されている。しかしながら、T R P V 4 阻害作用については記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0003] 特許文献1：国際公開第2009／111680号明細書
特許文献2：国際公開第2009／146177号明細書
特許文献3：国際公開第2009／146182号明細書
特許文献4：国際公開第2010／011912号明細書
特許文献5：国際公開第2010／011914号明細書
特許文献6：国際公開第2011／091407号明細書
特許文献7：国際公開第2011／091410号明細書
特許文献8：国際公開第2011／119693号明細書
特許文献9：国際公開第2011／119694号明細書
特許文献10：国際公開第2011／119701号明細書
特許文献11：国際公開第2011／119704号明細書
特許文献12：国際公開第2006／038070号明細書
特許文献13：国際公開第2007／059608号明細書
特許文献14：国際公開第2007／071055号明細書
特許文献15：国際公開第2007／115403号明細書
特許文献16：国際公開第2007／115408号明細書
特許文献17：国際公開第2007／115409号明細書
特許文献18：国際公開第2007／115410号明細書
特許文献19：国際公開第2008／144931号明細書
特許文献20：特開2009－084209号公報
特許文献21：特開2002－053566号公報

特許文献22：国際公開第2012/144661号明細書

特許文献23：国際公開第2012/174340号明細書

特許文献24：国際公開第2012/174342号明細書

特許文献25：国際公開第2013/012500号明細書

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2010, 103, pp. 2-17

非特許文献2：Cell Calcium, 2003, 33, pp.79-487

非特許文献3：生化学, 第81巻, 第11号, pp.962-98, 2009

非特許文献4：日薬理誌, 127, pp.128-132, 2006

非特許文献5：生物物理, 45(5), pp.268-271, 2005

非特許文献6：ARTHRITIS & RHEUMATISM, 2009, 60, pp.3028-3037

非特許文献7：Biochemical and Biophysical Research Communications, 2009, 389, pp.490-494

非特許文献8：Proceedings of the National Academy of Sciences, 2010, 107, pp.19084-19089

非特許文献9：MedChemComm, 2013, 4, pp,244-251

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、TRPV4阻害活性を有する化合物またはその製薬上許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物を提供することにある。

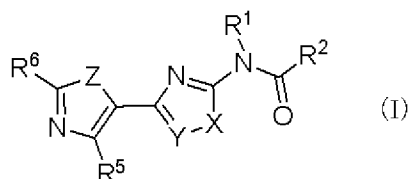
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、TRPV4阻害活性を有し、TRPV4に起因する疾患の治療および／または予防に有用な化合物またはその製薬上許容される塩を見出し、以下に記載する発明を完成した。

[0007] 本発明は、以下の1)～30)に関する。

1) 式 (I) :

[0008] [化1]



(式中、 R^1 は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

—X—は—N(R^3)—、—O—または—S—；

—Y—は=C(R^4)—または=N—；

—Z—は—N(R^7)—、—O—または—S—；

R^2 は、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、または

式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、または

換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置

換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素

環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{2a} および／または隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{2b} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{2c} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置

換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

nは1～3の整数]で示される基；

R^3 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基

、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ニトロ、アジド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換

若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

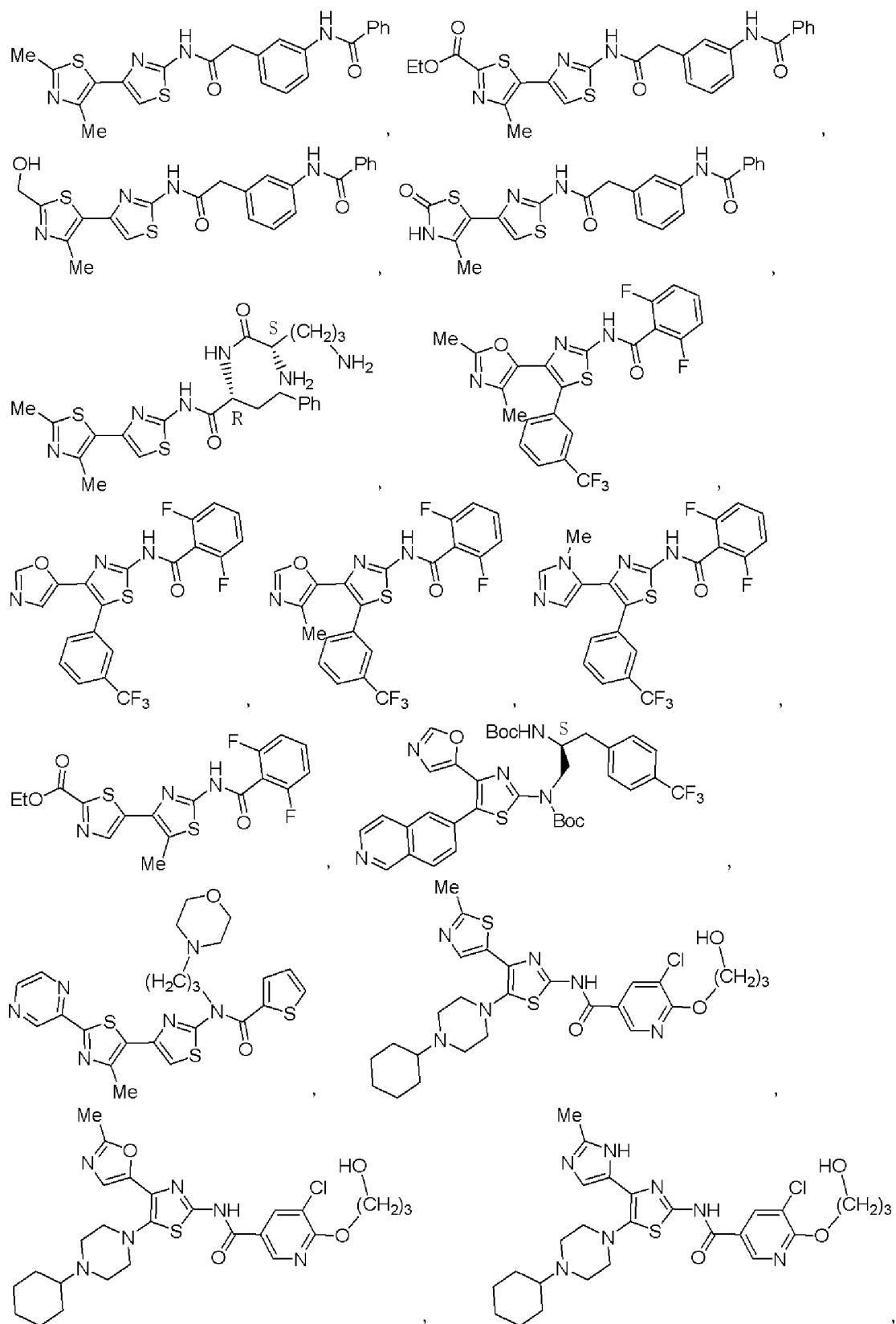
R⁶は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、チオホルミル、シアノ、置換若しくは非置換のアミジノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファ

モイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル)

で示される化合物（ただし、以下に示される化合物：

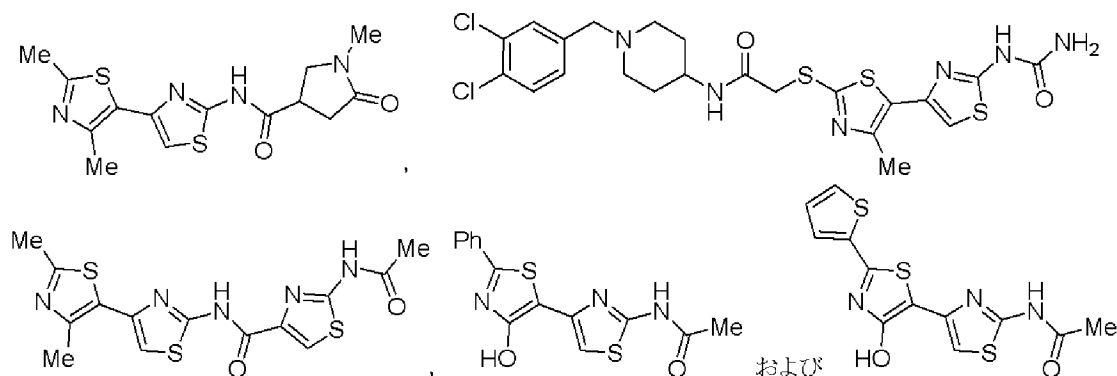
[0009]

[化2]



[0010]

[化3]



を除く) またはその製薬上許容される塩。

ここで、「隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2a} および/または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2b} が一緒になって、単結合を形成してもよい」場合であっても、「 $-(CR^{2a}R^{2b})_n-$ 」は、連続した二重結合を形成しない。

2) R^1 が水素原子である1)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

3) $-Z-$ が $-O-$ または $-S-$ である1)または2)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

4) R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または

式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の

スルファモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

いずれか一つの同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、オキソ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい；

R^{2c} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳

香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

nは1～3の整数]で示される基

である1)～3)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

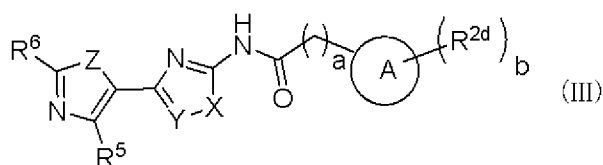
5) R^4 および R^5 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルである1)～4)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

6) R^6 が、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、置換若しくは非置換のアミジノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボ

ニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、または置換若しくは非置換のスルファモイルである 1) ~ 5) のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

7) 式 (III) :

[0011] [化4]



(式中、 a および b は、それぞれ独立して 0、1、2 または 3 ;

$-X-$ は、 $-N(R^3)-$ または $-S-$;

R^3 は、水素原子、アルキル、式 : $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_r-OR^{3c}$ 、 $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_r-CN$ 、または $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_r-E-(R^{3c})_d$ で示される基 [式中、 R^{3a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、

R^{3b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、または隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{3a} および / または隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{3b} が一緒になって、単結合を形成してもよい ;

R^{3c} は、それぞれ独立して水素原子、アルキルまたはハロアルキル ;

E は、芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香族複素環 ;

d および r は、それぞれ独立して 0、1、2 または 3] ;

$=Y-$ は、 $=CH-$ または $=N-$;

$-Z-$ は、 $-O-$ または $-S-$;

環Aは、芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環、または非芳香族複素環；

R^{2d} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、式： $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-OR^{2g}$ 、 $-SR^{2g}$ 、 $-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-C(=O)-R^{2g}$ 、 $-C(=O)-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-C(=O)-OR^{2g}$ 、 $-C(=O)-N(R^{2g})(R^{2h})$ 、 $-C(=O)-N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2-E-(R^{2k})_d$ 、 $-SO_2N(R^{2g})(R^{2h})$ 、 $-SO_2N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-N(R^{2g})(R^{2h})$ 、 $-N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-N(R^{2g})-C(=O)-R^{2h}$ 、 $-N(R^{2g})-C(=O)-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-N(R^{2g})-C(=O)-OR^{2h}$ 、 $-N(R^{2g})-SO_2R^{2h}$ 、 $-N(R^{2g})-SO_2-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-CN$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-OR^{2g}$ 、 $-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-N(R^{2g})(R^{2h})$ 若しくは $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-N(R^{2g})-E-(R^{2k})_d$ で示される基、または同一の炭素原子に結合する2つの R^{2d} が一緒になって、オキソを形成してもよい

[式中、cは、0、1、2または3、dは前記と同意義；

R^{2e} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、

R^{2f} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、または、隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2e} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2f} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{2g} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{2h} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{2k} は、それぞれ独立してハロゲン、アルキル、ハロアルキル、オキソ、
 $-CN$ 、式： $-OR^{2m}$ 、 $-C(=O)-OR^{2m}$ 、 $-SO_2R^{2m}$ 、 $-E-R^{2m}$
 、もしくは $-N(R^{2m})(R^{2n})$ で示される基、または同一の炭素原子に結
 合する2つの R^{2k} が一緒になってオキソを形成してもよい（式中、Eは前記
 と同意義；

R^{2m} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{2n} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル]；

R^5 は、水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、式： $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-OR^{5g}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})(R^{5h})$
 $）、-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-R^{5h}$ 、 $-(C$
 $((R^{5e})(R^{5f}))_e-C(=O)-N(R^{5g})(R^{5h})$ 、 $-(C(R^{5e}$
 $)(R^{5f}))_e-O-C(=O)-N(R^{5g})(R^{5h})$ 、 $-(C(R^{5e})($
 $R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-N(R^{5h})(R^{5k})$ 、 $-(C(R^{5e}$
 $)(R^{5f}))_e-C(=O)-R^{5g}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-C(=O)$
 $-G-(R^{5m})_h$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-CN$ 、 $-(C(R^{5e})($
 $R^{5f}))_e-G-(R^{5m})_h$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-S$
 $O_2N(R^{5h})(R^{5k})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-SO_2R^{5g}$ 、 $-(C$
 $(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-OR^{5h}$ 、 $-(C(R^{5e}$
 $(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-G-(R^{5m})_h$ 、 $-(C(R^{5e})($
 $R^{5f}))_e-C(=O)-OR^{5g}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-C(=O)$
 $-N(R^{5g})-(CH_2)_h-O(R^{5h})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-C$
 $(=O)-N(R^{5g})-(CH_2)_h-N(R^{5h})(R^{5k})$ 、 $-(C(R^{5e}$
 $(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-(CH_2)-OR^{5h}$ または $-(C(R^{5e}$
 $(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-(CH_2)-O-C(=O)$
 $-N(R^{5h})(R^{5k})$ で示される基

[式中、 R^{5e} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくは
 ハロアルキル、

R^{5f} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{5e} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{5f} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{5g} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{5h} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{5k} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{5m} は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、式： $-OR^{5n}$ 、 $-C(=O)-OR^{5n}$ 、 $-SO_2R^{5n}$ 若しくは $-N(R^{5n})(R^{5p})$ で示される基、または同一の炭素原子に結合する2つの R^{5m} が一緒になってオキソを形成してもよい（式中、 R^{5n} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{5p} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル）；

Gは、芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香族複素環；

eおよびhは、それぞれ独立して0、1、2または3；

R^6 は、水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アミジノ、グアニジノ、式： $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-OR^{6g}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-N(R^{6g})(R^{6h})$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-N(R^{6g})-C(=O)-R^{6h}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-C(=O)-N(R^{6g})(R^{6h})$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-O-C(=O)-N(R^{6g})(R^{6h})$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-N(R^{6g})-C(=O)-N(R^{6h})(R^{6k})$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-C(=O)-R^{6g}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-C(=O)-G-(R^{6m})_k$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-CN$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-G-(R^{6m})_k$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-N(R^{6g})-SO_2N(R^{6h})(R^{6k})$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-SO_2R^{6g}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-N(R^{6g})-SO_2R^{6h}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-N(R^{6g})-C(=O)-OR^{6h}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-N(R^{6g})-C(=O)-G-(R^{6m})_k$ 、

$(C(R^{6e})(R^{6f}))_f - C(=O) - OR^{6g}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f - C(=O) - N(R^{6g}) - (CH_2)_f - OR^{6h}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f - C(=O) - N(R^{6g}) - (CH_2)_f - N(R^{6h})(R^{6k})$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g - N(R^{6g}) - C(=O) - (CH_2) - OR^{6h}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g - N(R^{6g}) - C(=O) - (CH_2) - O - C(=O) - N(R^{6h})(R^{6k})$ または $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f - O - (CH_2)_2 - OR^{6g}$ で示される基 [式中、 R^{6e} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、

R^{6f} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{6e} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{6f} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{6g} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{6h} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{6k} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{6m} は、それぞれ独立してハロゲン、アルキル、ハロアルキル、式： $-OR^{6n}$ 、 $-C(=O) - OR^{6n}$ 、 $-SO_2R^{6n}$ もしくは $-N(R^{6n})(R^{6p})$ で示される基、または同一の炭素原子に結合する2つの R^{6m} が一緒になってオキソを形成してもよい (式中、 R^{6n} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{6p} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル)；

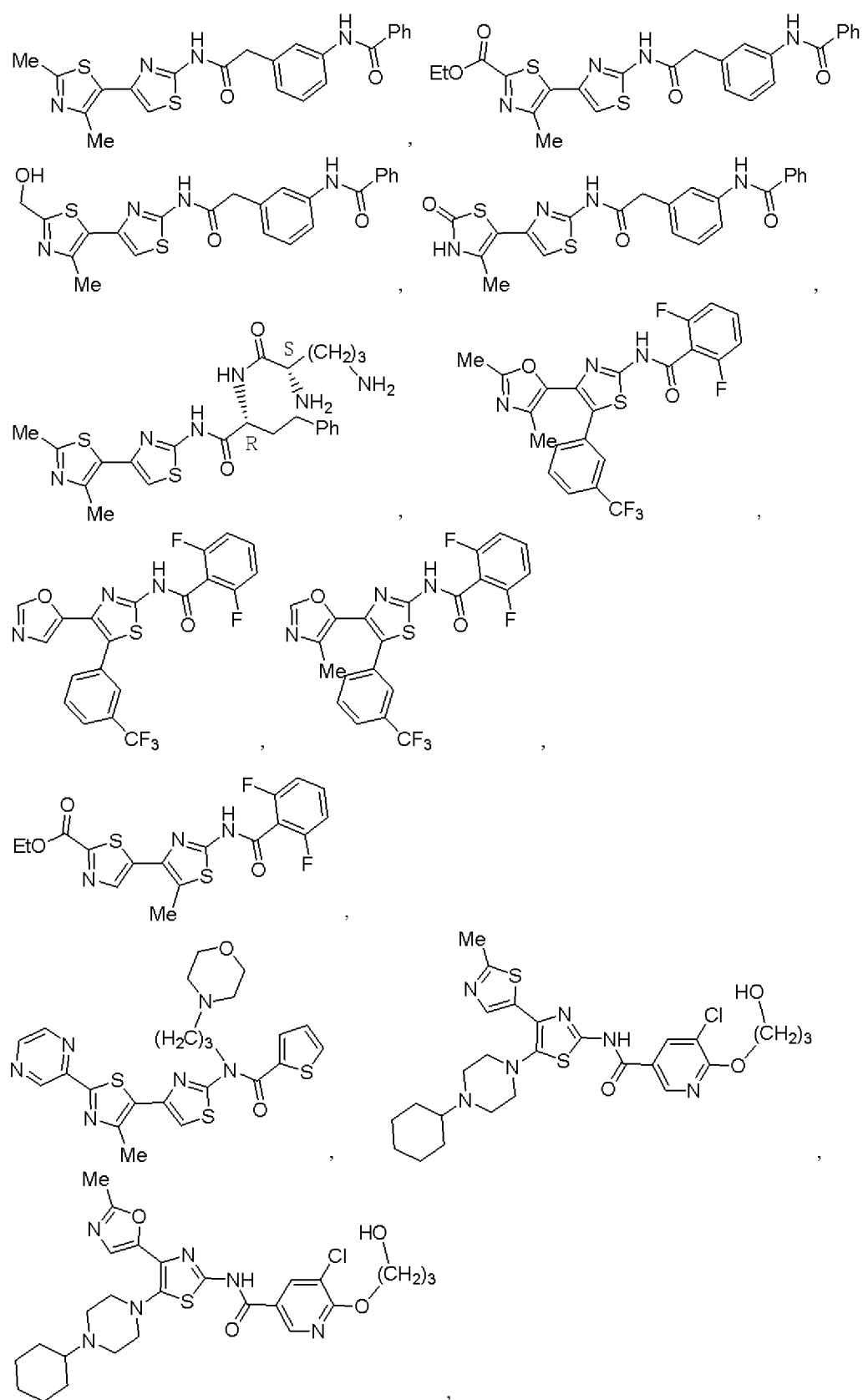
f および k は、それぞれ独立して0、1、2または3；

g は、1または2])

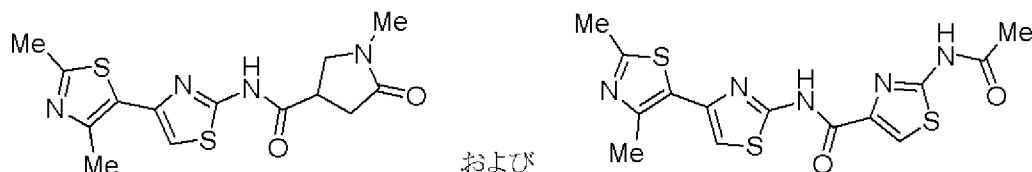
で示される化合物 (ただし、以下に示される化合物：

[0012]

[化5]



[0013] [化6]



を除く) またはその製薬上許容される塩。

ここで、「隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2e} および/または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2f} が一緒になって、単結合を形成してもよい」

「隣接する炭素原子に結合する2つの R^{3a} および/または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{3b} が一緒になって、単結合を形成してもよい」、「隣接する炭素原子に結合する2つの R^{5e} および/または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{5f} が一緒になって、単結合を形成してもよい」および「隣接する炭素原子に結合する2つの R^{6e} および/または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{6f} が一緒になって、単結合を形成してもよい」場合であっても、

「 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-$ 」、「 $-(C(R^{3a})(R^{3b}))_r-$ 」、「 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-$ 」、「 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-$ 」および「 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-$ 」は、連続した二重結合を形成しない。

8) $-X-$ が $-N(R^3)-$ または $-S-$ であり、 $=Y-$ が $=CH-$ であり、 $-Z-$ が $-S-$ である、7) 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

9) a が0、1または2であり、

b が0、1、2または3であり、

R^{2d} が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、式： $-OR^{2g}$ 、 $-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-C(=O)-R^{2g}$ 、 $-C(=O)-OR^{2g}$ 、 $-C(=O)-N(R^{2g})(R^{2h})$ 、 $-C(=O)-N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2-E-(R^{2k})_d$ 、 $-N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-N(R^{2g})-C(=O)-R^{2h}$ 、 $-N(R^{2g})-C(=O)-E-(R^{2k})_d$ または $-E-(R^{2k})_d$ で示される基 [式中、 c

は0、1または2]である、7)または8)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

10) R^3 が、水素原子または式： $-E-(R^{3c})_d$ (式中、Eはベンゼン環)である、7)～9)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

11) R^5 がアルキル、式： $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-OR^{5g}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-R^{5h}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-O-C(=O)-N(R^{5g})(R^{5h})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-N(R^{5h})(R^{5k})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-CN$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-G-(R^{5m})_h$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-OR^{5h}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-G-(R^{5m})_h$ 、または $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-(CH_2)-OR^{5h}$ で示される基 [式中、Gは非芳香族複素環；eは1、2または3]である、7)～10)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

12) R^6 がアルキル、式： $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f-OR^{6g}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g-N(R^{6g})(R^{6h})$ 、または $-C(R^{6e})(R^{6f})-CN$ で示される基であり、

fが0、1または2である、7)～11)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

13) 1)～12)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

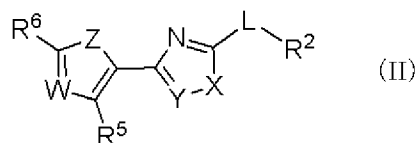
14) TRPV4阻害作用を有する13)記載の医薬組成物。

15) 1)～12)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、TRPV4受容体の関与する疾患の治療または予防方法。

16) TRPV4受容体の関与する疾患を治療または予防するための、1)～12)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

17) 式 (I I) :

[0014] [化7]



(式中、 $-L-$ は、 $-N(R^1)-$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(=NR^{1c})-$ 、 $-N(R^1)-C(=O)-$ 、 $-N(R^1)-SO_2-$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-C(=O)-N(R^1)-$ 、 $-SO_2-N(R^1)-$ または $-(CR^{1a}R^{1b})_m-O-$ [式中、 R^1 は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R^{1a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換

の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、同一の炭素原子に結合する R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環；

R^{1b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキ

ニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、同一の炭素原子に結合する R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環；

R^{1c} は、水素原子、ヒドロキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換のアミノ
 m は 0 ～ 3 の整数] で示される基；

—X— は —N(R^3)—、—O— または —S—；

=Y-は=C(R⁴)-または=N-;

-Z-は-N(R⁷)-、-O-または-S-;

=W-は=C(R⁸)-または=N-;

R²は、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、または

式： $-(C R^{2a} R^{2b})_n - R^{2c}$ [式中、R^{2a}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の

アルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニル

カルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキル
スルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非
置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオ
キシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非
置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシ
カルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若し
くは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキル
スルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しく
は非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフ
ィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置
換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若
しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、
置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複
素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換
の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換
若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素
環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非
置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カル
ボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非
置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素
環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル
、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非
置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環ス
ルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しく
は非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭
素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若し
くは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香
族複素環スルホニル；

同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{2a} および／または隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{2b} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{2c} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボ

ニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

nは1～3の整数]で示される基；

R³およびR⁷は、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、または置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R⁴、R⁵およびR⁸はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ニトロ、アジド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非

置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換

の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

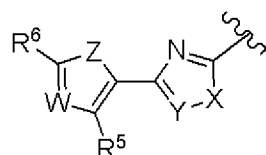
R⁶は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、チオホルミル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、置換若しくは非置換のアミジノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族

複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

ただし、 $-L-$ が $-N(R^1)-C(=O)-CH_2-$ である場合、 R^6 の置換若しくは非置換のアミノは、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基で表されるアミノ基であり、

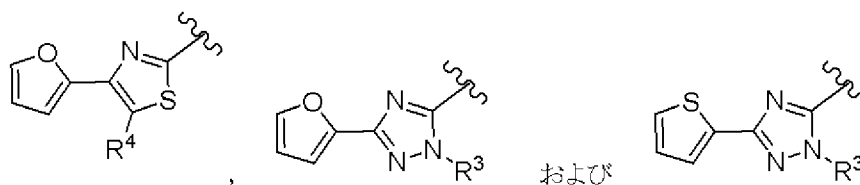
$-L-$ が $-N(R^1)-$ または $-N(R^1)-C(=O)-$ である場合は、

[0015] [化8]



で示される基が、

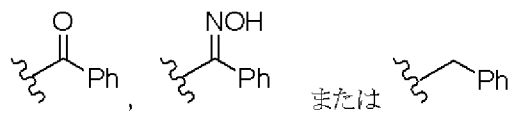
[0016] [化9]



[式中、 R^3 は水素原子、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、または置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル； R^4 は

[0017]

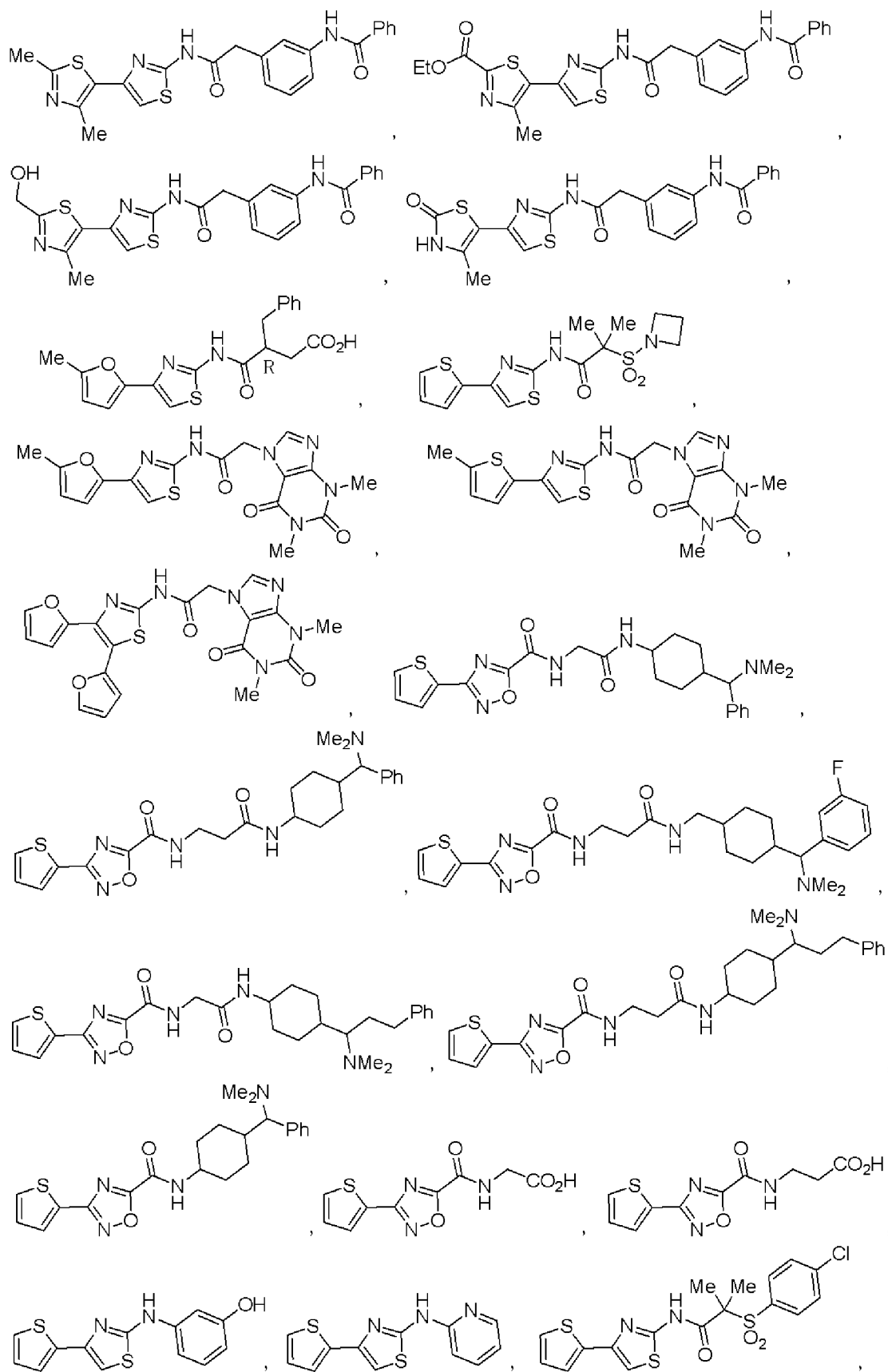
[化10]



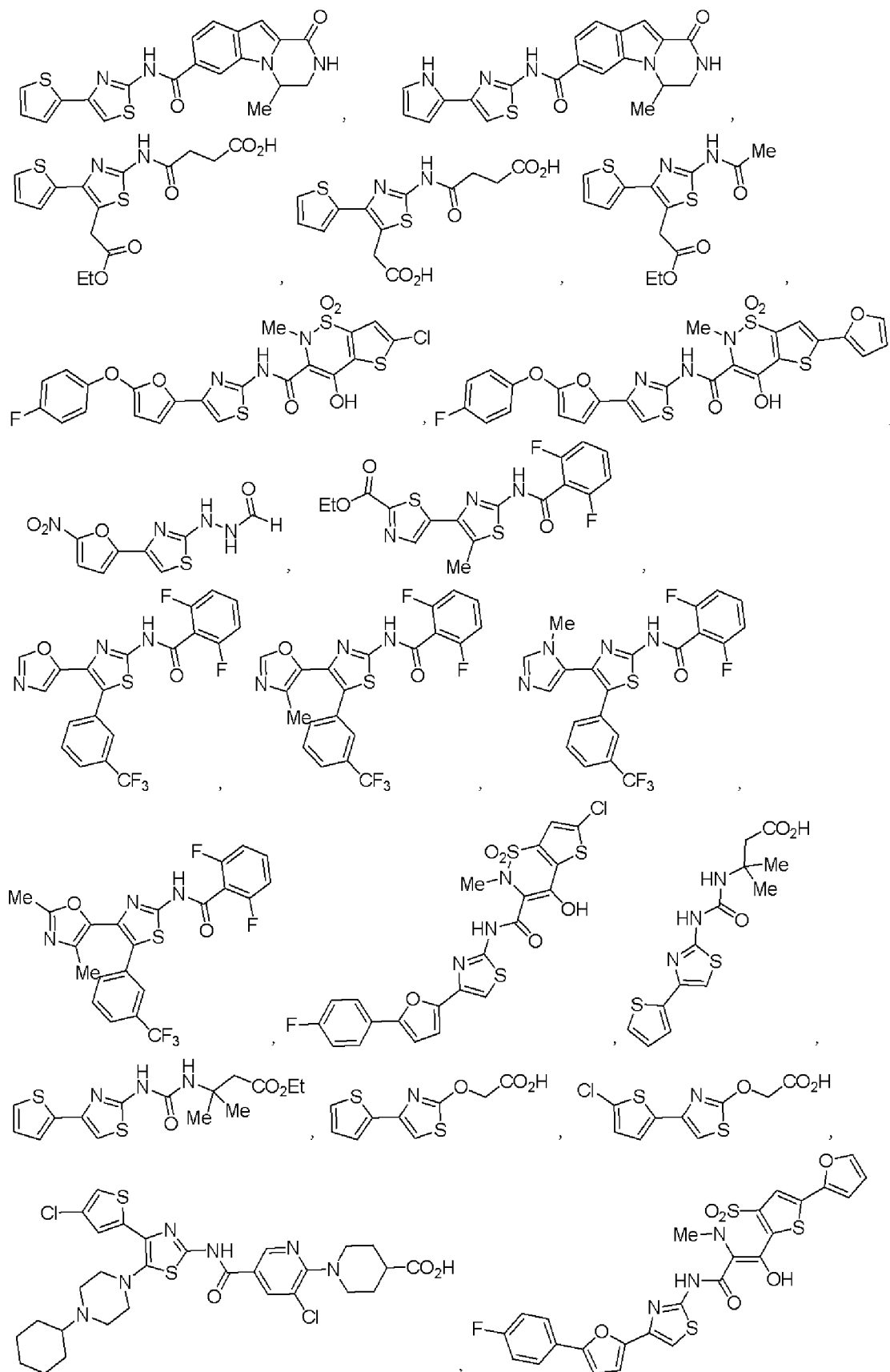
〕で示される基ではない)で示される化合物(ただし、以下に示される化合物:

[0018]

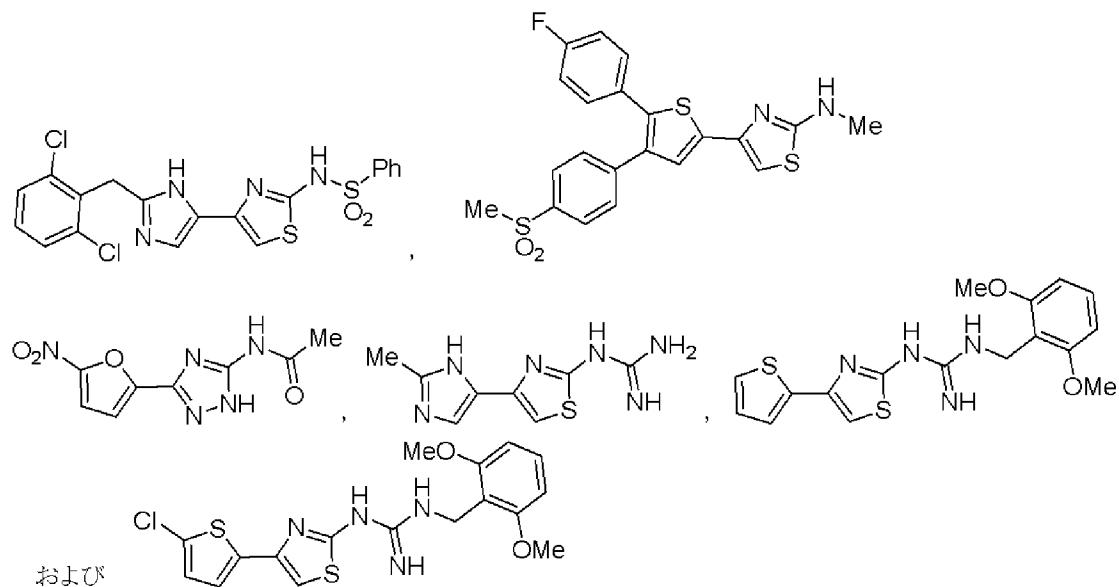
[化11]



[0019] [化12]



[0020] [化13]

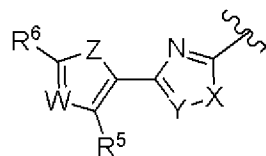


を除く)、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

ここで、「隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2a} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2b} が一緒になって、単結合を形成してもよい」場合であっても、「 $-(CR^{2a}R^{2b})_n-$ 」は、連続した二重結合を形成しない。

18)

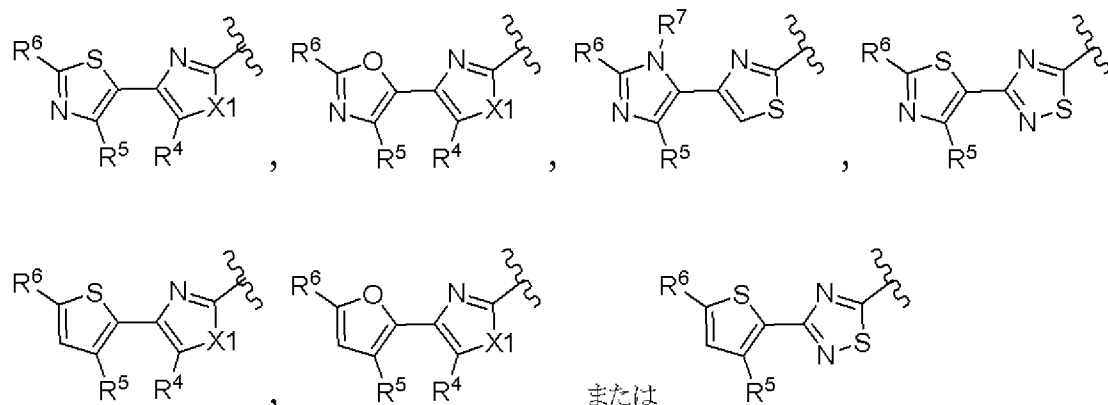
[0021] [化14]



で表される基が、

[0022]

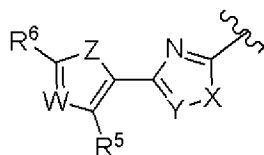
[化15]



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記17)と同意義； $X1$ は、 $-N(R^3)-$ または $-S-$ ； R^3 は、上記17)と同意義)で表される基である、
17)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

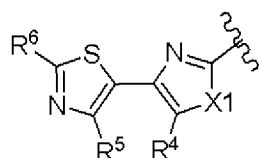
19)

[0023] [化16]



で表される基が、

[0024] [化17]



(式中、 R^4 、 R^5 および R^6 は、上記17)と同意義； $X1$ は、 $-N(R^3)-$ または $-S-$ ； R^3 は、上記17)と同意義)で表される基である、17)または18)記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

20) $-L-$ が、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(=O)-$ 、 $-N(R^1)-SO_2-$ 、 $-C(=O)-N(R^1)-$ 、 $-C(R^{1a}R^{1b})-O-$ または $-$

$(\text{C R}^{1a} \text{R}^{1b})_2 - \text{O} -$ [式中、 R^1 は、水素原子； R^{1a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、または置換若しくは非置換のアルキルオキシ； R^{1b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、または置換若しくは非置換のアルキルオキシ]である、17)～19)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

21) $-\text{L}-$ が、 $-\text{N}(\text{R}^1)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(=\text{O})-$ 、または $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$ [式中、 R^1 は、水素原子]である、17)～20)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

22) R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式：
 $-(\text{C R}^{2a} \text{R}^{2b})_n - \text{R}^{2c}$ [式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、 R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、； R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環

スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

n は1～3の整数]で表される基である、17)～21)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

23) R^2 が置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、若しくは置換若しくは非置換のアルキルオキシ、 R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、若しくは置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または R^{2a} および R^{2b} が一緒になって置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基； R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

n は1の整数]で表される基である、17)～22)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

24) R^3 が、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基または置換若しくは非置換の芳香族複素環式基である、17)～23)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

25) R^4 が水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の芳香族複素環式基である、17)～24)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用

を有する医薬組成物。

26) R^5 が水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、または置換もしくは非置換のカルバモイルである、17)～25)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

27) R^6 が水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、または置換若しくは非置換のカルバモイルである、17)～26)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

28) R^7 が水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、17)～27)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

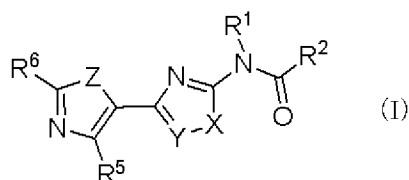
29) 17)～28)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物を投与することを特徴とする、TRPV4受容体の関与する疾患の治療または予防方法。

30) TRPV4受容体の関与する疾患を治療または予防するための、17)～28)のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害作用を有する医薬組成物。

さらに本発明は、以下の1')～18')に関する。

1') 式(I)：

[0025] [化18]



(式中、 R^1 は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

—X—は—N(R^3)—、—O—または—S—；

=Y—は=C(R^4)—または=N—；

—Z—は—N(R^7)—、—O—または—S—；

R^2 は、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、または

式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換

若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

R^{2b}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換の

アルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭

素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{2a} および／または隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{2b} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{2c} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素

環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

nは1～3の整数]で表される基；

R^3 および R^7 は、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ニトロ、アジド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換

のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、

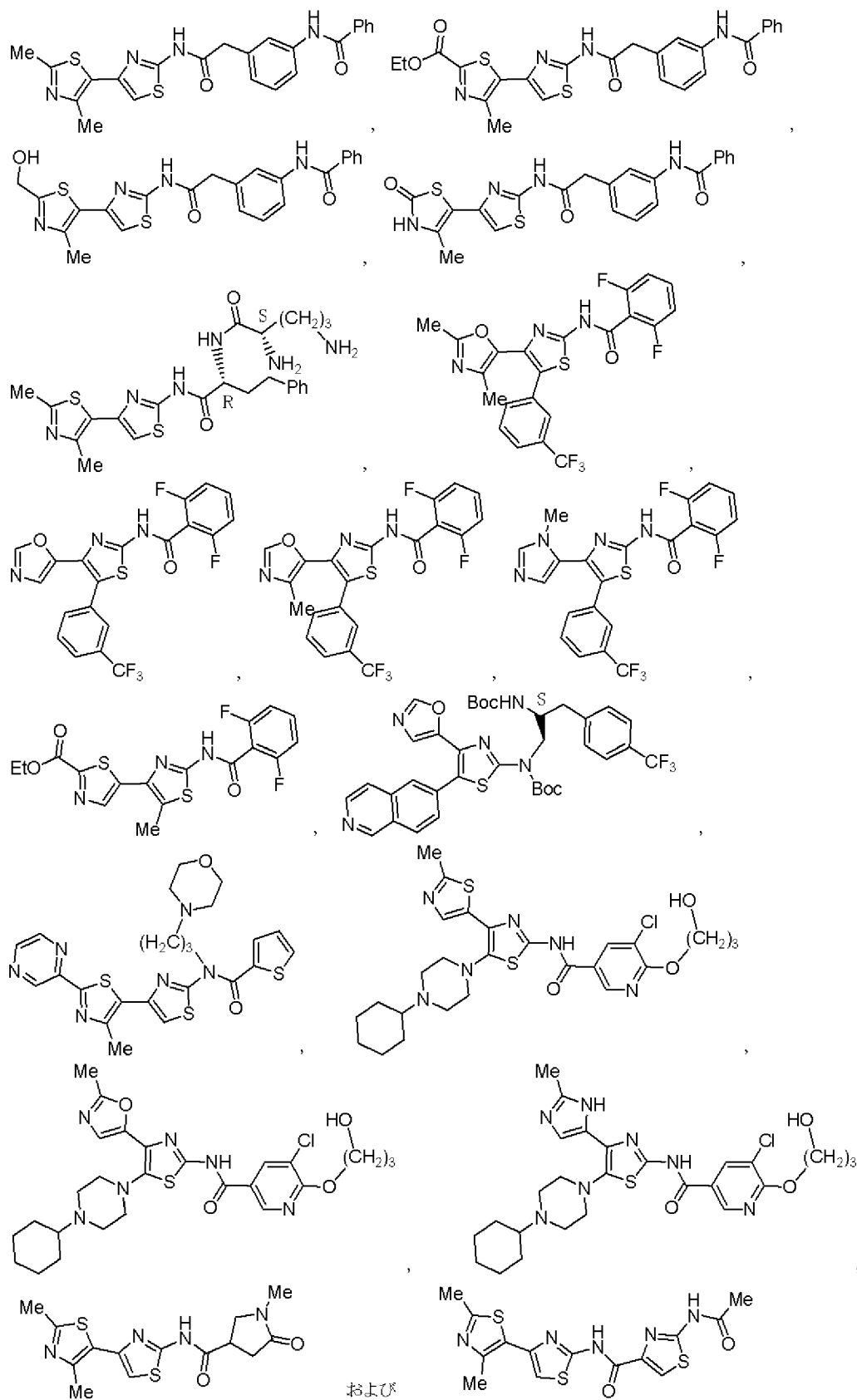
置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

R^{*}は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、チオホルミル、シアノ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは

非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル)で示される化合物 (ただし、以下に示される化合物 :

[0026]

[化19]



を除く) またはその製薬上許容される塩。

2') R^1 が水素原子である、1') 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

3') $-Z-$ が $-O-$ または $-S-$ である 1') または 2') 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

4') R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式: $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

いずれか一つの同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、

オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい；

$R^{2\circ}$ は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

n は1～3の整数]で表される基

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

5') R^4 および R^5 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香

族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルである 1') ~ 4') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

6') R⁶が、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、置換若しくは非置換のアミジノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、または置換若しくは非置換のスルファモイルである 1') ~ 5') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

7') 1') ~ 6') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

8') T R P V 4 阻害剤である、7') 記載の医薬組成物。

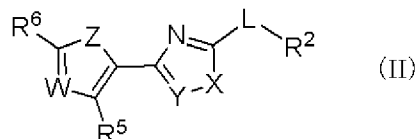
9') 1') ~ 6') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、T R P V 4 受容体の関与する疾患の治

療または予防方法。

10') TRPV4受容体の関与する疾患を治療または予防するための、1'
') ~ 6') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

11') 式(II) :

[0027] [化20]



(式中、 $-L-$ は、 $-N(R^1)-$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(=O)-$ 、 $-N(R^1)-SO_2-$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-C(=O)-N(R^1)-$ 、 $-SO_2-N(R^1)-$ または $-(CR^{1a}R^{1b})_m-O-$ [式中、 R^1 は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R^{1a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは

は非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、同一の炭素原子に結合する R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環；

R^{1b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、

置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、同一の炭素原子に結合する R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、オキソ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環；

m は 0 ～ 3 の整数] ；

—X—は—N(R³)—、—O—または—S—；

=Y—は=C(R⁴)—または=N—；

—Z—は—N(R⁷)—、—O—または—S—；

=W—は=C(R⁸)—または=N—；

R²は、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、または

式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、R^{2a}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ

、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換

若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香

換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

nは1～3の整数]で表される基；

R³およびR⁷は、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、または置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R⁴、R⁵およびR⁸はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ニトロ、アジド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアル

ルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホ

ニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

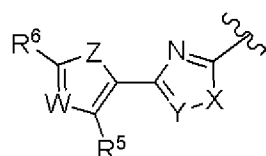
R⁶は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、チオホルミル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、置換若しくは非置換のアミジノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換

若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

ただし、 $-L-$ が $-N(R^1)C(=O)-CH_2-$ である場合、 R^6 の置換若しくは非置換のアミノは、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基で表されるアミノ基であり、

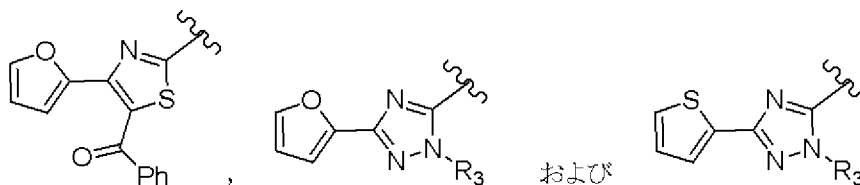
$-L-$ が $-N(R^1)-$ である場合は、

[0028] [化21]



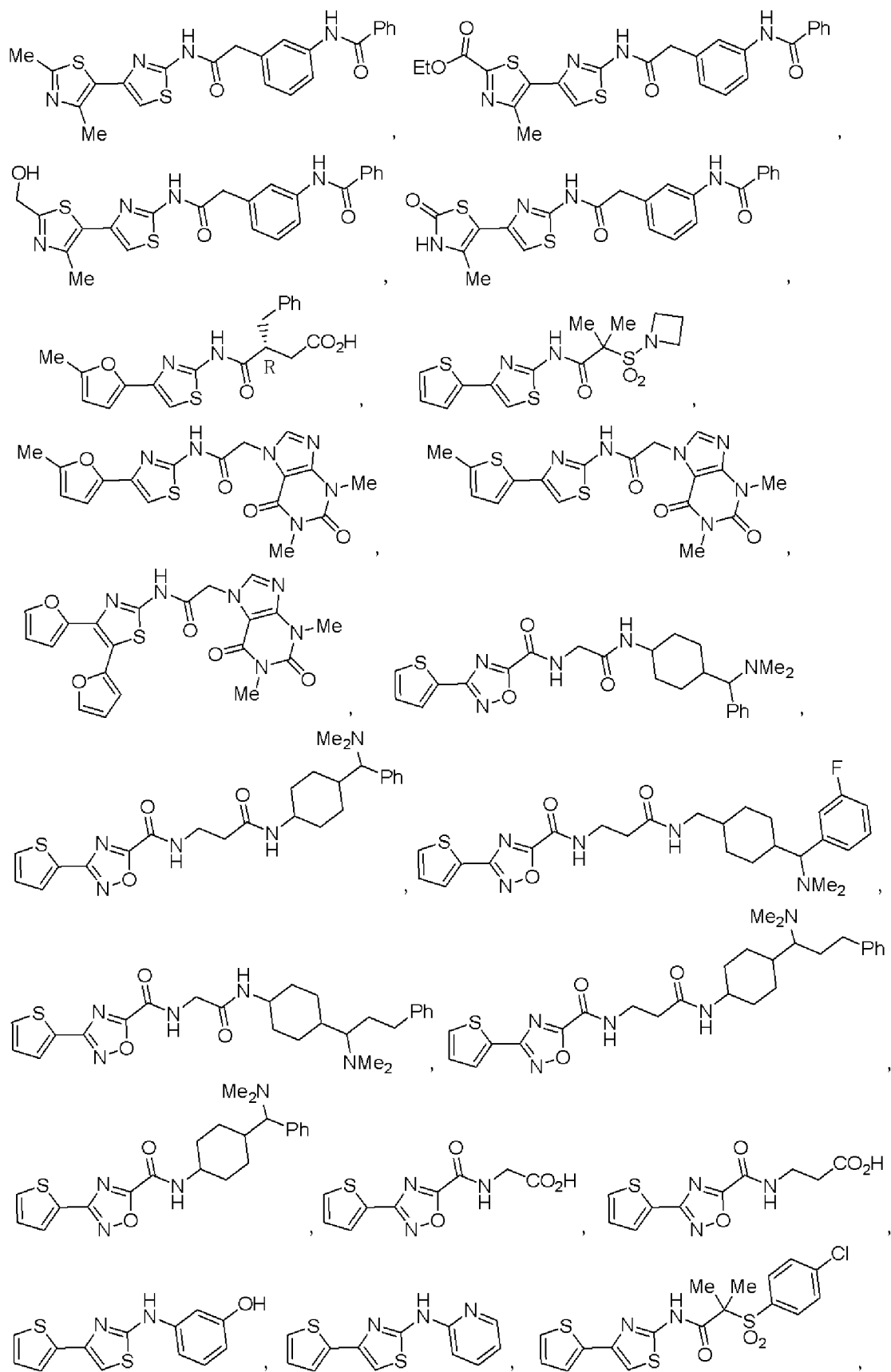
で示される基が、

[0029] [化22]

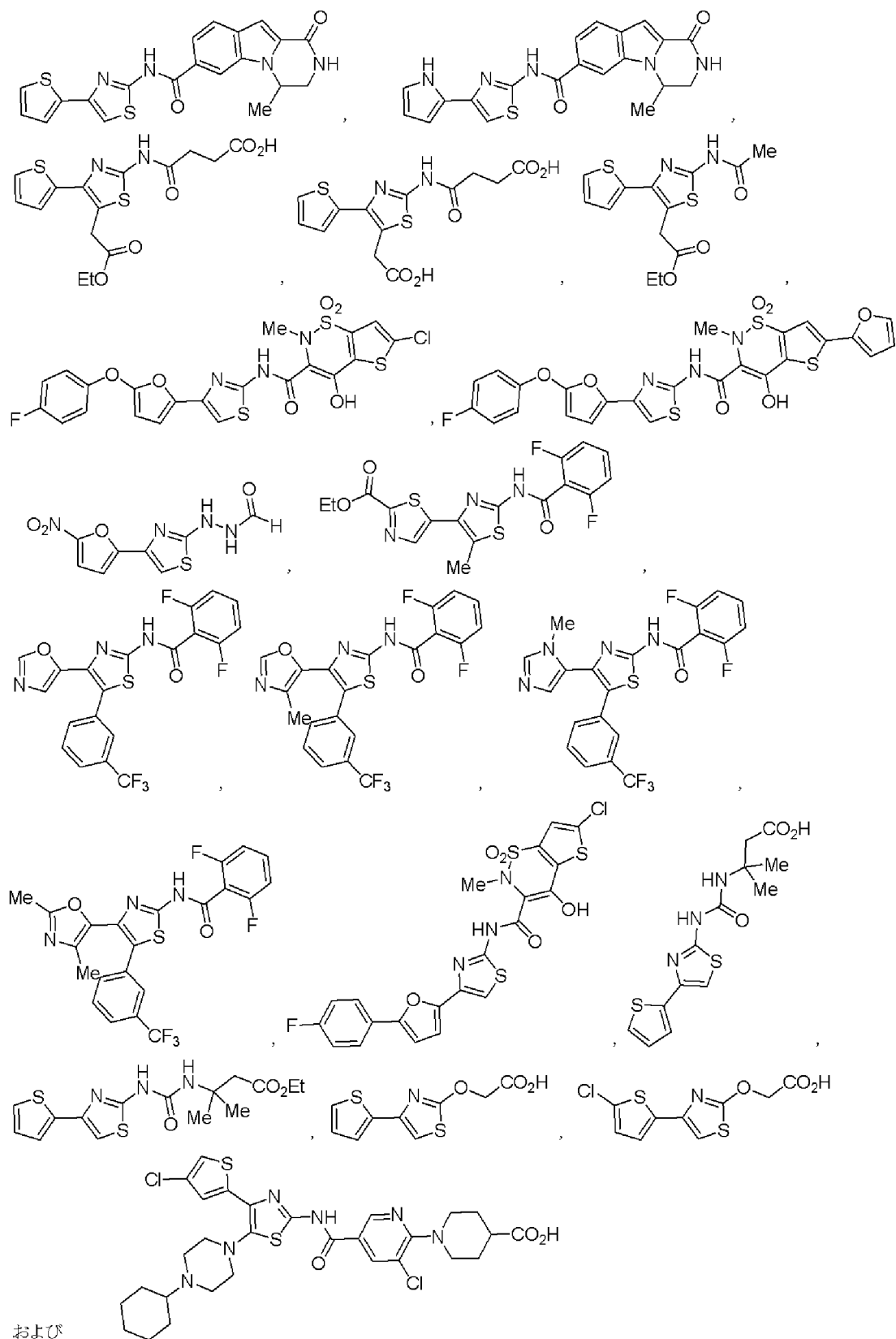


[式中、 R^3 は水素原子、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル]で示される基ではない)で示される化合物(ただし、以下に示される化合物)：

[0030] [化23]



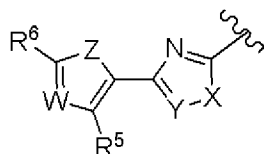
[0031] [化24]



を除く)、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤。

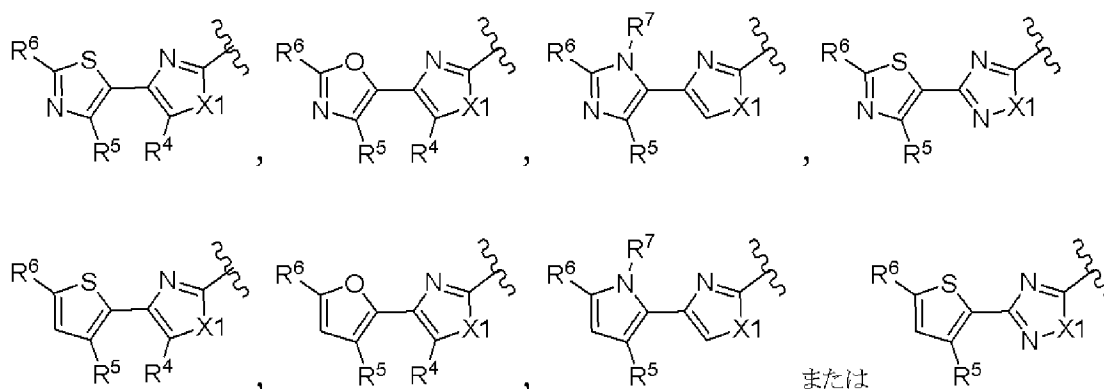
1 2')

[0032] [化25]



で表される基が、

[0033] [化26]



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、上記1 1')と同意義； $X1$ は、 $-O-$ または $-S-$ で表される基である、1 1')記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤。

1 3') $-L-$ が、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(=O)-$ 、 $-N(R^1)-SO_2-$ 、 $-C(R^{1a}R^{1b})-C(=O)-N(R^1)-$ 、 $-C(R^{1a}R^{1b})-O-$ または $-(CR^{1a}R^{1b})_2-O-$ [式中、 R^1 は、水素原子； R^{1a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、または置換若しくは非置換のアルキルオキシ； R^{1b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、または置換若しくは非置換のアルキルオキシ]である、1 1') または 1 2') 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤。

1 4') R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換

の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式

$$-(C R^{2a} R^{2b})_n - R^{2c}$$
[式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、 R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル； R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、 R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは

非置換の非芳香族複素環スルホニル；

nは1～3の整数]で表される基である、1 1') ～ 1 3') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤。

1 5') R⁴が水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の芳香族複素環式基である、1 1') ～ 1 4') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤。

1 6') R⁵が水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、または置換もしくは非置換のカルバモイルである、1 1') ～ 1 5') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤。

1 7') R⁶が水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、または置換若しくは非置換のカルバモイルである、1 1') ～ 1 6') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤。

1 8') R⁷が水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換もしくは非置換の芳香族複素環式基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基である、1 1') ～ 1 7') のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤。

発明の効果

[0034] 本発明は、TRPV4依存性疾患の治療および／または予防において有用

な化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。本発明の化合物は後述する試験例の記載の通り、優れたTRPV4阻害作用を示す。したがって本発明の医薬組成物は、炎症性疼痛（膀胱炎痛、抜歯後痛、術後疼痛、腰痛、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、変形性関節症、関節リウマチ）、神経障害性疼痛（坐骨神経痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害）、癌に関連した痛み（癌性疼痛、癌骨転移痛、抗ガン剤投与による痛み）、IBS、炎症性腸疾患、骨そしょう症、軟骨変性、脳卒中、失禁、過活動膀胱、膀胱炎による排尿障害、喘息、乾燥肌、アトピー性皮膚炎、癌の転移浸潤、角膜潰瘍、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病などの治療剤および／または予防剤として使用しうる。

[0035] 本発明の化合物は、医薬としての有用性を備えた化合物である。ここで、医薬としての有用性としては、代謝安定性がよい点、薬物代謝酵素の誘導が少ない点、他の薬剤を代謝する薬物代謝酵素の阻害が小さい点、経口吸収性の高い化合物である点、HERG阻害が小さい点、クリアランスが小さい点、および／または、半減期が薬効を発現するために十分長い点などが含まれる。

発明を実施するための形態

[0036] 以下、本発明について実施形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当上記分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0037] 以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は本

明細書中、統一した意味で使用し、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わされて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

[0038] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を包含する。例えば、フッ素原子、塩素原子、および臭素原子が挙げられる。

[0039] 「アルキル」とは、炭素数 1 ～ 10 の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル等が挙げられる。

「アルキル」の一つの態様として、 C_1-C_6 アルキルが挙げられる。さらに異なる態様として、 C_1-C_4 アルキルが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキル」を意味する。

[0040] 「アルケニル」とは、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する、炭素数 2 ～ 10 の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

「アルケニル」の一つの態様として、 C_2-C_6 アルケニルが挙げられる。さらに異なる態様として、 C_2-C_4 アルケニルが挙げられる。

[0041] 「アルキニル」とは、任意の位置に 1 以上の三重結合を有する、炭素数 2 ～ 10 の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を包含する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等が挙げられる。

「アルキニル」の一つの態様として、 C_2-C_6 アルキニルが挙げられる。さらに異なる態様として、 C_2-C_4 アルキニルが挙げられる。

[0042] 「ヒドロキシアルキル」とは、1以上のヒドロキシ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、1,2-ジヒドロキシエチル等が挙げられる。

「ヒドロキシアルキル」の一つの態様として、ヒドロキシメチルが挙げられる。

[0043] 「アミノアルキル」とは、1以上のアミノ基が、上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、アミノメチル、アミノエチル等が挙げられる。

[0044] 「アルキルアミノ」とは、上記「アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個または2個と置き換わった基を包含する。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-イソプロピル-N-エチルアミノ等が挙げられる。

[0045] 「アルキルアミノアルキル」とは、上記「アルキルアミノ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル等が挙げられる。

[0046] 「アルキルオキシアルキル」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル等が挙げられる。

[0047] 「アルキルオキシアルキルオキシ」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキルオキシ」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ等が挙げられる。

[0048] 「アルキルオキシ」とは、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を包含する。例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオ

キシ等が挙げられる。

「アルキルオキシ」の一つの態様として、C 1－C 6 アルキルオキシが挙げられる。

さらに異なる態様として、C 1－C 4 アルキルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルオキシ」を意味する。

[0049] 「アルケニルオキシ」とは、上記「アルケニル」が酸素原子に結合した基を包含する。

例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1－プロペニルオキシ、2－ブテニルオキシ、2－ペンテニルオキシ、2－ヘキセニルオキシ、2－ヘプテニルオキシ、2－オクテニルオキシ等が挙げられる。

[0050] 「アルキニルオキシ」とは、上記「アルキニル」が酸素原子に結合した基を包含する。

例えば、エチニルオキシ、1－プロピニルオキシ、2－プロピニルオキシ、2－ブチニルオキシ、2－ペンチニルオキシ、2－ヘキシニルオキシ、2－ヘプチニルオキシ、2－オクチニルオキシ等が挙げられる。

[0051] 「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を包含する。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、n－プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、tert－ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、sec－ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」の一つの態様として、C 1－C 6 アルキルカルボニルが挙げられる。

[0052] 「アルケニルカルボニル」とは、上記「アルケニル」がカルボニル基に結合した基を包含する。例えば、エチレニルカルボニル、プロペニルカルボニル、ブテニルカルボニル等が挙げられる。

[0053] 「アルキニルカルボニル」とは、上記「アルキニル」がカルボニル基に結合した基を包含する。例えば、エチニルカルボニル、プロピニルカルボニル

、ブチニルカルボニル等が挙げられる。

[0054] 「アルキルスルホニル」とは、上記「アルキル」がスルホニル基に結合した基を包含する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、2-ペンチルスルホニル、3-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、2-ヘキシルスルホニル、3-ヘキシルスルホニル、*n*-ヘプチルスルホニル、*n*-オクチルスルホニルなどが挙げられる。

「アルキルスルホニル」の一つの態様として、C1-C6アルキルスルホニルが挙げられる。さらに異なる態様として、C1-C4アルキルスルホニルが挙げられる。

[0055] 「アルケニルスルホニル」とは、上記「アルケニル」がスルホニル基に結合した基を包含する。例えば、エチレニルスルホニル、プロペニルスルホニル、ブテニルスルホニル等が挙げられる。

[0056] 「アルキニルスルホニル」とは、上記「アルキニル」がスルホニル基に結合した基を包含する。例えば、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル等が挙げられる。

[0057] 「アルキルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に結合した基を包含する。例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、*sec*-ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」の一つの態様として、C1-C6アルキルカルボニルオキシが挙げられる。

[0058] 「アルケニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルケニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を包含する。例えば、エチレニルカルボニルオキシ、プロペニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0059] 「アルキニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を包含する。例えば、エチニルカルボニルオキシ、プロピニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0060] 「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を包含する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、*n*-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、*n*-ブチルオキシカルボニル、*tert*-ブチルオキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アルキルオキシカルボニル」の一つの態様として、C1-C6アルキルオキシが挙げられる。異なる態様として、C1-C4アルキルオキシカルボニルが挙げられる。さらに異なる態様として、C1-C2アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

[0061] 「アルケニルオキシカルボニル」とは、上記「アルケニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を包含する。例えば、エチレニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル、ブテニルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0062] 「アルキニルオキシカルボニル」とは、上記「アルキニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を包含する。例えば、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル、ブチニルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0063] 「アルキルスルファニル」とは、上記「アルキル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を包含する。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、*n*-プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、*tert*-ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル等が挙げられる。

[0064] 「アルケニルスルファニル」とは、上記「アルケニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を包含する。例えば、エチレニルスルファニル、プロペニルスルファニル、ブテニルスルファニル等が挙げられる。

[0065] 「アルキニルスルファニル」とは、上記「アルキニル」がスルファニル基

の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を包含する。例えば、エチニルスルファニル、プロピニルスルファニル、ブチニルスルファニル等が挙げられる。

[0066] 「アルキルスルフィニル」とは、上記「アルキル」がスルフィニル基に結合した基を包含する。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等が挙げられる。

[0067] 「アルケニルスルフィニル」とは、上記「アルケニル」がスルフィニル基に結合した基を包含する。例えば、エチレニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル、ブテニルスルフィニル等が挙げられる。

[0068] 「アルキニルスルフィニル」とは、上記「アルキニル」がスルフィニル基に結合した基を包含する。例えば、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル等が挙げられる。

[0069] 「アルキルカルバモイル」とは、上記「アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子 1 個または 2 個と置き換わった基を意味する。また 2 個のアルキル基を有する場合、2 個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、*N*-メチル-*N*-エチルカルバモイル等が挙げられる。

[0070] 「ヒドロキシアルキルカルバモイル」とは、上記「ヒドロキシアルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子 1 個または 2 個と置き換わった基を意味する。また 2 個のヒドロキシアルキル基を有する場合、2 個のヒドロキシアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ヒドロキシエチルカルバモイル等が挙げられる。

[0071] 「ハロアルキル」とは、1 以上の上記「ハロゲン」が上記「アルキル」の炭素原子に結合している水素原子と置き換わった基を包含する。例えば、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-

トリクロロエチル、1, 2-ジブロモエチル、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル等が挙げられる。

「ハロアルキル」の一つの態様として、トリフルオロメチル、トリクロロメチルが挙げられる。

[0072] 「ハロアルキルオキシ」とは、上記「ハロアルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ等が挙げられる。

「ハロアルキルオキシ」の一つの態様として、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシが挙げられる。

[0073] 「ハロアルキルスルホニル」とは、上記「ハロアルキル」がスルホニル基に結合した基を包含する。例えば、モノフルオロメチルスルホニル、モノフルオロエチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、ジフルオロエチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、トリクロロメチルスルホニルなどが挙げられる。

「ハロアルキルスルホニル」の一つの態様として、モノフルオロメチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、ジフルオロエチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニルが挙げられる。

[0074] 「ハロアルキルカルボニル」とは、上記「ハロアルキル」がカルボニル基に結合した基を包含する。例えば、モノフルオロメチルカルボニル、モノフルオロエチルカルボニル、ジフルオロメチルカルボニル、ジフルオロエチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニル、トリクロロメチルカルボニル等が挙げられる。

「ハロアルキルカルボニル」の一つの態様として、モノフルオロメチルカルボニル、ジフルオロメチルカルボニル、ジフルオロエチルカルボニル、トリフルオロメチルカルボニルが挙げられる。

[0075] 「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」、「ハロアルケニルオキシ」、「ハロアルキニルオキシ」、「ハロアルケニルスルホニル」、「ハロアルキニ

ルスルホニル」、「ハロアルケニルカルボニル」、「ハロアルキニルカルボニル」、「ハロアルキルオキシアルキル」、および「ハロアルキルカルバモイル」とは、1以上の上記「ハロゲン」が上記「アルケニル」、上記「アルキニル」、上記「アルケニルオキシ」、上記「アルキニルオキシ」、上記「アルケニルスルホニル」、上記「アルキニルスルホニル」、上記「アルケニルカルボニル」、上記「アルキニルカルボニル」、上記「アルキルオキシアルキル」および「アルキルカルバモイル」の「アルキル」部分に結合した基を意味する。

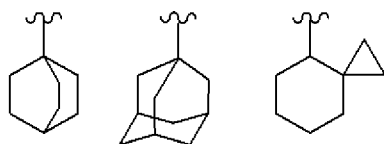
[0076] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」の一つの態様として、ベンゼン環、ナフタレン環が挙げられる。

[0077] 「非芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を包含する。2環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している環式基、またはスピロ環を形成する環式基も包含する。

[0078] [化27]



単環の非芳香族炭素環式基の一つの態様としては、C₃—C₁₆、異なる態様としてC₃—C₁₂、さらに異なる態様としてC₃—C₈である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘ

プテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

2環以上の非芳香族炭素環式基としては、例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0079] 「芳香族複素環式基」とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を包含する。

2環以上の「芳香族複素環式基」は、単環または2環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環式基の一つの態様としては、5～8員、異なる態様として5員または6員である。例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。

2環の芳香族複素環式基としては、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。

3環以上の芳香族複素環式基としては、例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチエニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

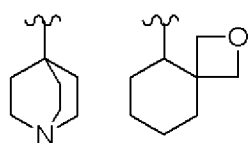
[0080] 「非芳香族複素環式基」とは、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環ま

たは2環以上の、環状非芳香族環式基を包含する。

2環以上の「非芳香族複素環式基」は、単環または2環以上の非芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」、および／または「芳香族複素環式基」におけるそれぞれの環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[0081] [化28]



単環の非芳香族複素環式基の一つの態様としては、3～8員、異なる態様として5員または6員である。例えば、ジオキサニル、チラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペペリジル、ペペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキサソラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキサソリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル等が挙げられる。

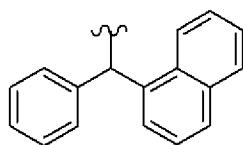
2環以上の非芳香族複素環式基としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル等が挙げられる。

[0082] 「芳香族炭素環アルキル」、「非芳香族炭素環アルキル」、「芳香族複素環アルキル」、および「非芳香族複素環アルキル」、「芳香族炭素環アルキルオキシ」、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」、「芳香族複素環アルキル

オキシ」、および「非芳香族複素環アルキルオキシ」、「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、ならびに「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」のアルキル部分も、上記「アルキル」と同様である。

[0083] 「芳香族炭素環アルキル」とは、1 以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピニル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、以下に示される基：

[0084] [化29]

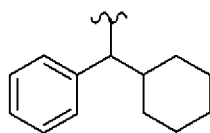


等が挙げられる。

「芳香族炭素環アルキル」の一つの態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルが挙げられる。

[0085] 「非芳香族炭素環アルキル」とは、1 以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、以下に示される基：

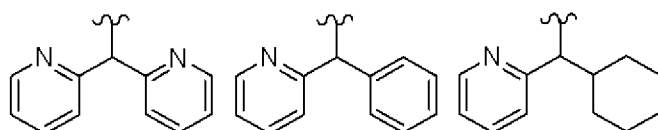
[0086] [化30]



等が挙げられる。

[0087] 「芳香族複素環アルキル」とは、1以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチル、フラニルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、以下に示される基：

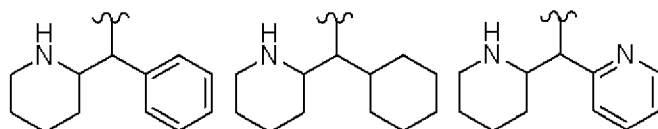
[0088] [化31]



等が挙げられる。

[0089] 「非芳香族複素環アルキル」とは、1以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルメチル、モルホリニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、以下に示される基：

[0090] [化32]

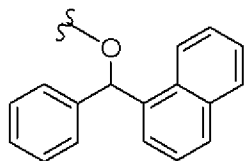


等が挙げられる。

[0091] 「芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、1以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピニルオキシ、ベンズヒドリルオキシ、ト

リチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、以下に示される基：

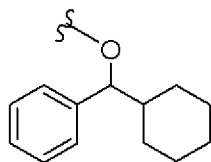
[0092] [化33]



等が挙げられる。

[0093] 「非芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、1 以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、以下に示される基：

[0094] [化34]

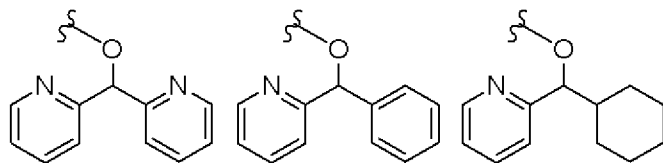


等が挙げられる。

[0095] 「芳香族複素環アルキルオキシ」とは、1 以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシ、フラニルメチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、インドリルメチルオキシ、ベンゾチオフェニルメチルオキシ、オキサゾリルメチルオキシ、イソキサゾリルメチルオキシ、チアゾリルメチルオキシ、イソチアゾリルメチルオキシ、ピラゾリルメチルオキシ、イソピラゾリルメチルオキシ、ピロリジニルメチルオキシ、ベンズオキサゾリルメチルオキシ、以下に示される基：

[0096]

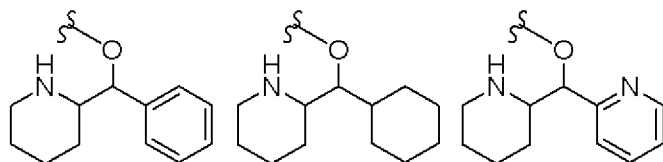
[化35]



等が挙げられる。

- [0097] 「非芳香族複素環アルキルオキシ」とは、1 以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基：

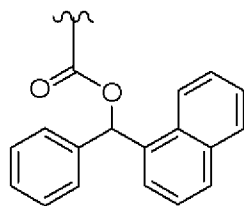
[0098] [化36]



等が挙げられる。

- [0099] 「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピニルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、トリチルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル、以下に示される基：

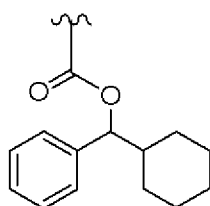
[0100] [化37]



等が挙げられる。

- [0101] 「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、以下に示される基：

- [0102] [化38]

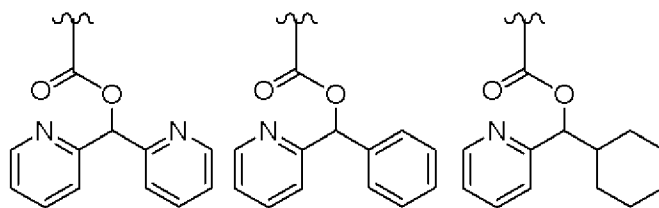


等が挙げられる。

- [0103] 「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシカルボニル、フラニルメチルオキシカルボニル、イミダゾリルメチルオキシカルボニル、インドリルメチルオキシカルボニル、ベンゾチオフェニルメチルオキシカルボニル、オキサゾリルメチルオキシカルボニル、イソキサゾリルメチルオキシカルボニル、チアゾリルメチルオキシカルボニル、イソチアゾリルメチルオキシカルボニル、ピラゾリルメチルオキシカルボニル、イソピラゾリルメチルオキシカルボニル、ピロリジニルメチルオキシカルボニル、ベンズオキサゾリルメチルオキシカルボニル、以下に示される基：

- [0104]

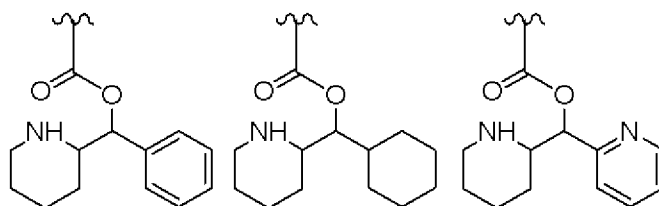
[化39]



等が挙げられる。

- [0105] 「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、1 以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。
- また、「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシカルボニル、モルホリニルメチルオキシカルボニル、モルホリニルエチルオキシカルボニル、ピペリジニルメチルオキシカルボニル、ピペラジニルメチルオキシカルボニル、以下に示される基：

[0106] [化40]

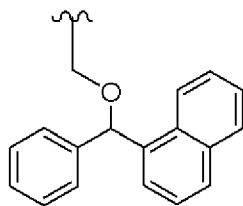


等が挙げられる。

- [0107] 「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、1 以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。例えば、ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル、フェニルプロピニルオキシメチル、ベンズヒドリルオキシメチル、トリチルオキシメチル、ナフチルメチルオキシメチル、以下に示される基：

[0108]

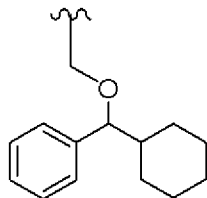
[化41]



等が挙げられる。

[0109] 「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、1 以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」は、非芳香族炭素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシメチル、シクロブチルメチルオキシメチル、シクロペンチルメチルオキシメチル、シクロヘキシルメチルオキシメチル、以下に示される基：

[0110] [化42]

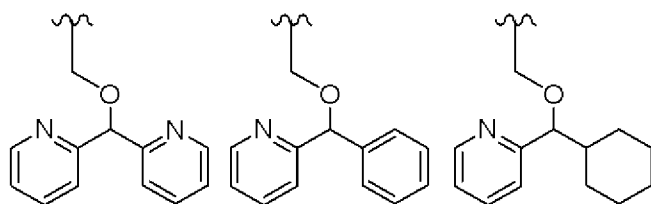


等が挙げられる。

[0111] 「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、1 以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」は、芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシメチル、フラニルメチルオキシメチル、イミダゾリルメチルオキシメチル、インドリルメチルオキシメチル、ベンゾチオフェニルメチルオキシメチル、オキサゾリルメチルオキシメチル、イソキサゾリルメチルオキシメチル、チアゾリルメチルオキシメチル、イソチアゾリルメチルオキシメチル、ピラゾリルメチルオキシメチル、イソピラゾリル

メチルオキシメチル、ピロリジニルメチルオキシメチル、ベンズオキサゾリルメチルオキシメチル、以下に示される基：

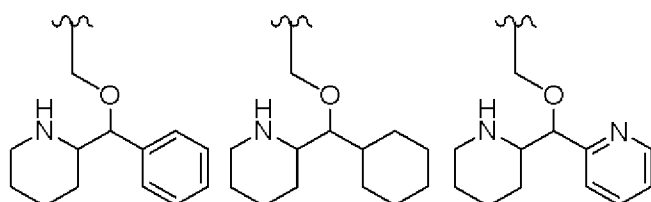
[0112] [化43]



等が挙げられる。

[0113] 「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、1 以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、非芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシメチル、モルホリニルメチルオキシメチル、モルホリニルエチルオキシメチル、ピペリジニルメチルオキシメチル、ピペラジニルメチルオキシメチル、以下に示される基：

[0114] [化44]



等が挙げられる。

[0115] 「芳香族炭素環オキシ」、「芳香族炭素環カルボニル」、「芳香族炭素環オキシカルボニル」、「芳香族炭素環スルファニル」、および「芳香族炭素環スルホニル」の「芳香族炭素環」部分も、上記「芳香族炭素環式基」と同様である。

「芳香族炭素環オキシ」とは、「芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

「芳香族炭素環カルボニル」とは、「芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。

「芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

「芳香族炭素環スルファニル」とは、「芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル等が挙げられる。

「芳香族炭素環スルホニル」とは、「芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0116] 「非芳香族炭素環オキシ」、「非芳香族炭素環カルボニル」、「非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「非芳香族炭素環スルファニル」、および「非芳香族炭素環スルホニル」の「非芳香族炭素環」部分も、上記「非芳香族炭素環式基」と同様である。

「非芳香族炭素環オキシ」とは、「非芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。

「非芳香族炭素環カルボニル」とは、「非芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環スルファニル」とは、「非芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例え

ば、シクロプロピルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘキセニルスルファニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環スルホニル」とは、「非芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘキセニルスルホニル等が挙げられる。

[0117] 「芳香族複素環オキシ」、「芳香族複素環カルボニル」、「芳香族複素環オキシカルボニル」、「芳香族複素環スルファニル」、および「芳香族複素環スルホニル」の「芳香族複素環」部分も、上記「芳香族複素環式基」と同様である。

「芳香族複素環オキシ」とは、「芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシ、オキサゾリルオキシ等が挙げられる。

「芳香族複素環カルボニル」とは、「芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルカルボニル、オキサゾリルカルボニル等が挙げられる。

「芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシカルボニル、オキサゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

「芳香族複素環スルファニル」とは、「芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルスルファニル、オキサゾリルスルファニル等が挙げられる。

「芳香族複素環スルホニル」とは、「芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルスルホニル、オキサゾリルスルホニル等が挙げられる。

[0118] 「非芳香族複素環オキシ」、「非芳香族複素環カルボニル」、「非芳香族複素環オキシカルボニル」、「非芳香族複素環スルファニル」、および「非芳香族複素環スルホニル」の「非芳香族複素環」部分も、上記「非芳香族複素環式基」と同様である。

換若しくは非置換のアルキルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル」、および「置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル」の置換基としては、次の置換基が挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基から選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ホルミル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、アジド、置換基群Aで置換されてもよいヒドラジノ、置換基群Aで置換されてもよいウレイド、置換基群Aで置換されてもよいアミジノ、置換基群Aで置換されてもよいグアニジノ、置換基群Bで置換されてもよいアミノ、置換基群Dで置換されてもよいイミノ、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、置換基群Eで置換されてもよいアルキルカルボニル、置換基群Eで置換されてもよいアルケニルカルボニル、置換基群Eで置換されてもよいアルキニルカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、ハロアルケニルスルホニル、ハロアルキニルスルホニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、置換基群Fで置換されてもよいカルバモイル、置換基群Fで置換されてもよいスルファモイル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳

香族炭素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環スルホニル、および置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環スルホニル。

置換基群Aは、アルキル、およびハロアルキル。

置換基群Bは、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、置換基群Aで置換されてもよいカルバモイル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族

炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アミノカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アミノカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アミノカルボニル、および置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アミノカルボニル。

置換基群Cは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルキルまたはハロアルキルで置換されてもよいアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、アルキルスルファニル、およびハロアルキルスルファニル。

置換基群Dは、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、ハロアルケニルカルボニル、ハロアルキニルカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、ハロアルキルアミノ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環式基、および置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環式基。

置換基群Eは、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、置換基群Bで置換されてもよいアミノ、置換基群Cで置換さ

れてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環スルホニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環スルホニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環スルファニル、および置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環スルファニル。

置換基群Fは、ヒドロキシ、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキル、および置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキル。

「置換基群Aで置換されてもよい」とは、置換基群Aから選択される同一または異なる置換基で1以上置換されていてもよいことを包含する。一つの態様として、置換基群Aから選択される同一または異なる置換基で1～6箇所置換されていてもよいことを包含する。別の態様として、置換基群Aから選択される同一または異なる置換基で1～3箇所置換されていてもよいことを包含する。

「置換基群Bで置換されてもよい」、「置換基群Cで置換されてもよい」、「置換基群Dで置換されてもよい」、「置換基群Eで置換されてもよい」

、および「置換基群Fで置換されてもよい」についても、上記と同意義である。

[0120] 「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環式基」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」の「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、「芳香族複素環」、および「非芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基が挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基から選択される1以上の基と結合していてもよい。

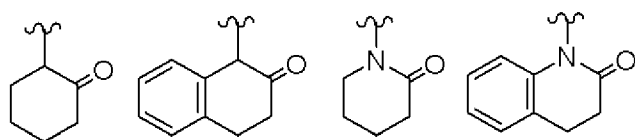
置換基：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ホルミル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、アジド、置換基群Aで置換されてもよいヒドラジノ、置換基群Aで置換されてもよいウレイド、置換基群Aで置換されてもよいアミジノ、置換基群Aで置換されてもよいグ

アニジノ、置換基群Bで置換されてもよいアミノ、置換基群Dで置換されてもよいイミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、ハロアルケニルオキシ、ハロアルキニルオキシ、アルキルオキシアルキル、ハロアルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、置換基群Eで置換されてもよいアルキルカルボニル、置換基群Eで置換されてもよいアルケニルカルボニル、置換基群Eで置換されてもよいアルキニルカルボニル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、ハロアルケニルスルホニル、ハロアルキニルスルホニル、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、ハロアルキルスルファニル、ハロアルケニルスルファニル、ハロアルキニルスルファニル、置換基群Fで置換されてもよいカルバモイル、置換基群Fで置換されてもよいファモイル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環カルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環オキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群

Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキルオキシアルキル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキルオキシアルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環スルファニル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環スルホニル、および置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環スルホニル。

[0121] また、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」は「オキシ」で置換されていてもよい。この場合、以下のように同一の炭素原子上の2個の水素原子が置換されている基を意味する。

[0122] [化45]



[0123] 上記、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」の非芳香族炭素環、および非芳香族複素環部分も上記と同様に「オキシ」で置換されていてもよい。

[0124] 「置換若しくは非置換のアミノ」とは、上記置換基群Bで1または2個所置換されていてもよいアミノを包含する。

「置換若しくは非置換のアミノ」の一つの態様として、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、メチルスルホニルアミノ、テトラヒドロピラニルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、モルホリノアミノ、モルホリニルアミノ、ピペリジニルアミノ、ピペラジニルアミノなどが挙げられる。異なる態様として、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、テトラヒドロピラニルアミノ、テトラヒドロフラニルアミノ、モルホリノアミノ、ピペリジニルアミノなどが挙げられる。

[0125] 「置換若しくは非置換のアミジノ」および「置換若しくは非置換のグアニジノ」とは、上記置換基群Bで1または2個所置換されていてもよいアミジノおよびグアニジノを包含する。

[0126] 「置換若しくは非置換のイミノ」とは、上記置換基群Dで置換されていてもよいイミノを包含する。

「置換若しくは非置換のイミノ」の一つの態様として、イミノ、メチルイミノ、エチルイミノ、シクロプロピルイミノ、シクロヘキシルイミノ、アセ

チルイミノ、テトラヒドロピラニルイミノ、テトラヒドロフラニルイミノ、モルホリノイミノ、モルホリニルイミノ、ピペリジニルイミノ、ピペラジニルイミノなどが挙げられる。

[0127] 「置換若しくは非置換のカルバモイル」とは、上記置換基群Fで1または2個所置換されていてもよいアミノカルボニルを包含する。

「置換若しくは非置換のカルバモイル」の一つの態様として、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-n-プロピルアミノカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-モルホリノカルバモイル、N-テトラヒドロフラニルカルバモイル、N-ピペリジルカルバモイル、N-テトラヒドロピラニルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N-アセチルカルバモイル、N-メチルスルホニルカルバモイル、N-(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル、N-(2-ヒドロキシー-1-メチルエチル)カルバモイルなどが挙げられる。異なる態様として、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N-n-プロピルアミノカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-モルホリノカルバモイル、N-テトラヒドロフラニルカルバモイル、N-ピペリジルカルバモイル、N-テトラヒドロピラニルカルバモイル、N-メチルスルホニルカルバモイル、N-(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル、N-(2-ヒドロキシー-1-メチルエチル)カルバモイルなどが挙げられる。

[0128] 「置換若しくは非置換のスルファモイル」とは、上記置換基群Fで置換されていてもよいアミノスルホニルを包含する。

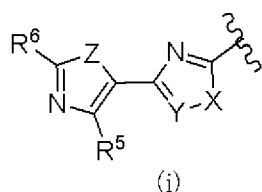
「置換若しくは非置換のスルファモイル」の一つの態様として、スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N,N-ジメチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N-n-プロピルアミノスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-モルホリノスルファモイル、N-テトラヒドロフラニルスルファモイ

ル、N-ピペリジルスルファモイル、N-テトラヒドロピラニルスルファモイル、N-ベンジルスルファモイル、N-アセチルスルファモイル、N-メチルスルホニルスルファモイルなどが挙げられる。異なる態様として、スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N、N-ジメチルスルファモイル、N-n-プロピルアミノスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-モルホリノスルファモイル、N-テトラヒドロフラニルスルファモイル、N-ピペリジルスルファモイル、N-テトラヒドロピラニルスルファモイル、N-メチルスルホニルスルファモイルなどが挙げられる。

[0129] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩の一つの態様として、以下の各置換基の全ての選択肢の全ての考え得る組み合わせで示される化合物が包含される。

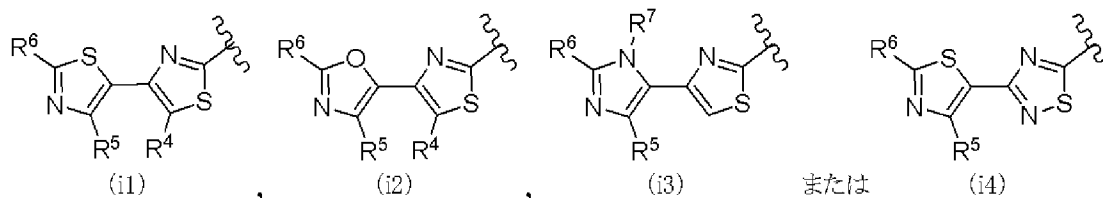
(1) 式：

[0130] [化46]



で表される基が、

[0131] [化47]



(式中、各置換基は、上記1)と同意義)で示される基である、上記1)記載の化合物において、

(i) が (i1) である化合物 (以下、I-1とする)、

(i) が (i2) である化合物 (以下、I-2とする)、

(i) が (i3) である化合物 (以下、I-3とする)、

(i) が (i 4) である化合物 (以下、1-4 とする)、

(i) が (i 1) または (i 2) である化合物 (以下、1-5 とする)、

(i) が (i 1) または (i 4) である化合物 (以下、1-6 とする)、

(2) R^1 が水素原子である化合物 (以下、r 1-1)

(3) R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ (式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、 R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基； R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；n は 1～3 の整数) で表される基である化合物 (以下、r 2-1 とする)、

R^2 が式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ (式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、 R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または同一

の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基； R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル； n は 1 ～ 3 の整数）で表される基である化合物（以下、 $r2-2$ とする）、

R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基で表される基である化合物（以下、 $r2-3$ とする）、

R^2 が置換基群 G （置換基群 C 、置換基群 C で置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群 C で置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群 C で置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群 C で置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群 C で置換されてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群 C で置換されてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群 C で置換されてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群 C で置換されてもよい非芳香族複素環アルキル、置換基群 C で置換されてもよい芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 C で置換されてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群 C で置換されてもよい芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 C で置換されてもよい非芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群 C で置換されてもよい芳

香族炭素環アミノ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アミノ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アミノ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アミノ)で置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群H(置換基群G、オキシ)で置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環アミノ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環アミノ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環アミノ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環アミノ、置換基群I(ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル)で置換されてもよいアミノ、式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ (式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換基群J(ハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲンで置換されてもよい非芳香族炭素環式基)で置換されてもよいアルキル、置換基群Jで置換されてもよいアルキルオキシ、 R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換基群Jで置換されてもよいアルキル、置換基群Jで置換されてもよいアルキルオキシ、またはいずれか一つの炭素原子に結合した R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、若しくはハロゲンで置換されてもよい非芳香族炭素環式基； R^{2c} は置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環オキシ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環アミノ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環アミノ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環アミノ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環アミノ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素

環スルホニル、または置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環スルホニル； n は1～3の整数）で表される基である化合物（以下、 $r2-4$ とする）、

R^2 が置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基、または式：
 $-C(R^{2a}R^{2b})-R^{2c}$ （式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはいずれか一つの炭素原子に結合した R^{2a} および R^{2b} が一緒になってハロゲンで置換されてもよい非芳香族炭素環式基； R^{2c} は置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基）で表される基である化合物（以下、 $r2-5$ とする）、

（4） R^4 が水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の芳香族複素環式基である化合物（以下、 $r4-1$ とする）、

R^4 が水素原子、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、芳香族炭素環式基で置換されてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されてもよいカルバモイル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい芳香族複素環式基、または置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環である化合物（以下、 $r4-2$ とする）、

R^4 が水素原子、アルキル、ハロアルキル、または置換基群Cで置換されていてもよい芳香族複素環式基（以下、 $r4-3$ とする）

（5） R^5 が水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若

しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、または置換もしくは非置換のカルバモイルである化合物（以下、 $r5-1$ とする）、

R^5 が水素原子、ハロゲン、置換基群K（ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、置換基群Cで置換されてもよいアミノ、置換基群Fで置換されてもよいカルバモイル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環）で置換されてもよいアルキル、置換基群L（アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル）で置換されてもよいカルバモイル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニルである化合物（以下、 $r5-2$ とする）、

R^5 が水素原子、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、アルキルアミノアルキルカルバモイルまたはアルキルアミノアルキルである化合物（以下、 $r5-3$ とする）、

（6） R^6 が水素原子、ハロゲン、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、または置換若しくは非置換のカルバモイルである化合物（以下、 $r6-1$ とする）、

R^6 が水素原子、ハロゲン、グアニジノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキルカルボニル、置換基群M（ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル）で置換されてもよいカルバモイルである化合物（以下、 $r6-2$ とする）、

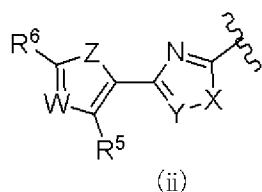
R^6 が水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、カルバモイル、またはアルキルカルバモイルである化合物（

以下、 $r6-3$ とする)。

[0132] 式(11)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を含有するTRPV4阻害剤の一つの態様として、以下の各置換基の全ての選択枝の全ての考え得る組み合わせで示される化合物を含有するTRPV4阻害剤が包含される。

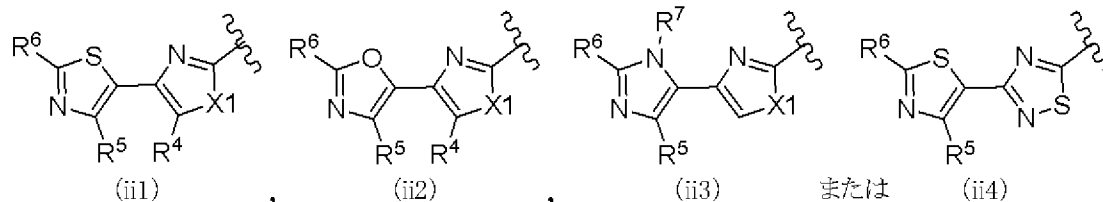
(7) 式:

[0133] [化48]



で表される基が、

[0134] [化49]



(式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、上記11)と同意義； $-X1-$ は $-N(R^3)-$ または $-S-$ で示される基である、上記11)記載の化合物において、

(ii) が(ii1)である化合物(以下、11-1とする)、

(ii) が(ii2)である化合物(以下、11-2とする)、

(ii) が(ii3)である化合物(以下、11-3とする)、

(ii) が(ii4)である化合物(以下、11-4とする)、

(ii) が(ii1)または(ii2)である化合物(以下、11-5とする)、

(ii) が(ii1)または(ii4)である化合物(以下、11-6とする)、

(8) $-L-$ が、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(=O)-$ 、 $-N(R^1)-SO_2-$ 、 $-C(=O)-N(R^1)-$ 、または $-(CR^{1a}R^{1b})_2-O-$ であり、

R^1 が水素原子； R^{1a} が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、または置換若しくは非置換のアルキルオキシ； R^{1b} が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、または置換若しくは非置換のアルキルオキシである化合物（以下、 $L-1$ とする）、

$-L-$ が、 $-N(R^1)-$ 、または $-N(R^1)-C(=O)-$ であり、
 R^1 が水素原子である化合物（以下、 $L-2$ とする）、

$-L-$ が、 $-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(=O)-$ 、または $-C(=O)-N(R^1)-$ であり、

R^1 が水素原子である化合物（以下、 $L-3$ とする）、

$-L-$ が、 $-N(R^1)-$ であり、
 R^1 が水素原子である化合物（以下、 $L-4$ とする）、

(9) R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ （式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、 R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基； R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複

素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル； n は1～3の整数）で表される基である化合物（以下、 $r2' - 1$ とする）

R^2 が式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ （式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、 R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、または同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基； R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル； n は1～3の整数）で表される基である化合物（以下、 $r2' - 2$ とする）、

R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基で表される

基である化合物（以下、 $r^{2'}-3$ とする）、

R^2 が置換基群G（置換基群C、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アルキルオキシ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環アミノ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環アミノ、置換基群Cで置換されてもよい芳香族複素環アミノ、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環アミノ）で置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群H（置換基群G、オキシ）で置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環アミノ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環アミノ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環アミノ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環アミノ、置換基群I（ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル）で置換されてもよいアミノ、式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ （式中、 R^{2a} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換基群J（ハロゲン、ヒドロキシ、ハロゲンで置換されてもよい非芳香族炭素環式基）で置換されてもよいアルキル、置換基群Jで置換されてもよいアルキルオキシ、 R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換基群Jで置換されてもよいアルキル、置換基群Jで置換されてもよいアルキルオキシ、またはいずれか一つの炭素原子に結合した R^{2a} および R^{2b} が一緒になってオキシ、若しくはハロゲンで置換されてもよい非

芳香族炭素環式基； R^{2c} は置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環オキシ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環オキシ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環オキシ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環オキシ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環アミノ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環アミノ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環アミノ、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環アミノ、置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環スルホニル、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環スルホニル、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環スルホニル、または置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環スルホニル； n は1～3の整数）で表される基である化合物（以下、 $r^{2'}-4$ とする）、

R^2 が置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基、または式：
 $-(CR^{2a}R^{2b})-R^{2c}$ （式中、 R^{2a} および R^{2b} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、またはいずれか一つの炭素原子に結合した R^{2a} および R^{2b} が一緒になってハロゲンで置換されてもよい非芳香族炭素環式基； R^{2c} は置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基）で表される基である化合物（以下、 $r^{2'}-5$ とする）、

R^2 が置換基群Gで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Gで置換されてもよい芳香族複素環式基、置換基群Hで置換されてもよい非芳香族複素環式基で表される基

である化合物（以下、 $r^{2'}-6$ とする）、

R^2 が式： $-(CR^{2a}R^{2b})-R^{2c}$ （式中、 R^{2a} および R^{2b} は、それぞれ独立して、水素原子； R^{2c} は置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基）で表される基である化合物（以下、 $r^{2'}-7$ とする）、

(10) R^3 が置換若しくは非置換のアルキルで表される基である化合物（以下、 $r^{3'}-1$ とする）

R^3 がヒドロキシアルキル、シアノアルキル、トリアルキルシリルアルキルオキシで置換されてもよいアルキル、ハロゲンで置換されてもよい芳香族炭素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルキルで表される基である化合物（以下、 $r^{3'}-2$ とする）

(11) R^4 が水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の芳香族複素環式基である化合物（以下、 $r^{4'}-1$ とする）、

R^4 が水素原子、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、芳香族炭素環式基で置換されてもよいアルケニル、置換基群Fで置換されてもよいカルバモイル、置換基群Cで置換されてもよい芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族炭素環式基、置換基群Cで置換されていてもよい芳香族複素環式基、または置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環である化合物（以下、 $r^{4'}-2$ とする）、

R^4 が水素原子、アルキル、ハロアルキル、または置換基群Cで置換されていてもよい芳香族複素環式基（以下、 $r^{4'}-3$ とする）

(12) R^5 が水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、または置換もしくは非置

換のカルバモイルである化合物（以下、 $r5' - 1$ とする）、

R^5 が水素原子、ハロゲン、置換基群K（ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、置換基群Cで置換されてもよいアミノ、置換基群Fで置換されてもよいカルバモイル、置換基群Cで置換されてもよい非芳香族複素環）で置換されてもよいアルキル、置換基群L（アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル）で置換されてもよいカルバモイル、アルケニル、ハロアルケニル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルキルオキシカルボニルである化合物（以下、 $r5' - 2$ とする）、

R^5 が水素原子、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、アルキルアミノアルキルカルバモイルまたはアルキルアミノアルキルである化合物（以下、 $r5 - 3$ とする）、

(13) R^6 が水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、または置換若しくは非置換のカルバモイルである化合物（以下、 $r6' - 1$ とする）、

R^6 が水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、グアニジノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルキルカルボニル、置換基群M（ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルアミノアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル）で置換されてもよいカルバモイルである化合物（以下、 $r6' - 2$ とする）、

R^6 が水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、カルバモイル、またはアルキルカルバモイルである化合物（以下、 $r6' - 3$ とする）。

[0135] 式(1)、式(11)または式(111)で示される化合物は、特定の異

性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（例えば、ケト-エノール異性体、イミノーエナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等）、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。

[0136] 式（I）、式（II）または式（III）で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式（I）、式（II）または式（III）で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式（I）、式（II）または式（III）で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

[0137] 式（I）、式（II）または式（III）で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（I）で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（I）、式（II）または式（III）で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式（I）、式（II）または式（III）で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6*（1987年）を参照にできる。 ^{14}C -標識化合物は、 ^{14}C 炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0138] 式(1)、式(11)または式(111)で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(1)、式(11)または式(111)で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0139] 本発明の式(1)、式(11)または式(111)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があります、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式(1)、式(11)または式(111)で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式(1)、式(11)または式(111)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式(1)、式(11)または式(111)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

[0140] 本発明の式(1)、式(11)または式(111)で示される化合物また

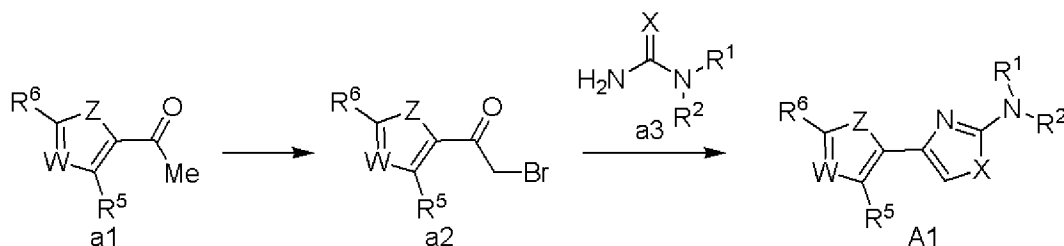
はその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式(Ⅰ)、式(ⅠⅠ)または式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式(Ⅰ)、式(ⅠⅠ)または式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法お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

[0141] 式(Ⅰ)、式(ⅠⅠ)または式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホンクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{tert-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(\text{m-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $\text{p-CH}_3\text{O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $\text{p-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

[0142] 本発明化合物の一般的合成方法を以下に示す。これら合成に用いる出発物質および反応試薬はいずれも、商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な化合物を用いて当分野で周知の方法にしたがって製造することができる。

[0143] 本発明の式(Ⅰ)、式(ⅠⅠ)または式(ⅠⅠⅠ)で表される化合物は、例えば、以下に示す合成ルートによって製造することができる。

[0144] [化50]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Z および W は、上記17)と同意義； R^2 は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義] で表される基)

工程 1

市販または既知の方法で合成できる化合物 a 1 に対して臭素化剤を反応させることで、化合物 a 2 を得ることができる。

反応温度は、 -20°C ～還流温度、好ましくは 25°C ～還流温度である。

反応時間は、0.1時間～12時間、好ましくは0.5時間～8時間である。

臭素化剤としては、ピリジニウムトリブロミド、テトラブチルアンモニウムブロミド、臭素等が挙げられ、化合物 a 1 に対して、1～2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられる。

工程 2

化合物 a 2 に対して化合物 a 3 を反応させることで、化合物 A 1 を得ることができる。

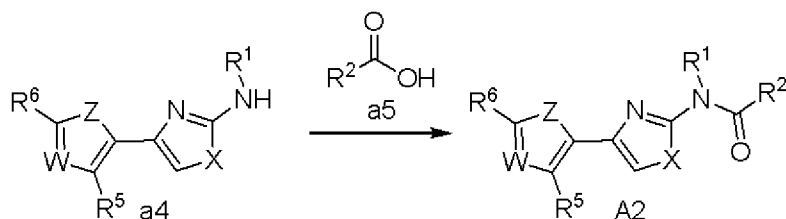
反応温度は、 0°C ～還流温度、好ましくは 10°C ～還流温度である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間である。

化合物 a 3 は、化合物 a 2 に対して、1～2 モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、THF、DMF 等が挙げられる。

[0145] [化51]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 X 、 W および Z は、上記17)と同意義)

化合物 a 4 (化合物 A 1 の R^2 が水素原子である化合物) に対して、縮合剤、塩基の存在下、化合物 a 5 を反応させることで、化合物 A 2 を得ることができる。

化合物 a 5 は化合物 a 4 に対して1～3 モル当量用いることができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、EDC、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、HATU等が挙げられ、化合物 a 4 に対して1～5 モル当量用いることができる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、化合物 a 4 に対して1～5 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

または酸ハロゲン化物若しくは酸スルホニル化合物を用いても化合物 A 2

を得ることができる。すなわち化合物 a 5 に、ハロゲン化剤を反応させることにより酸ハロゲン化物を、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、スルホン化剤を反応させることにより酸スルホニル化合物を得ることができ、さらに得られた酸ハロゲン化物、または酸スルホニル化合物に、塩基の存在下、化合物 a 4 を反応させることにより、化合物 A 2 を得ることができる。

酸ハロゲン化物または酸スルホニル化合物を合成する反応において、ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、四臭化炭素ートリフェニルホスフィン等が挙げられ、化合物 a 5 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。

スルホン化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられ、化合物 a 5 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -80°C ～ 50°C 、好ましくは -20°C ～ 20°C である。

反応時間は、0.1 時間 ～ 24 時間、好ましくは 0.5 時間 ～ 12 時間である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、THF、トルエン、ジクロロメタン等が用いることができる。

酸ハロゲン化物または酸スルホニル化合物と化合物 a 4 を反応させる工程において、

酸ハロゲン化物または酸スルホニル化合物は化合物 a 4 に対して 1 ～ 3 モル当量用いることができる。

塩基としては、DIEA、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、ピリジン等が挙げられる。

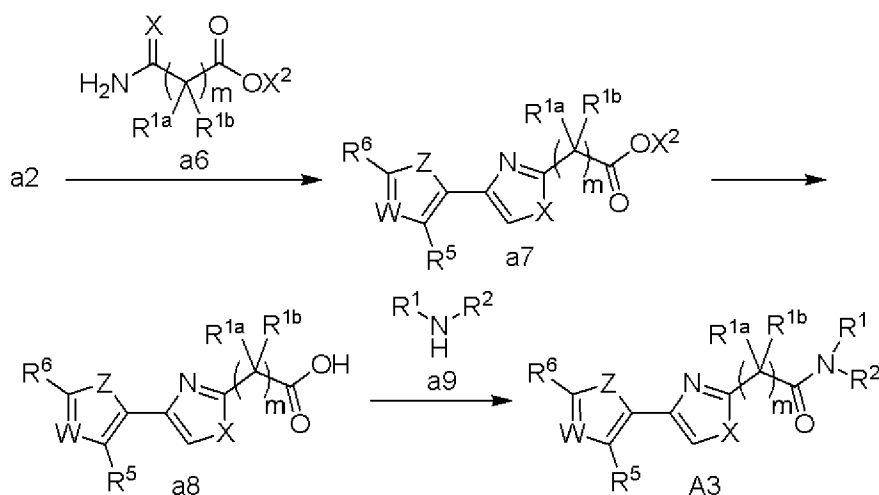
反応温度は、 0°C ～ 150°C 、好ましくは 20°C ～ 100°C である。

反応時間は、0.5 時間 ～ 120 時間、好ましくは 1 時間 ～ 72 時間である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、THF、トルエン、ジクロロメタン

、ピリジン、DMF等が挙げられる。

[0146] [化52]



(式中、R¹、R^{1a}、R^{1b}、R⁵、R⁶、X、Z、Wおよびmは、上記17)と同意義；X²はカルボキシの保護基；R²は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義]で表される基)

工程 1

化合物 a 2 に対して化合物 a 6 を反応させることで、化合物 a 7 を得ることができる。

反応温度は、0℃～還流温度、好ましくは10℃～還流温度である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間である。

化合物 a 6 は、化合物 a 2 に対して、1～2モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、THF、DMF等が挙げられる。

工程 2

化合物 a 7 を塩基性条件下、加水分解させることにより、化合物 a 8 を得

ることができる。

反応温度は、 0°C ～ 40°C 、好ましくは 0°C ～ 20°C である。

反応時間は、0.5時間～12時間、好ましくは1時間～6時間である。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が使用可能であり、化合物 a 7 に対して、1～3モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水、アセトニトリル、THF等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程 3

化合物 a 8 に対して、縮合剤、塩基の存在下、化合物 a 9 を反応させることで、化合物 A 3 を得ることができる。

化合物 a 9 は化合物 a 8 に対して1～3モル当量用いることができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、EDC、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、HATU等が挙げられ、化合物 a 8 に対して1～5モル当量用いることができる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

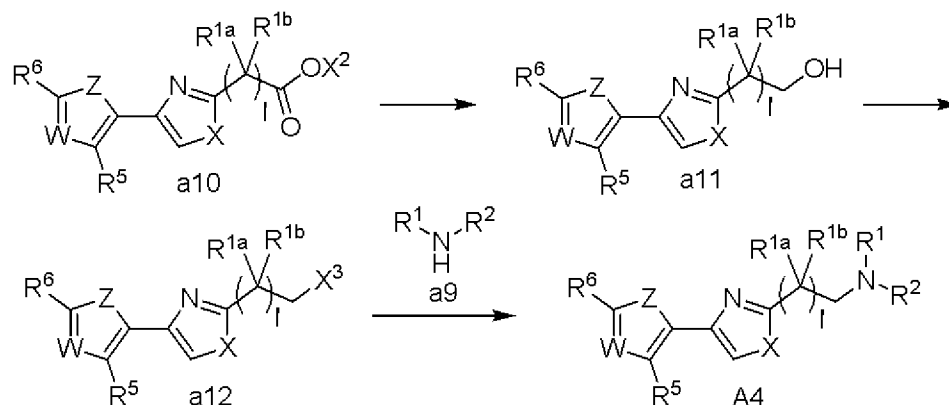
反応温度は、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[0147]

[化53]



(式中、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Z 、および W は、上記17)と同意義； l は0～2の整数； X^2 は上記と同意義； X^3 は脱離基； R^2 は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b})_n-\text{R}^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義]で表される基)

工程 1

化合物 **a10** に、還元剤を反応させることで、化合物 **a11** を得ることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等が挙げられ、化合物 **a10** に対して、1～5モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～還流温度、好ましくは 0°C ～ 30°C である。

反応時間は、0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、THF、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、水等が挙げられる。

工程 2

化合物 **a11** に、スルホニル化剤および／またはハロゲン化剤を反応させ

ることで、化合物 a 1 2 を得ることができる。

i) スルホニル化合物の合成

スルホニル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられ、化合物 a 1 1 に対して 1～5 モル当量用いることができ、塩基の存在下に反応を行ってもよい。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、化合物 a 1 1 に対して 1～5 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 50°C 、好ましくは 0°C ～ 30°C である。

反応時間は、0.1 時間～24 時間、好ましくは0.5 時間～12 時間である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、THF、トルエン、ジクロロメタン等が用いることができる。

ii) ハロゲン化合物の合成

上記スルホニル化合物に、塩基性条件下、ハロゲン化剤を反応させることでハロゲン化合物を得ることができる。

ハロゲン化剤としては、塩化リチウム等が挙げられ、化合物 a 1 1 に対して 1～5 モル当量用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、化合物 a 1 0 に対して 2～10 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 50°C 、好ましくは 0°C ～ 30°C である。

反応時間は、0.1 時間～24 時間、好ましくは0.5 時間～12 時間である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程 3

化合物 a 1 2 に対して、塩基の存在下、化合物 a 9 を反応させることで、化合物 A 4 を得ることができる。

化合物 a 9 は化合物 a 1 2 に対して 1～3 モル当量用いることができる。

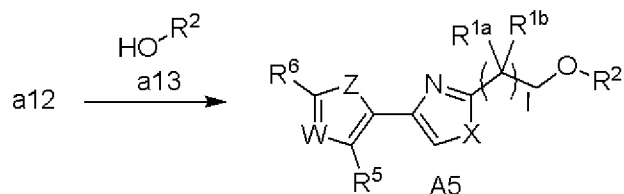
塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化セシウム等が挙げられ、化合物 a 1 2 に対して 1 ～ 3 モル当量用いることができる。

反応温度は、0℃～100℃、好ましくは0℃～80℃である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、THF、DMSO等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[0148] [化54]



(式中、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Z および W は、上記17)と同意義； I は上記と同意義； R^2 は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(C(R^{2a})(R^{2b}))_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義]で表される基)

化合物 a 1 2 に対して、塩基の存在下、化合物 a 1 3 を反応させることで、化合物 A 5 を得ることができる。

化合物 a 1 3 は化合物 a 1 2 に対して 1 ～ 3 モル当量用いることができる。

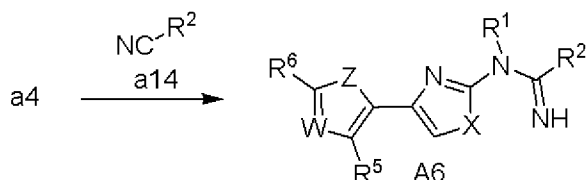
塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化セシウム等が挙げられ、化合物 a 1 2 に対して 1 ～ 3 モル当量用いることができる。

反応温度は、0℃～100℃、好ましくは0℃～80℃である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、THF、DMSO等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[0149] [化55]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Z および W は、上記17)と同意義； R^2 は、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基で表される基)

塩基存在下または非存在下、化合物a4とシアン化物a14を縮合することで、化合物A6を合成することができる。

化合物a14は化合物a4に対して1～5モル当量用いることができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、化合物a4に対して1～5モル当量用いることができる。

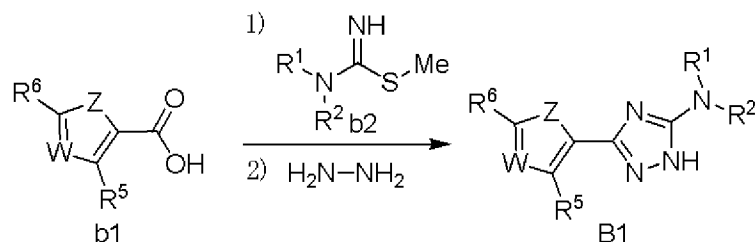
反応温度は、0℃～溶媒の還流温度、好ましくは30℃～溶媒の還流温度である。

反応時間は、0.5時間～24時間、好ましくは0.5時間～6時間である。

反応溶媒としては、THF、DMA、NMP等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[0150]

[化56]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 Z および W は、上記17)と同意義； R^2 は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義]で表される基)

工程 1

化合物b1に対して、縮合剤、塩基の存在下、化合物b2を反応させることで、アミド化合物を得ることができる。

化合物b2は化合物b1に対して1～3モル当量用いることができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド-N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、EDC、4-(4,6-ジメトキシー-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド、HATU等が挙げられ、化合物b1に対して1～5モル当量用いることができる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、化合物b1に対して1～5モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C である。

反応時間は、0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間である。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル、ピリジン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程 2

得られたアミド化合物に対して、ヒドラジンを反応させることで、化合物 B 1 を得ることができる。

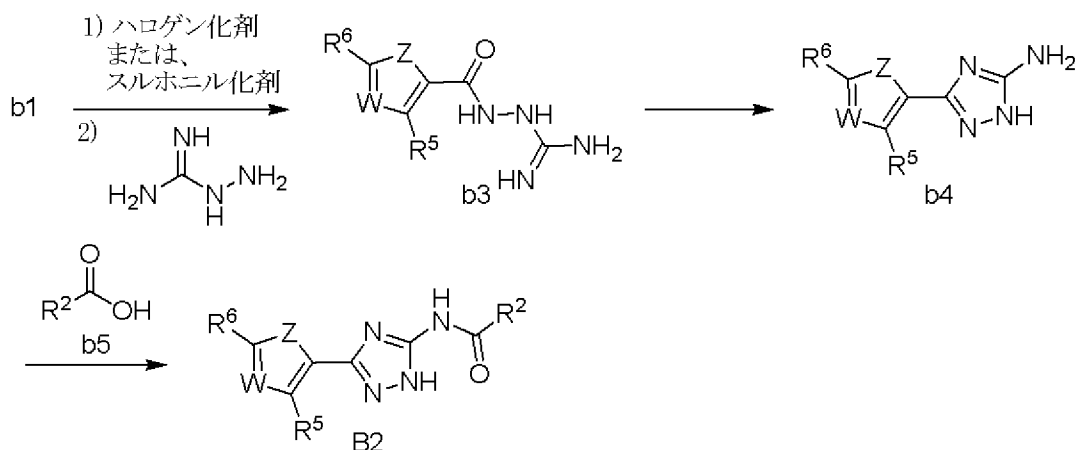
ヒドラジンは、化合物 b 1 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C である。

反応時間は、0.1 時間 ～ 48 時間、好ましくは 1 時間 ～ 24 時間である。

。

[0151] [化57]



(式中、 R^2 、 R^5 、 R^6 、Z および W は、上記 17) と同意義)

工程 1

化合物 b 1 に、ハロゲン化剤を反応させることにより酸ハロゲン化物を得ることができ、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、スルホン化剤を反応させることにより酸スルホニル化合物を得ることができる。

ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、オキシ塩化リン、四臭化炭素ートリフェニルホスフィン等が挙げられ、化合物 b 1 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。

スルホン化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられ、化合物 b 1 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -80°C ～ 50°C 、好ましくは -20°C ～ 20°C である。

反応時間は、0.1 時間 ～ 24 時間、好ましくは 0.5 時間 ～ 12 時間で

ある。

反応溶媒としては、アセトニトリル、THF、トルエン、ジクロロメタン等が用いることができる。

工程 2

得られた酸ハロゲン化物、または酸スルホニル化合物に、塩基の存在下、アミノグアニジンを反応させることにより、化合物 b 3 を得ることができる。

アミノグアニジンは化合物 b 1 に対して 1～5 モル当量用いることができる。

塩基としては、DIEA、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられ、化合物 b 1 に対して 1～5 モル当量用いることができる。

反応温度は、0℃～150℃、好ましくは20℃～100℃である。

反応時間は、0.5 時間～120 時間、好ましくは1 時間～72 時間である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、THF、トルエン、ジクロロメタン、ピリジン等が挙げられる。

工程 3

化合物 b 3 を、高希釈条件下加熱することで、化合物 b 4 を得ることができる。

反応温度は、50℃～100℃、好ましくは70℃～100℃である。

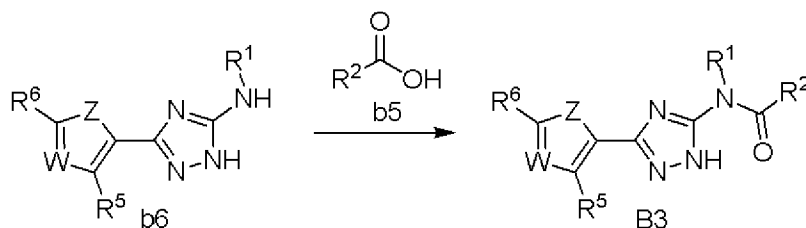
反応時間は、0.1 時間～24 時間、好ましくは1 時間～12 時間である。

反応溶媒としては、水、エタノール、イソプロパノール等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程 4

化合物 A 3 の一般合成法の工程 3 と同様に、化合物 b 4 と化合物 b 5 を反応させることで、化合物 B 2 を得ることができる。

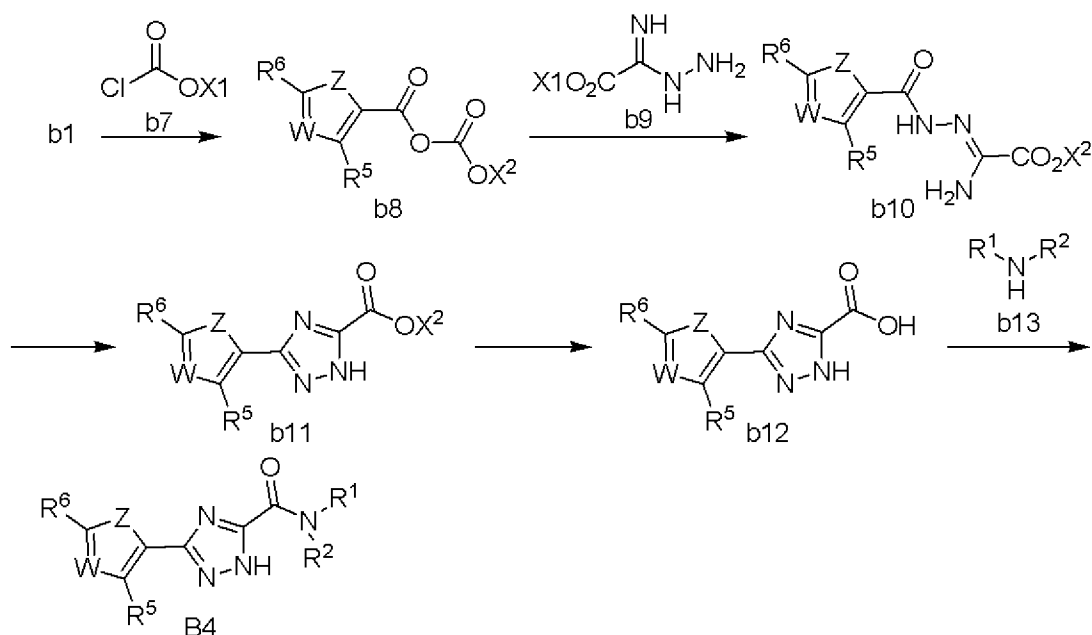
[0152] [化58]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 Z および W は、上記17)と同意義)

化合物b6 (化合物B1の R^2 が水素原子である化合物) に対し、化合物A3の一般合成法の工程3と同様に、化合物b5を反応させることで、化合物B3を得ることができる。

[0153] [化59]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 Z および W は、上記17)と同意義； X^2 は上記と同意義； R^2 は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義] で表される基)

工程1

化合物b1に対して、塩基の存在下、化合物b7を反応させることで、化

化合物 b 8 を得ることができる。

化合物 b 7 は、化合物 b 1 に対して 1 ～ 2 モル当量用いることができる。

塩基としては、D I E A、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、化合物 b 1 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 50°C 、好ましくは -20°C ～ 30°C である。

反応時間は、0.1 時間 ～ 24 時間、好ましくは 1 時間 ～ 12 時間である。

反応溶媒としては、T H F 等が挙げられる。

工程 2

化合物 b 8 に、塩基の存在下、化合物 b 9 を反応させることにより、化合物 b 10 を得ることができる。

化合物 b 9 は化合物 b 8 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。

塩基としては、D I E A、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられ、化合物 b 8 に対して 1 ～ 5 モル当量用いることができる。

反応温度は、 0°C ～ 150°C 、好ましくは 20°C ～ 100°C である。

反応時間は、0.5 時間 ～ 120 時間、好ましくは 1 時間 ～ 72 時間である。

反応溶媒としては、アセトニトリル、T H F、トルエン、ジクロロメタン、ピリジン等が挙げられる。

工程 3

化合物 b 10 を、高希釈条件下加熱することで、化合物 b 11 を得ることができる。

反応温度は、 50°C ～ 200°C 、好ましくは 100°C ～ 200°C である。

反応時間は、0.1 時間 ～ 24 時間、好ましくは 1 時間 ～ 12 時間である。

反応溶媒としては、水、エタノール、イソプロパノール、キシレン等が挙

げられ、単独または混合して用いることができる。

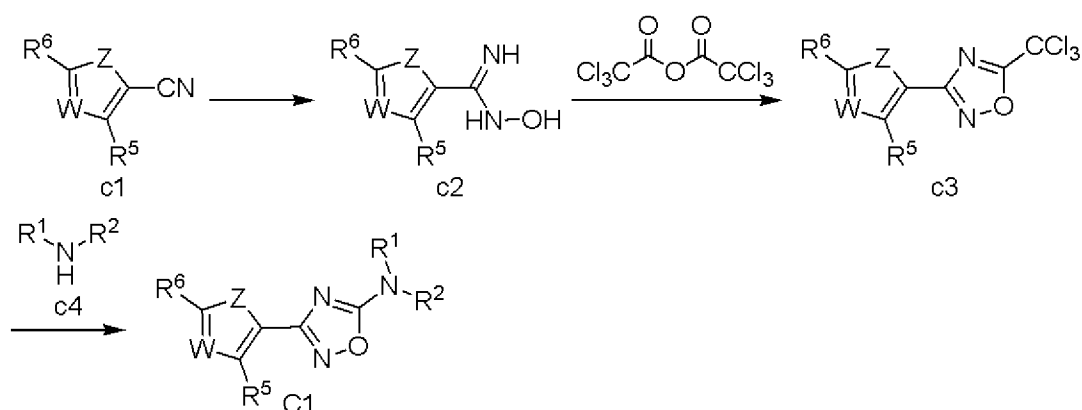
工程 4

化合物 A 3 の一般合成法の工程 2 と同様に、化合物 b 1 1 を加水分解することで、化合物 b 1 2 を得ることができる。

工程 5

化合物 A 3 の一般合成法の工程 3 と同様に、化合物 b 1 2 と化合物 b 1 3 を反応させることで、化合物 B 4 を得ることができる。

[0154] [化60]



(式中、R¹、R⁵、R⁶、ZおよびWは、上記17)と同意義；R²は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義]で表される基)

工程 1

化合物 c 1 に対して、塩基の存在下、ヒドロキシルアミンまたはその塩を反応させることで、化合物 c 2 を得ることができる。

ヒドロキシルアミンまたはその塩は、化合物 c 1 に対して1～5モル当量用いることができる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、化合物 c 1 に対して1～5モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程2

化合物c2に対して、塩基の存在下、トリクロロ酢酸無水物を反応させることで、化合物c3を得ることができる。

トリクロロ酢酸無水物は、化合物c2に対して1～5モル当量用いることができる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、化合物c2に対して1～5モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～還流温度、好ましくは 0°C ～還流温度である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

。

反応溶媒としては、トルエン、キシレン等が挙げられる。

工程3

化合物c3に対して、化合物c4を反応させることで、化合物C1を得ることができる。

化合物c4は、化合物c3に対して1～100モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～還流温度、好ましくは 0°C ～還流温度である。

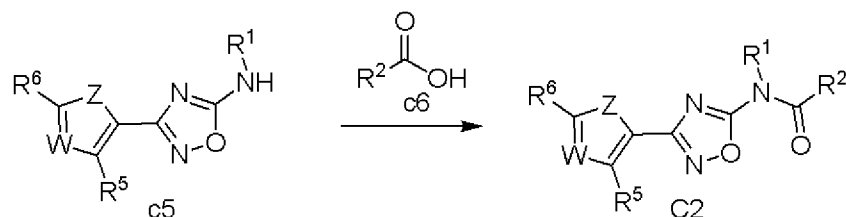
反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP等が挙げられる。

[0155]

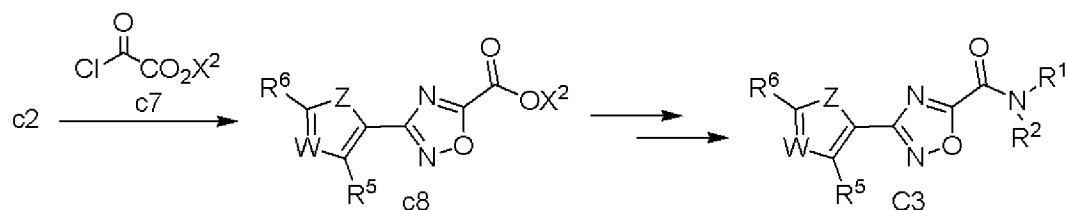
[化61]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 Z および W は、上記17)と同意義)

化合物A2の一般合成法と同様に、化合物c5(化合物C1の R^2 が水素原子である化合物)と化合物c6を反応させることで、化合物C2を得ることができる。

[0156] [化62]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 Z および W は、上記17)と同意義； X^2 は上記と同意義； R^2 は、水素原子、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(C R^{2a} R^{2b})_n - R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義]で表される基)

工程1

化合物c2に対して、塩基の存在下、化合物c7を反応させることで、化合物c8を得ることができる。

化合物c7は、化合物c2に対して1～5モル当量用いることができる。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられ、化合物c7に対して1～5モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～還流温度、好ましくは 0°C ～還流温度である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

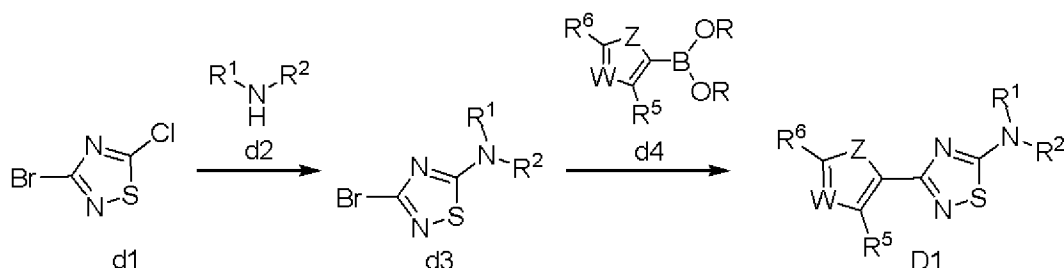
。

反応溶媒としては、アセトニトリル、トルエン、キシレン等が挙げられる。

工程 2 以降

化合物 B 4 を合成する方法と同様に、化合物 c 8 を加水分解した後に、アミド化を行うことで、化合物 C 3 を得ることができる。

[0157] [化63]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 Z および W は、上記 1 7) と同意義； R^2 は、水素原子、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記 1 7) と同意義] で表される基)

工程 1

化合物 d 1 に対して、化合物 d 2 を反応させることで、化合物 d 3 を得ることができる。

化合物 d 2 は、化合物 d 1 に対して 1 ～ 2 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～ 還流温度、好ましくは 20°C ～ 還流温度である。

反応時間は、0.1 時間 ～ 24 時間、好ましくは 1 時間 ～ 12 時間である。

。

反応溶媒としては、エタノール、イソプロパノール、水等が挙げられ単独または混合して用いることができる。

工程 2

金属触媒および塩基存在下、化合物 d 3 とボロン酸またはボロン酸エステル d 4 を反応させることにより、化合物 D 1 を得ることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（*II*）二塩化物、ビス（トリ-*tert*-ブチルホスフィン）パラジウム、ビス（ジ-*tert*-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）パラジウム（*II*）二塩化物などが挙げられ、化合物d3に対して、0.001～0.5モル当量用いることができる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム-*tert*-ブトキシド、ナトリウム-*tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素カリウム、フッ化セシウム等が挙げられ、化合物d3に対して、1～10モル当量用いることができる。

ボロン酸またはボロン酸エステルd4は、化合物d3に対して、1～10モル当量用いることができる。

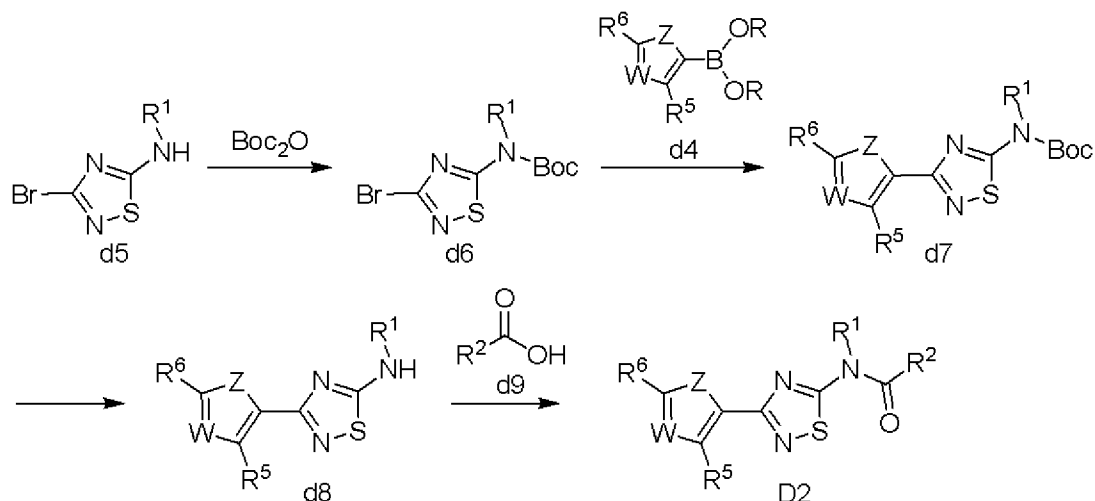
反応温度は、20℃～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度で行う。

反応時間は、0.1～48時間、好ましくは0.5時間～12時間である。

反応溶媒としては、THF、トルエン、DMF、ジオキサン、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[0158]

[化64]



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 Z および W は、上記17)と同意義)

工程 1

化合物 d 5 (化合物 d 3 の R^2 が水素原子である化合物) に、DMA P の存在下、 Boc_2O を反応させることにより、化合物 d 6 を得ることができる。

DMA P は、d 5 に対して 1 ～ 2 モル当量用いることができる。

反応温度は、 $-10^{\circ}C \sim 80^{\circ}C$ 、好ましくは $10^{\circ}C \sim 60^{\circ}C$ である。

反応時間は、0.5 時間 ～ 24 時間、好ましくは 1 ～ 12 時間である。

反応溶媒としては、THF、ジオキサン、アセトニトリル、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程 2

上記工程 2 と同様に、金属触媒および塩基存在下、化合物 d 6 とボロン酸またはボロン酸エステル d 4 を反応させることにより、化合物 d 7 を得ることができる。

工程 3

化合物 d 7 に、酸またはルイス酸を反応させることにより、 Boc 基の脱保護を行い、化合物 d 8 を得ることができる。

酸としては、塩酸－酢酸エチル、塩酸－メタノール、塩酸－ジオキサン、硫酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。ルイス酸としては、ヨウ化トリメチルシリル、 BBr_3 、 $AlCl_3$ 、 $BF_3 \cdot (Et_2O)$ 等が挙げられ

、化合物 d 7 に対して 1 ～ 100 モル当量用いることができる。

反応温度は、0℃～60℃、好ましくは 0℃～30℃である。

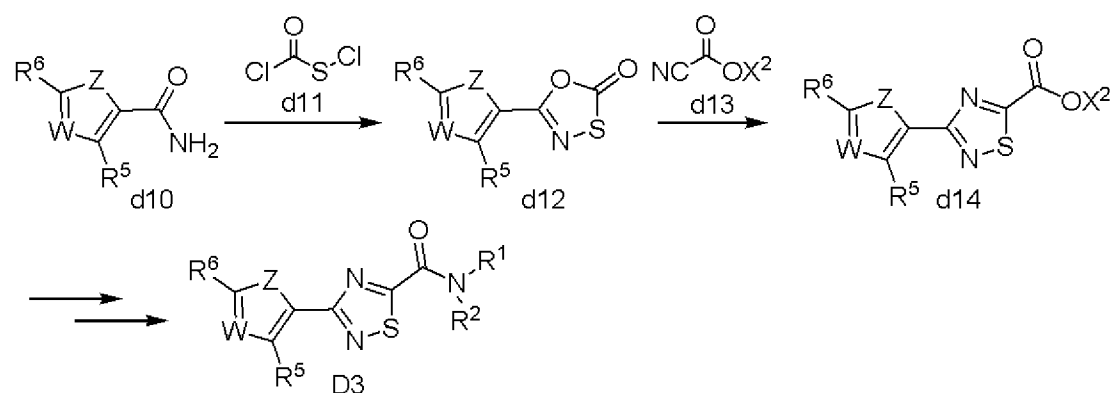
反応時間は、0.5 時間～12 時間、好ましくは 0.5 時間～6 時間である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程 4

化合物 A 2 の一般合成法の工程 3 と同様に、化合物 d 8 と化合物 d 9 を反応させることで、化合物 D 2 を得ることができる。

[0159] [化65]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、Z および W は、上記 17) と同意義； X^2 は上記と同意義； R^2 は、水素原子、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(C R^{2a} R^{2b})_n - R^{2c}$ [式中の各記号は、上記 17) と同意義] で表される基)

工程 1

化合物 d 10 に対して、化合物 d 11 を反応させることで、化合物 d 12 を得ることができる。

化合物 d 11 は、化合物 d 10 に対して 1 ～ 2 モル当量用いることができる。

反応温度は、 -20°C ～還流温度、好ましくは 0°C ～還流温度である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

。

反応溶媒としては、トルエン、キシレン等が挙げられる。

工程 2

化合物 d 1 2 を、化合物 d 1 3 と反応させることで、化合物 d 1 4 を得ることができる。

化合物 d 1 3、化合物 d 1 2 に対して 1～2 モル当量用いることができる。

。

反応温度は、 0°C ～還流温度、好ましくは 30°C ～還流温度である。

反応時間は、0.1時間～48時間、好ましくは1時間～24時間である。

。

反応溶媒としては、ジクロロエタン、トルエン、キシレン等が挙げられる。

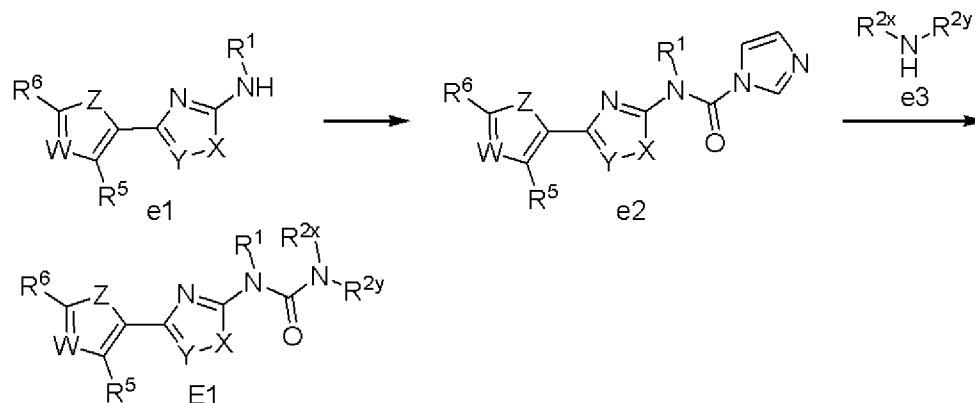
。

工程 3 以降

化合物 B 4 を合成する方法と同様に、化合物 d 1 4 を加水分解した後に、アミド化を行うことで、化合物 D 3 を得ることができる。

上記で合成できるアミン化合物 a 4、b 6、c 5 または d 8 を用いて以下の反応を行うことで、ウレア化合物 E 1、スルホンアミド化合物 E 2 が合成でき得る。

[0160] [化66]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Y 、 Z および W は、上記17)と同意義； R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または R^{2x} 、 R^{2y} 並びに R^{2x} および R^{2y} が結合する窒素原子と一緒にあって、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基)

工程 1

上記記載の一般合成法でそれぞれ合成した化合物e 1に対して、CD Iを反応させることで、化合物e 2を得ることができる。

CD Iは化合物e 1に対して1～2モル当量用いることができる。

反応温度は、20℃～100℃、好ましくは50℃～80℃である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間である。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、THF、ジオキサン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程 2

化合物e 2に対して、化合物e 3を反応させることにより、化合物E 1を得ることができる。

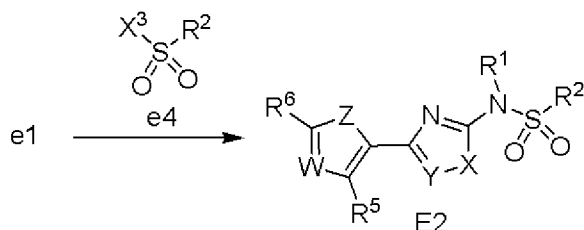
化合物e 3は、化合物e 2に対して1～5モル当量用いることができる。

反応温度は、-20℃～100℃、好ましくは0℃～80℃である。

反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間である。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、THF、ジオキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[化67]



(式中、R¹、R⁵、R⁶、X、Y、ZおよびWは、上記17)と同意義；X³は脱離基；R²は、水素原子、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(C(R^{2a})(R^{2b}))_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義]で表される基)

化合物e1に対して、化合物e4を反応させることで、化合物E2を得ることができる。

化合物e4は化合物e1に対して1～1.5モル当量用いることができ、化合物e1に対して1～5モル当量の塩基の存在下に反応を行ってもよい。

塩基としては、DIEA、トリエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。

反応温度は、0℃～150℃、好ましくは0℃～30℃である。

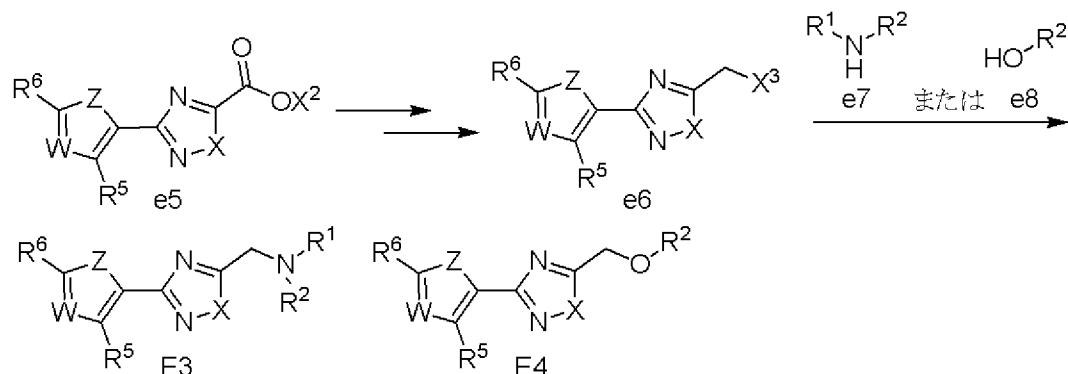
反応時間は、0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～1時間である。

反応溶媒としては、DMF、DMA、NMP、THF、ジオキサン、ジクロロメタン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

上記で合成できるエステル化合物b11、c8またはd14を用いて以下の反応を行うことで、アミノ化合物E3、エーテル化合物E4が合成でき得る。

[0162]

[化68]



(式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 X 、 Z および W は、上記17)と同意義； X^2 はカルボキシの保護基； X^3 は脱離基； R^2 は、水素原子、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中の各記号は、上記17)と同意義]で表される基)

上記、化合物A4およびA5の合成方法と同様に、化合物e5を化合物e6へと変換した後に、化合物e7またはe8と反応させることで、化合物E3およびE4を得ることができる。

上記一般合成法により、得られた式(Ⅰ)、式(ⅠⅠ)および式(ⅠⅠⅠ)で示される化合物は、公知の手段(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)によって単離精製することができる。

[0163] さらに態様において、本発明は、有効量の本発明化合物と製薬的に許容し得る担体とを組み合わせる含有してなる医薬組成物を提供する。

[0164] 本発明化合物を医薬として用いる場合、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤等、当分野において周知の製薬的に許容し得る担体を用い、常法に従って医薬組成物を製造することができる。

[0165] 本発明に係る医薬組成物を、ヒトを含む哺乳動物の治療に投与する場合、投与単位剤形は治療目的と投与経路に応じて適宜選択することができる。具体的には錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、丸剤、懸濁剤

、乳剤等の経口剤、および注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤、エアゾール剤等の非経口剤が挙げられる。これら投与単位剤形は、当分野で周知の方法により製剤化される。

[0166] 上記製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、剤形、投与経路、投与計画等によって適宜変更することができる。

[0167] 本発明に係る医薬組成物の投与方法は、製剤の剤形、患者の年齢、性別、体重、症状の程度およびその他の条件等に応じて適宜決定され、経口、皮下、経皮、直腸、鼻内、口腔等の種々の経路から選択することができる。

[0168] 本発明の医薬組成物に含有される本発明化合物の用量は、選択した投与経路、患者の年齢、性別、体重、疾患の状態、投与される本発明化合物の種類、その他の条件等に応じて適宜選択されるが、成人に経口投与する場合、通常0.05～1000mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～100mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これら本発明の医薬組成物は1日に1回または複数回に分けて投与することができる。

[0169] 以下に実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、本参考例および本実施例において、NMRデータを示す場合は、測定した全てのピークを記載していない場合が存在する。なお、本明細書中、各略号は以下に示す意味を有する。

Me：メチル

Et：エチル

n-：ノルマル

t-Bu：tert-ブチル

i-Pr：イソプロピル

CF₃：トリフルオロメチル

Ph：フェニル

Bn：ベンジル

A c : アセチル

M s : メタンスルホニル

T s : パラトルエンスルホニル

B o c : tert-ブトキシカルボニル

D M S O : ジメチルスルホキシド

D M A : N, N-ジメチルアセトアミド

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

T H F : テトラヒドロフラン

N M P : N-メチルピロリドン

C D I : 1-1'-カルボニルジイミダゾール

D I E A : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

P y : ピリジン

E t ₃ N : トリエチルアミン

T F A : トリフルオロ酢酸

E D C I : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

E D C : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

H A T U : 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタナミニウム

P d ₂ (d b a) ₃ : トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

M s C l : メタンスルホニルクロリド

T s C l : パラトルエンスルホニルクロリド

H P L C : 高速液体クロマトグラフィー

T L C : 薄層クロマトグラフィー

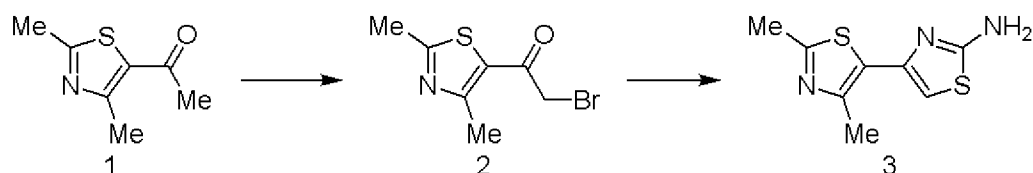
R a c : ラセミ

なお、構造式中の「くさび形」および「破線」は立体配置を示す。構造式に「R a c」と付されている化合物は、相対立体配置が特定されたラセミ体化合物であり、「A b s」と付されている化合物は、絶対立体配置を持つ化

合物である。

参考例 1

[0170] [化69]



工程 1

2, 4-ジメチル-5-アセチルチアゾール (1.50 g、9.66 mmol) のクロロホルム (15 mL) 溶液に、ピリジニウムトリブロミド (4.64 g、14.5 mmol) を加え、1.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 2 (1.29 g、収率 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73 (s, 6H), 4.21 (s, 2H).

工程 2

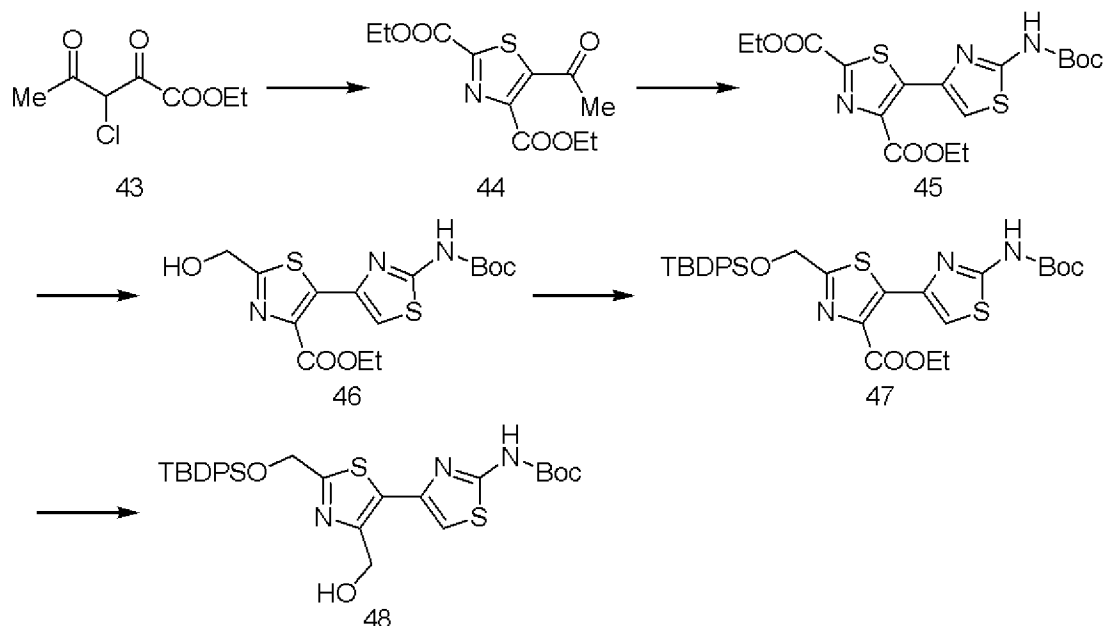
化合物 2 (1.29 g、5.51 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、チオウレア (0.46 g、6.06 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を放冷後、減圧留去した。得られた残渣に水および酢酸エチルを加え、有機層と水層に分配した。得られた水層に炭酸カリウムを加えて pH 8-9 とし、析出した固体を濾取し、得られた固体を水で洗浄後、乾燥して化合物 3 (0.84 g、収率 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.45 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.15 (s, 2H).

参考例 2

[0171]

[化70]



工程 1

化合物 43 (7.74 g、40.2 mmol) およびエチル 2-アミノチオキサメート (5.1 g、38.3 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液を、80℃にて10分間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して化合物 44 (4.27 g、収率 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.67 (3H, s), 4.47 (4H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.51 (4H, q, $J = 7.1$ Hz).

工程 2

化合物 44 (4.69 g、17.3 mmol) のクロロホルム (47 mL) 溶液に、ピリジニウムトリブロミド (7.99 g、22.5 mmol、純度 90%) を加え、室温にて80分間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣にエタノール (47 mL) を加え溶解させた。得られた溶液に N-Boc チオウレア (3.35 g、19.0 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢

酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して化合物45（3.56 g、収率48%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.54 (9H, s), 4.44–4.52 (4H, m), 8.11 (1H, br s), 8.42 (1H, s).

工程3

化合物45（1 g、2.34 mmol）のエタノール（10 mL）溶液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム（177 mg、4.68 mmol）を加え、室温まで昇温し1時間攪拌した。反応液に2.0 mmol/L塩酸水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去し、化合物46の粗生成物（818 mg）を得た。

工程4

化合物46（818 mg、2.12 mmol）のDMF（8 mL）溶液に、イミダゾール（217 mg、3.18 mmol）およびtert-ブチルジフェニルクロロシラン（875 mg、3.18 mmol）を加え、窒素雰囲気下室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して化合物47（983 mg、2工程収率74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 1.39 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.56 (9H, s), 4.42 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.95 (2H, s), 7.38–7.45 (6H, m), 7.69 (4H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.24 (1H, s).

工程5

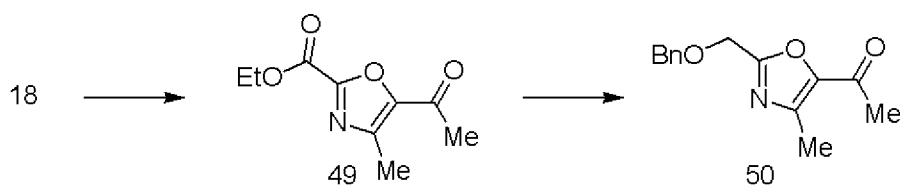
化合物47（983 mg、1.58 mmol）のTHF（10 mL）–メタノール（0.128 mL、3.15 mmol）溶液に、氷冷下、水素化ホ

ウ素リチウム (240 mg、11.0 mmol) を加え、室温まで昇温し、21.5 時間攪拌した。反応液に塩酸および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去し、化合物 48 の粗生成物 (831 mg) を得た。

LC/MS (メソッド1) RT = 3.11, $[M+H]^+ = 582$.

参考例 3

[0172] [化71]

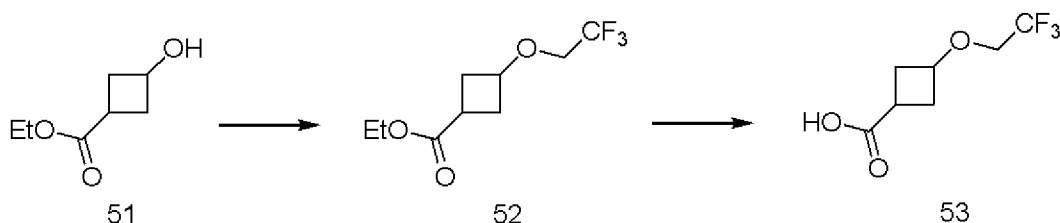


実施例 12 の工程 1 と同様に、化合物 18 およびエチルオキサメートを反応させ、化合物 49 を得た。さらに得られた化合物 49 を参考例 2 と同様に、還元した後に、水酸基を保護することで、化合物 50 を得た。

LC/MS (メソッド9) RT = 1.77, $[M+H]^+ = 246$.

参考例 4

[0173] [化72]



工程 1

水素化ナトリウム (1.28 g、32 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、0℃で10分間攪拌した。反応溶液に化合物 51 (3.85 g、26.7 mmol) を加え、さらに0℃で10分間攪拌した。得られた反応液に、2,2,2-トリフルオロエチルー4-メチルベンゼンスホネート (7.47 g、29.4 mmol) を加え室温で16時間攪拌した。反応溶液に

、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して化合物 5 2（2.55 g、収率 42%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 8.7$ Hz), 2.06–2.07 (1H, m), 2.29–2.32 (1H, m), 2.52–2.56 (2H, m), 2.99–3.06 (1H, m), 3.75 (1H, q, $J = 8.7$ Hz), 4.14–4.16 (2H, m), 4.29–4.36 (1H, m).

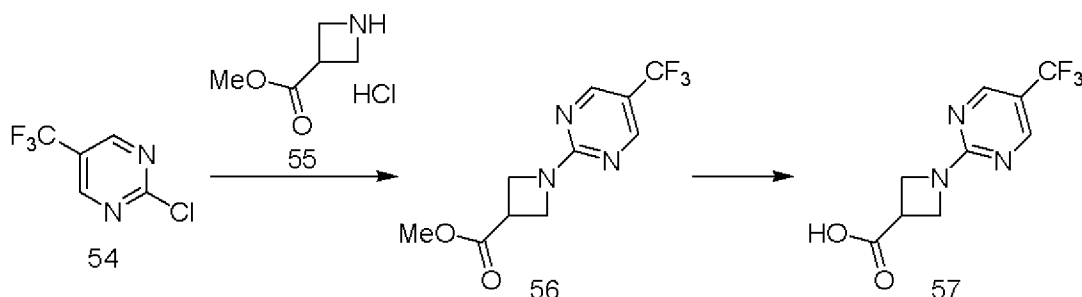
工程 2

化合物 5 2（7.5 g、28 mmol）の THF（20 mL）溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（2 mol/L、16 mL）を室温に加え、22 時間攪拌した。反応液に塩酸（2 mol/L）と食塩を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して化合物 5 3（1.25 g、収率 56%、シーストランス 1 : 1 混合物）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28–2.40 (4H, m), 2.57–2.60 (4H, m), 2.63–2.73 (1H, m), 3.04–3.11 (1H, m), 3.74–3.78 (4H, m), 4.01–4.08 (1H, m), 4.31–4.38 (1H, m).

参考例 5

[0174] [化73]



工程 1

化合物 5 4（400 mg、2.19 mmol）の 1、4-ジオキサン（8 mL）溶液に、化合物 5 5（399 mg、2.63 mmol）、4、5-ビ

ス（ジフェニルホスフィノ）-9、9-ジメチルキサンテン（254 mg、0.438 mmol）および炭酸セシウム（2499 mg、7.67 mmol）を加えた後、窒素雰囲気下脱気を行った。反応液にビスベンジリデンアセトンパラジウム（0）（126 mg、0.219 mmol）を加え、窒素雰囲気下、80℃にて3時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製して化合物56（424 mg、収率71%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.55-3.63 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.35-4.43 (4H, m), 8.48 (2H, s).

工程 2

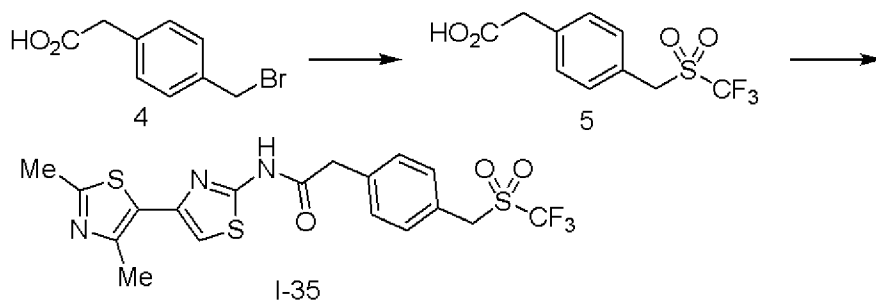
化合物56（420 mg、1.608 mmol）のTHF（4.2 mL）溶液に、2.0 mmol/L水酸化ナトリウム水溶液（2.4 mL、4.82 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に、2.0 mmol/L塩酸水溶液（2.4 mL）を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去し、化合物57の粗生成物（380 mg）を得た。

LC/MS（メソッド1）RT = 1.28, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248$.

実施例 1

[0175] 化合物 I-35 の合成

[0176] [化74]



工程 1

化合物4 (525 mg、2.29 mmol)、トリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウム (1.07 g、6.88 mmol) およびヨウ化カリウム (76.0 mg、0.458 mmol) のDMF (5 mL) 溶液を、120 °Cで15分間撹拌した。反応液に水-2 mol/L塩酸を加え、析出した固体を濾取した。得られた固体を水で洗浄後、乾燥して化合物5 (580 mg、収率90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.70 (2H, s), 4.46 (2H, s), 7.34-7.43 (4H, m).

工程2

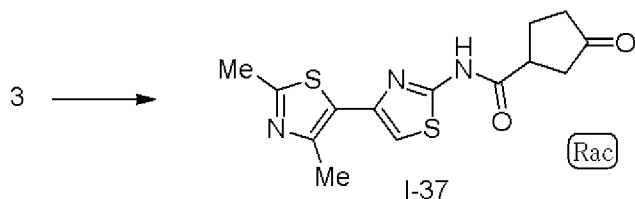
化合物3 (112 mg、0.531 mmol)、化合物5 (100 mg、0.354 mmol) およびHATU (202 mg、0.531 mmol) のDMA (2 mL) 溶液に、Et₃N (0.074 mL、0.531 mmol) を加え、室温で17.5時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。さらに得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、濾取することにより、化合物1-35 (18.7 mg、収率11%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.55 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.49 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.85 (1H, s).

実施例 2

[0177] 化合物1-37の合成

[0178] [化75]



3-オキシシクロペンタンカルボン酸 (2.00 g、15.6 mmol)

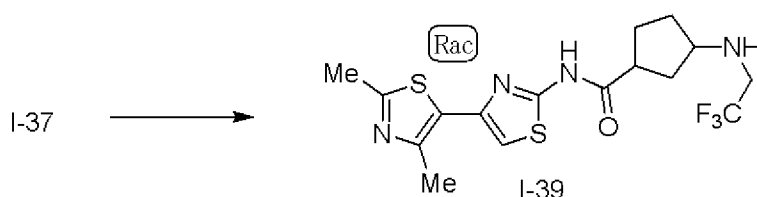
、化合物 3 (3.63 g、17.2 mmol) および HATU (8.90 g、23.4 mmol) の DMA (20 mL) 懸濁液に、Et₃N (3.25 mL、23.4 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、THF-酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。さらに得られた残渣をジクロロメタンに懸濁させた後、固体を濾取した。濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた後、濾取することにより 1-37 (1.82 g、収率 36%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.17-2.39 (3H, m), 2.39-2.71 (3H, m), 2.58 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.00-3.14 (1H, m), 6.95 (1H, s), 9.36 (1H, s).

実施例 3

[0179] 化合物 1-39 の合成

[0180] [化76]



化合物 1-37 (150 mg、0.467 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (44 mL、0.560 mmol)、酢酸 (0.032 mL、0.560 mmol) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (198 mg、0.933 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、1-39

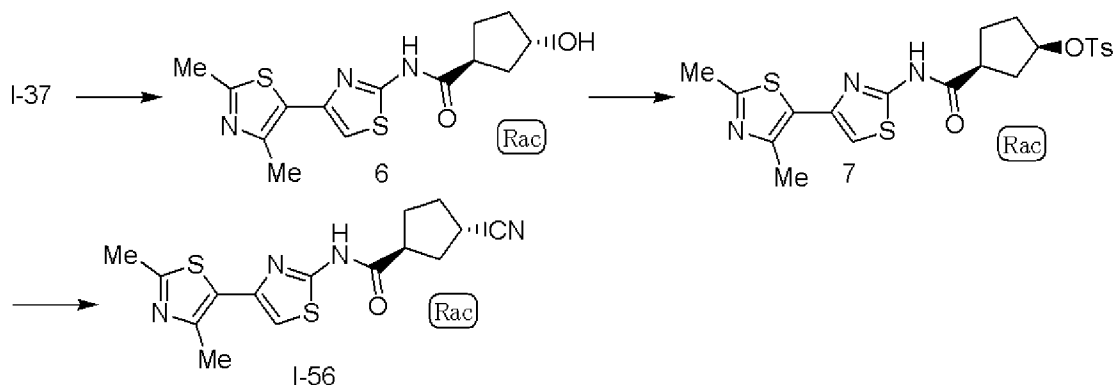
(149 mg、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50–2.36 (7H, m), 2.62 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.00–3.54 (3.25H, m), 3.57–3.69 (0.75H, m), 6.92 (0.75H, s), 6.95 (0.25H, s), 8.91 (0.25H, s), 11.32 (0.75H, s).

実施例 4

[0181] I-56の合成

[0182] [化77]



工程 1

化合物 I-37 (1.20 g、3.73 mmol) のメタノール (12 mL)–THF (6 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (212 mg、5.60 mmol) を氷零下に加え、同温で90分間攪拌した。反応液に2 mol/L塩酸を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル–メタノール) により精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた後、濾取することにより化合物 6 (784 mg、収率65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.49–2.03 (5H, m), 2.04–2.19 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.83–3.00 (1H, m), 4.05–4.18 (1H, m), 4.68 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.26 (1H, s), 12.20 (1H, s).

工程 2

化合物 6 (745 mg、2.30 mmol) の Py (7.5 mL) 溶液に、TsCl (659 mg、3.46 mmol) を 0℃ で加え、室温で 19.5 時間撹拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸を加え、反応液の pH を約 4 とした後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。得られた固体をジエチルエーテル-酢酸エチルに懸濁させた後、濾取することにより化合物 7 (602 mg、収率 55%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.74-2.15 (4H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.72-2.85 (1H, m), 4.99-5.08 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.10 (1H, s).

工程 3

化合物 7 (300 mg、0.628 mmol) の DMSO (3 mL) 溶液に、シアン化ナトリウム (46.2 mg、0.942 mmol) および 15-クラウン-5-エーテル (208 mg、0.942 mmol) を加え、100℃ で 30 分間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、1-56 (25.1 mg、収率 12%) を得た。

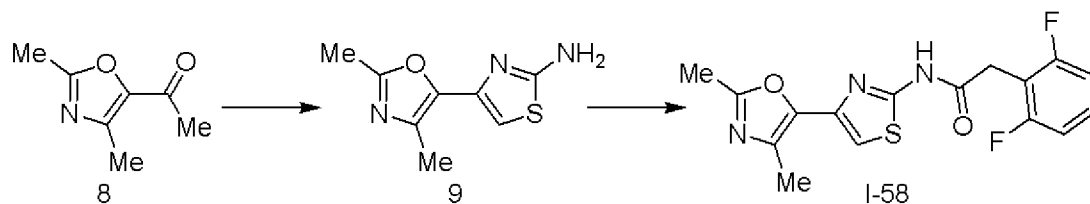
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.78-2.15 (4H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.30-2.44 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.80-2.94 (1H, m), 2.98-3.12 (1H, m), 6.95 (1H, s), 10.16 (1H, s).

実施例 5

[0183] 化合物 1-58 の合成

[0184]

[化78]



工程 1

化合物 8 (500 mg、3.59 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、ピリジニウムブロミドペルブロミド (純度 90%) (1.66 g、4.67 mmol) を、氷零下で加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧留去した後、得られた残渣をエタノール (10 mL) に溶解させた。反応液にチオウレア (301 mg、3.95 mmol) を加えて、室温で 2 時間撹拌した。得られた反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。得られた油状物をジイソプロピルエーテルで固化させた後、濾取することにより、化合物 9 (388 mg、収率 55%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39 (3H, s), 2.46 (3H, s), 5.00 (2H, brs), 6.58 (1H, s).

工程 2

2-(2,6-ジフルオロフェニル)酢酸 (50.0 mg、0.290 mmol)、化合物 9 (62.4 g、0.320 mmol) および Et_3N (0.060 mL、0.436 mmol) の DMA (1 mL) 溶液に、HATU (166 mg、0.436 mmol) を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた後、濾取することにより、化合物 1-58 (21.0 mg、収

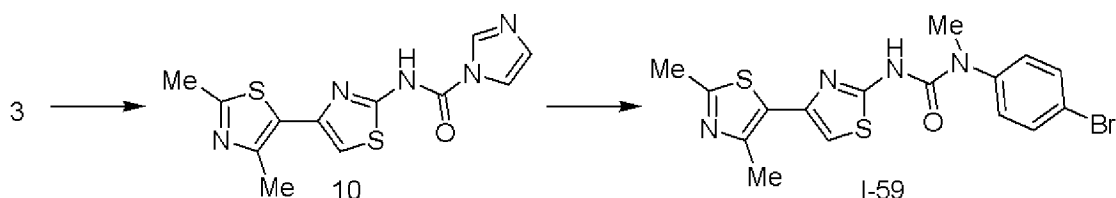
率 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.38 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.91 (2H, s), 7.05–7.17 (2H, m), 7.26 (1H, s), 7.34–7.47 (1H, m), 12.61 (1H, s).

実施例 6

[0185] 化合物 I-59 の合成

[0186] [化79]



工程 1

化合物 3 (229 mg、1.08 mmol) の THF (6 mL) – DMF (2 mL) 溶液に、CDI (211 mg、1.30 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を 80℃ で 50 分間撹拌した後、室温で終夜静置した。さらに反応液を 80℃ で 3 時間撹拌した後、室温まで冷却した。析出した固体を濾取し、得られた固体を THF で洗浄することにより、化合物 10 (120 mg) を粗生成物として得た。

工程 2

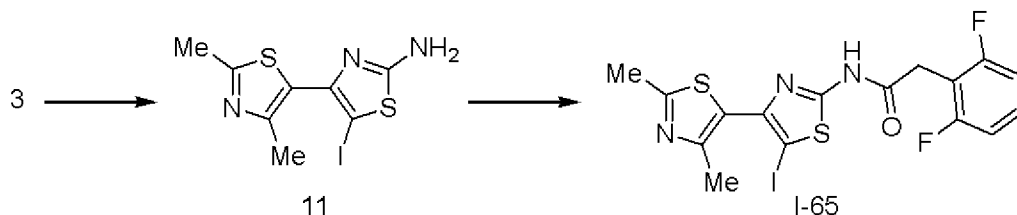
化合物 10 の粗生成物 (40 mg) の DMF (1 mL) 懸濁液に、4-ブロモ-N-メチルアニリン (29.2 mg、0.157 mmol) を加え、室温で 4.5 時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル) により精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、濾取することにより、化合物 I-59 (19.0 mg、収率 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.37 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.18–7.24 (2H, m), 7.61–7.68 (2H, m), 7.77 (1H, brs).

実施例 7

[0187] 化合物 I-65 の合成

[0188] [化80]



工程 1

化合物 3 (14.1 g、66.7 mmol) のジクロロメタン (140 mL) - 酢酸 (70 mL) 溶液に、一塩化ヨウ素 (12 g、73.3 mmol) を 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷 - 0.5 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル - 酢酸エチル) により精製して、化合物 11 (12.5 g、収率 32%) を得た。

LC/MS (メソッド 6) RT = 1.30, [M+H]⁺ = 338

工程 2

化合物 11 (3.5 g、10.4 mmol) および 2-(2,6-ジフルオロフェニル)酢酸 (1.97 g、11.4 mmol) の Py (40 mL) 溶液に、EDCI (3.96 g、20.8 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン - 酢酸エチル) により精製して、化合物 I-65 (3.10 g、収率 61%) を得た。

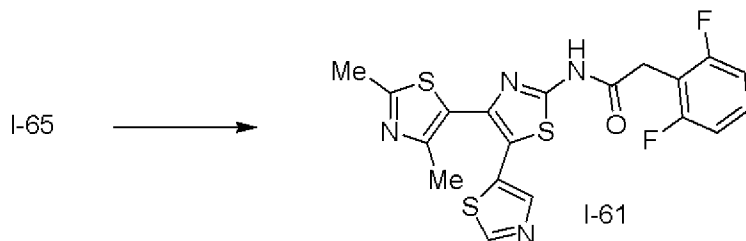
¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.91 (2H, s), 7.10-7.15 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 12.87 (1H, s).

実施例 8

[0189] 化合物 I-61 の合成

[0190]

[化81]



5 - (4、4、5、5、テトラメチルー1、3、2、ジオキサボロラン-2-イル) - 1、3-チアゾール (51.5 mg、0.244 mmol)、化合物 I-65 (30 mg、0.061 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.60 mg、0.006 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン (2.60 mg、0.009 mmol) および炭酸セシウム (43.8 mg、0.134 mmol) の1、4-ジオキサン (1 mL) 混合液を、マイクロウェーブ反応装置にて120℃で30分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール (9 : 1) で抽出した。有機層を減圧留去して、得られた残渣にDMSOを加えた。析出している固体を濾取し、得られた濾液を逆相分取HPLC (10 mM炭酸アンモニウム水溶液-アセトニトリル) により精製することにより、化合物 I-61 (17.9 mg、収率65%) を得た。

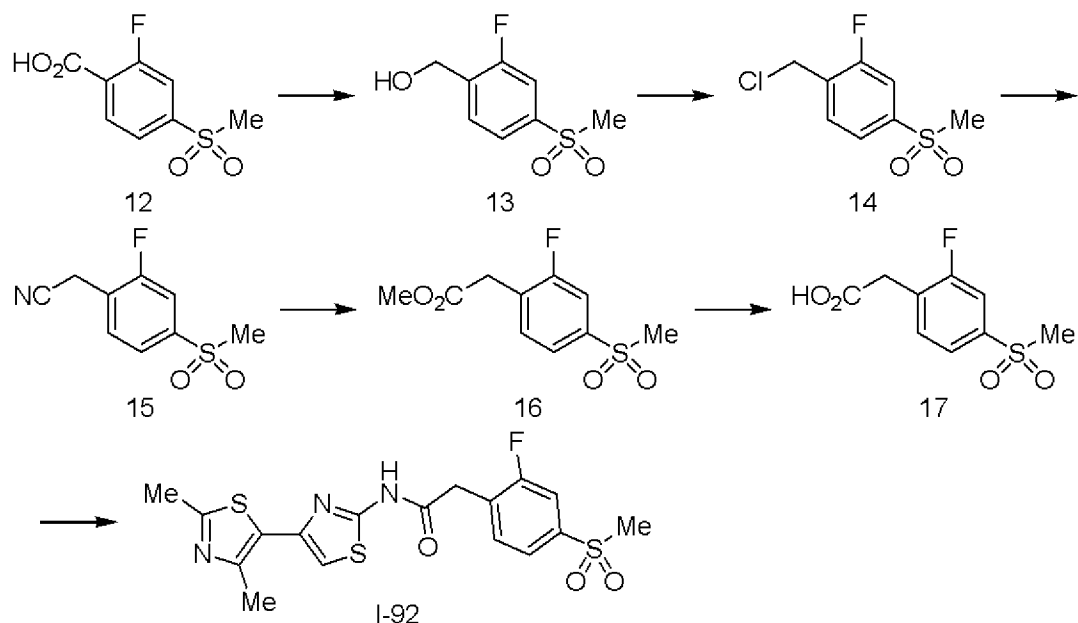
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.66 (3H, s), 3.92 (2H, s), 7.09-7.18 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.38-7.47 (1H, m), 9.15 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 12.72 (1H, brs).

実施例 9

[0191] 化合物 I-92 の合成

[0192]

[化82]



工程 1

窒素雰囲気下、化合物 12 (3.50 g、16.0 mmol) の THF (27 mL) 溶液に、クロロギ酸イソブチル (2.32 mL、17.6 mmol) および Et_3N (2.45 mL、17.6 mmol) を氷零下加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に析出している固体を濾取し、得られた固体を THF で洗浄した。得られた濾液を、水素化ホウ素ナトリウム (1.82 g、48.1 mmol) の水 (20 mL) - THF (20 mL) 溶液に 0℃ で加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルにより固化した後、濾取することにより、化合物 13 (2.75 g、収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.06 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.59 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.71 (2H, s).

工程 2

窒素雰囲気下、化合物 13 (2.70 g、13.2 mmol) のジクロロメタン (27 mL) 溶液に、 Et_3N (2.20 mL、15.9 mmol) お

よびM s C l (1 . 2 4 m L 、 1 5 . 9 m m o l) を 0 ° C で 加 え 、 室 温 ま で 昇 温 し な が ら 2 8 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 液 に 水 を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 飽 和 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 、 水 お よ び 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 溶 媒 を 減 圧 留 去 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (ヘ キ サ ン - 酢 酸 エ チ ル) に よ り 精 製 し た 。 得 ら れ た 固 体 を ヘ キ サ ン に 懸 濁 さ せ た 後 、 濾 取 す る こ と に よ り 、 化 合 物 1 4 (2 . 2 7 g 、 収 率 7 7 %) を 得 た 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.08 (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.69 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

工程 3

化 合 物 1 4 (1 . 7 0 g 、 7 . 6 3 m m o l) の DMF (1 7 m L) 溶 液 に 、 シ ア ン 化 ナ ト リ ウ ム (5 6 1 m g 、 0 . 2 0 2 m m o l) を 加 え 、 室 温 で 1 5 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 さ ら に 反 応 液 に ヨ ウ 化 ナ ト リ ウ ム (1 1 4 m g 、 0 . 7 6 3 m m o l) を 加 え 、 室 温 で 2 . 5 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 液 に 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 水 お よ び 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 溶 媒 を 減 圧 留 去 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を シ リ カ ゲ ル カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (ヘ キ サ ン - 酢 酸 エ チ ル) に よ り 精 製 し た 。 得 ら れ た 固 体 を ヘ キ サ ン に 懸 濁 さ せ た 後 、 濾 取 す る こ と に よ り 、 化 合 物 1 5 (2 5 6 . 1 m g 、 収 率 1 6 %) を 得 た 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.08 (3H, s), 3.87 (2H, s), 7.67–7.76 (2H, m), 7.77–7.85 (1H, m).

工程 4

化 合 物 1 5 (1 5 0 m g 、 0 . 6 7 0 m m o l) の メ タ ノ ール (4 . 5 m L) 懸 濁 液 に 、 塩 化 ア セ チ ル (0 . 7 5 3 m L 、 1 0 . 6 m m o l) を 加 え 、 室 温 で 4 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 液 に 飽 和 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 有 機 層 を 飽 和 食 塩 水 で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 マ グ ネ シ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 溶 媒 を 減 圧 留 去 す る こ と に よ り 、 化 合 物 1 6 (1 6 8 . 3 m g 、 収 率 9 7 %) を 得 た 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.07 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.77 (2H, s), 7.50 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.63–7.74 (2H, m).

工程 5

化合物 16 (165 mg、0.670 mmol) の THF (3 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.402 mL、0.804 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた固体をヘキサンに懸濁させた後、濾取することにより、化合物 17 (139.3 mg、収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 3.09 (3H, s), 3.74 (2H, s), 7.55 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

工程 6

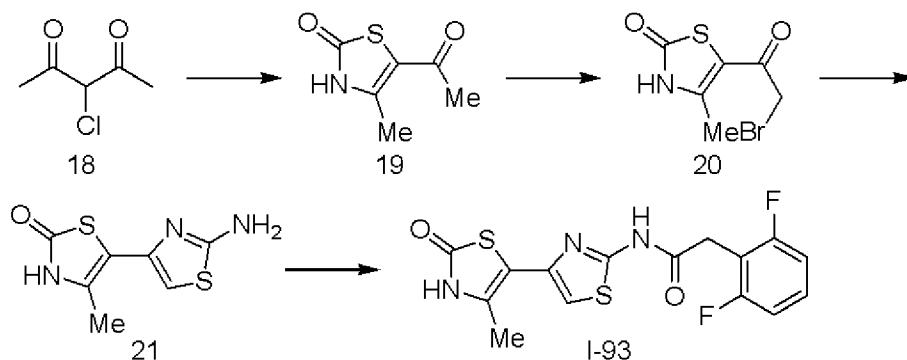
化合物 17 (39 mg、0.168 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、Py (0.016 mL、0.202 mmol)、HATU (77 mg、0.202 mmol) および化合物 3 (39 mg、0.185 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。さらに反応液に Py (0.016 mL、0.202 mmol) および HATU (77 mg、0.202 mmol) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出した固体を濾取し、得られた固体を水およびジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン–酢酸エチル) により精製した。得られた固体をヘキサン–酢酸エチルに懸濁させた後、濾取することにより、1-92 (10.1 mg、収率 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.59 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.68–7.81 (2H, m), 9.11 (1H, s).

実施例 10

[0193] 化合物 I-93 の合成

[0194] [化83]



工程 1

チオシアンサンカリウム (5.67 g、58.0 mmol) とアセトン (45 mL) の混合物に、化合物 18 (7.77 g、58.0 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧留去した後、残渣をエタノール (30 mL) に溶解させた。得られた反応混合液に濃塩酸 (15 mL) を加え、終夜加熱還流した。析出した固体を濾取し、得られた固体を水洗後、乾燥させ化合物 19 (4.30 g、収率 47%) を得た。

工程 2

化合物 19 (0.500 g、3.16 mmol) の酢酸 (5 mL) 溶液に、氷零下臭素 (0.51 g、3.16 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することにより、化合物 20 の粗生成物 (0.500 g) を得た。

工程 3

化合物 20 の粗生成物 (0.500 g) のエタノール (10 mL) 溶液に、チオウレア (0.160 g、2.10 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を減圧留去し、得られた固体に水を加えて濾過し、濾取した固体を乾燥させ、化合物 21 (0.400 g、収率 89%) を得た。

工程 4

化合物 21 (390 mg、1.83 mmol) および 2- (2, 6-ジフ

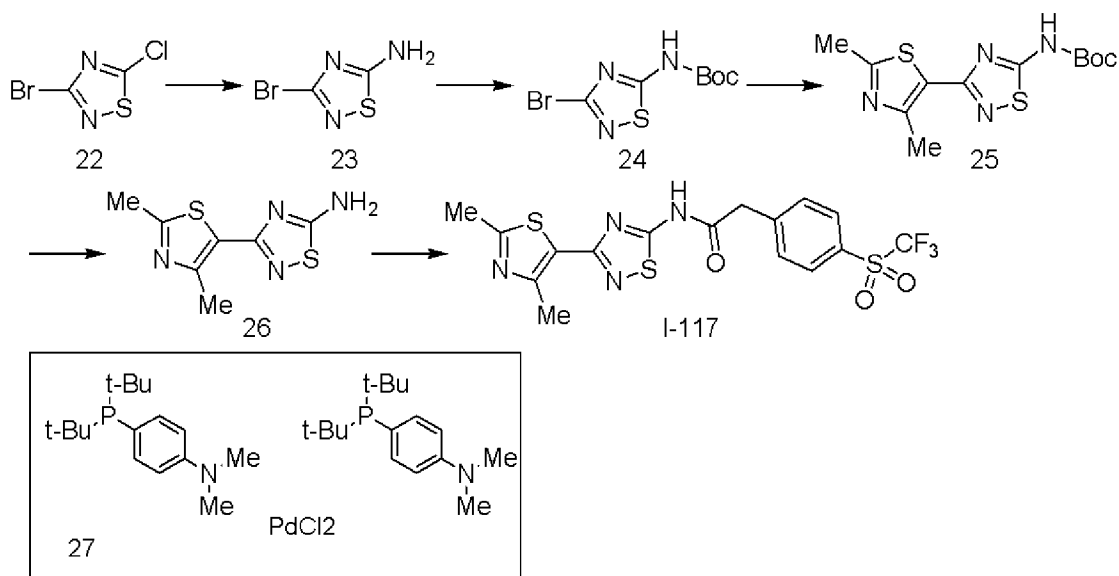
ルオロフェニル) 酢酸 (315 mg、1.83 mmol) の Py (15 mL) 溶液に、EDCI (703 mg、3.66 mmol) を加え、60℃で一晩撹拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用 TLC (石油エーテル–酢酸エチル) により精製して、化合物 I-93 (35.0 mg、収率 5.20%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.29 (3H, s), 3.91 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.11–7.16 (2H, m), 7.40–7.46 (1H, m), 11.31 (1H, s), 12.66 (1H, s).

実施例 11

[0195] 化合物 I-117 の合成

[0196] [化84]



工程 1

化合物 22 (5.00 g、25.1 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、28% (w/w) アンモニア水溶液 (3.39 mL、50.1 mmol) を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。析出した固体を濾取し、得られた固体を水洗後、乾燥させることにより、化合物 23 (3.08 g、収率 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.38 (2H, s).

工程 2

化合物 23 (12.0 g、66.7 mmol) の THF (240 mL) 溶液に、N、N-ジメチル-4-アミノピリジン (0.407 g、3.33 mmol)、二炭酸ジ-tert-ブチル (18.6 mL、80.0 mmol) を加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣にジクロロメタン-メタノールを加えた。溶液中の不溶物を濾過し、濾液を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。得られた油状物にメタノール-水を加えて固化し、析出した固体を濾取することにより、化合物 24 (15.8 g、収率 84%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (9H, s), 9.10 (1H, s).

工程 3

化合物 24 (3.1 g、11.1 mmol)、2、4-ジメチル-5-(4、4、5、5-テトラメチル-1、3、2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール (3.97 g、16.6 mmol)、フッ化セシウム (3.36 g、22.1 mmol) および Pd 触媒 27 (0.392 g、0.553 mmol) の混合物に、1、4-ジオキサン (30 mL) および水 (3 mL) を加え、窒素雰囲気下、80℃で3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製して、化合物 25 の粗生成物 (3.85 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s), 2.68 (3H, s), 2.77 (3H, s), 8.84 (1H, brs).

工程 4

化合物 25 の粗生成物 (3.85 g) に TFA (15.0 mL、195 mmol) を加え、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を減圧留去した後

、得られた残渣に2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、反応液を塩基性にした。得られた反応混合液にジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をエーテルおよび水で洗浄し、乾燥させて化合物26 (1.78 g、収率76%、2段階)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.59 (3H, s), 2.65 (3H, s), 8.08 (2H, s).

工程5

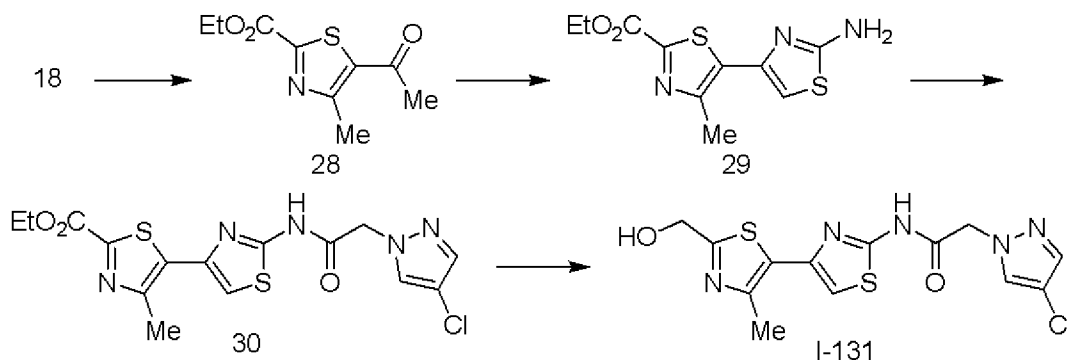
窒素雰囲気下、2-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル)酢酸(1.06 g、3.96 mmol)のTHF(10 mL)溶液に、塩化オキサリル(0.375 mL、4.29 mmol)およびDMF(0.026 mL、0.330 mmol)を加え、室温で15分間攪拌した(以下、反応液Aとする)。窒素雰囲気下、化合物26(700 mg、3.30 mmol)のTHF(14 mL)溶液に、Py(0.800 mL、9.89 mmol)を室温で加えた後、反応液Aを氷零下加え、同温にて30分間攪拌した。室温で1.5時間攪拌した後、反応液を減圧留去した。得られた残渣に2-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル)酢酸(1.06 g、3.96 mmol)、HATU(1.50 g、3.96 mmol)、Py(0.64 mL、7.91 mmol)を加え、80℃で2時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた後、濾取した(以下、固体1とする)。濾液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)により精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させた後、濾取した(以下、固体2とする)。固体1および固体2をメタノール-THFに溶解し、溶媒を減圧留去した。得られた油状物にジイソプロピルエーテルを加えて、固化させた後、析出した固体を濾取することにより、化合物1-117(1.20 g、収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.64 (3H, s), 2.72 (3H, s), 4.18 (2H, s), 7.81 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 13.45 (1H, s).

実施例 12

[0197] 化合物 I-131 の合成

[0198] [化85]



工程 1

化合物 18 (10 g、74.3 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に、エチルチオオキサメート (9.9 g、74.3 mmol) を加え、80℃で2時間30分撹拌した。反応混合溶液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、化合物 28 の粗生成物 (11.3 g、収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H).

工程 2

化合物 28 の粗生成物 (11.3 g、53.0 mmol) のクロロホルム (70 mL) 溶液に、ピリジニウムトリブロミド (18.6 g、58.3 mmol) を氷零下加え、室温下、5時間撹拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣にメタノール (70 mL) を加え溶解させた。得られた反応液にチオウレア (6.1 g、79 mmol) を加え、室温下2時間撹拌した。反応液を減圧留去し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、

溶媒を減圧留去し、化合物 29 の粗生成物 (12.8 g、収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.31 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.33 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).

工程 3

窒素雰囲気下、2-(4-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸 (1.94 g、12.1 mmol) の THF (15 mL) 溶液に、塩化オキサリル (1.06 mL、12.1 mmol)、DMF (20 μL) を加え、室温下 1 時間攪拌した。得られた溶液を、化合物 28 の粗生成物 (3.1 g、11.5 mmol) および Py (2.8 mL、34.5 mmol) の DMF (15 mL) 混合溶液へ適下した。室温下 1 時間攪拌後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (160 mL) に加えた。得られた固体を濾取し、得られた固体を水およびヘキサンで洗浄し、乾燥させ、化合物 30 の粗生成物 (3.63 g、収率 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.33 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.36 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 12.80 (s, 1H).

工程 4

化合物 30 の粗生成物 (2 g、4.86 mmol) の 2-プロパノール (25 mL) 溶液に、室温下、ナトリウムボロハイドライド (367 mg、9.71 mmol) を加えた。反応液を 50°C で 7 時間攪拌し、氷零下へ冷却した後、2 mol/L 塩酸水溶液 (6 mL) を加え、10 分間攪拌した。得られた溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物 1-131 (850 mg、収率 47%) を得た。

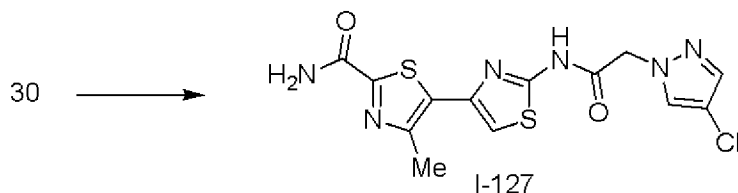
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.53 (s, 3H), 4.67 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.02 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)

, 12.71 (brs, 1H).

実施例 13

[0199] 化合物 I - 127 の合成

[0200] [化86]



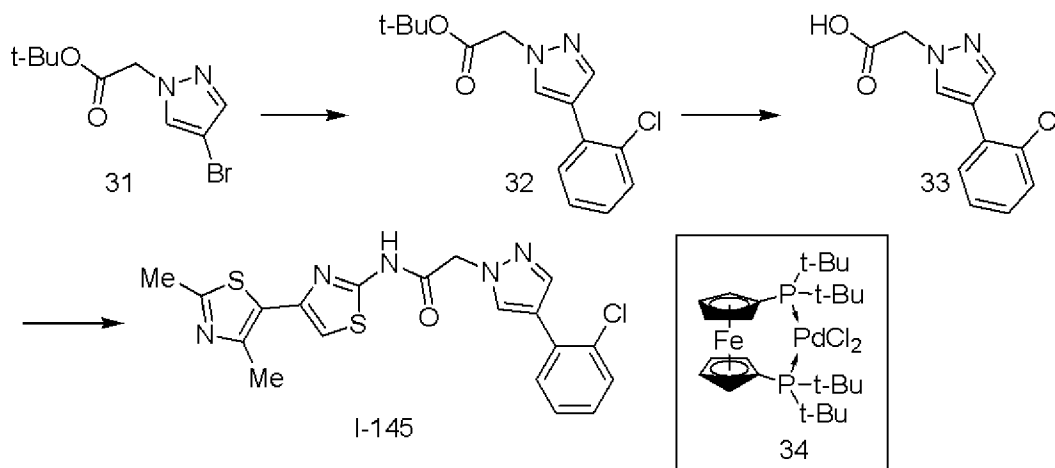
化合物 30 (0.940 g、2.28 mmol) に 2 mol/L アンモニアのメタノール溶液 (40.0 mL、80.0 mmol) を加え、室温で 14 時間撹拌した。反応液に 2 mol/L 塩酸 (80 mL) を加え、析出した固体を濾取し、得られた固体を水で洗浄した。得られた固体をジクロロメタン-THF に懸濁させた後、濾取した。さらに得られた固体をメタノールに懸濁させ、濾取することにより、I-127 (434 mg、収率 50%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.63 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.09 (1H, s), 12.80 (1H, s).

実施例 14

[0201] 化合物 I - 145 の合成

[0202] [化87]



工程 1

化合物 3 1 (70 mg、0.268 mmol)、オルトクロロフェニルボロン酸 (46 mg、0.295 mmol) および Pd 触媒 3 4 (8.5 mg、0.013 mmol) に THF (700 μ L) および 2 mol/L 炭酸カリウム水溶液 (402 μ L) を加え、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ反応装置で 110°C、30 分加熱攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルパッド (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物 3 2 の粗生成物を得た。

LC/MS (メソッド 5) RT = 2.29, [M+H]⁺ = 293.2

工程 2

化合物 3 2 の粗生成物のジクロロメタン (400 μ L) 溶液に、TFA (300 μ L) を加え、室温下、16 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、トルエンを加え、さらに溶媒を減圧留去することにより、化合物 3 3 の粗生成物を得た。

LC/MS (メソッド 5) RT = 1.48, [M+H]⁺ = 237.1

工程 3

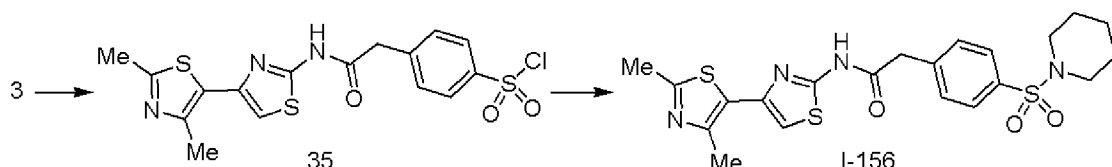
化合物 3 3 の粗生成物、化合物 3 (54 mg、0.255 mmol) および EDC (51 mg、0.268 mmol) の DMF (600 μ L) 溶液を、室温下 6 時間攪拌した。さらに化合物 3 (51 mg、0.268 mmol) を加え、室温下 12 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、化合物 1-145 (37 mg、収率 32%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.58 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.26 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.1Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).

実施例 15

[0203] 化合物 I-156 の合成

[0204] [化88]



工程 1

2- (4- (クロロスルホニル) フェニル) 酢酸 (2.50 g、10.7 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、塩化オキザリル (0.994 mL、11.4 mmol) および DMF (0.055 mL、0.710 mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。さらに反応液に塩化オキザリル (0.497 mL、5.68 mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を THF (30 mL) に溶解した。窒素雰囲気下、得られた混合溶液に化合物 3 (1.5 g、7.10 mmol) および Et_3N (2.95 mL、21.3 mmol) の THF (45 mL) 溶液を氷零下で加え、同温にて 10 分間撹拌した。氷零下反応液に、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) により精製し、化合物 35 (1.20 g、収率 40%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.49–7.55 (2H, m), 7.97–8.07 (2H, m), 9.68 (1H, s).

工程 2

化合物 35 (100 mg、0.234 mmol) および Et_3N (0.039 mL、0.280 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、ピペリジン (0.028 mL、3.33 mmol) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え撹拌し、有機層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、I

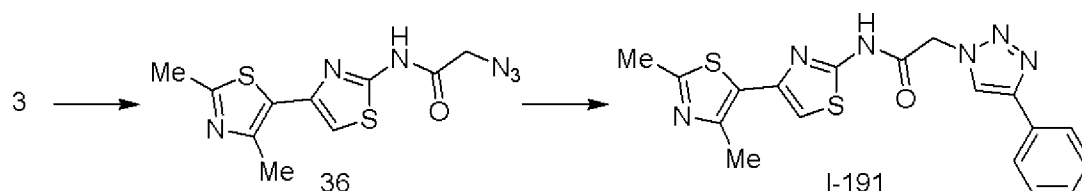
－156（80.3mg、収率72％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.28–1.42 (2H, m), 1.47–1.61 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.80–2.94 (4H, m), 3.93 (2H, s), 7.29 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 12.64 (1H, s).

実施例 16

[0205] 化合物 I - 191 の合成

[0206] [化89]



工程 1

化合物 3（500mg、2.36mmol）の DMF（3mL）溶液に、室温下、DIEA（620 μ L、3.55mmol）、クロロアセチルクロリド（206 μ L、2.60mmol）を加え、室温下1時間攪拌した。さらに、反応液にクロロアセチルクロリド（40 μ L、0.50mmol）を加え、1時間攪拌した。得られた反応液にアジ化ナトリウム（231mg、3.55mmol）を加え、室温下2時間攪拌した。反応混合溶液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン–酢酸エチル）により精製し、化合物 36（317mg、収率45％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 9.65 (brs, 1H).

工程 2

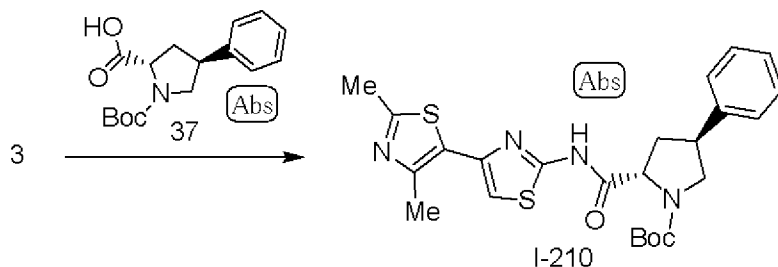
化合物 36（30mg、0.102mmol）およびエチニルベンゼン（11.5mg、0.112mmol）の DMF（150 μ L）溶液に、アスコルビン酸ナトリウム（4mg、0.02mmol）およびヨウ化銅（I）（

1. 9 mg、0.01 mmol) を加え、窒素雰囲気下、室温で90分撹拌した。反応液にクロロホルム-メタノールを加え、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製した。酢酸エチル-ヘキサンにより固体化させ、化合物 I-191 (29 mg、収率72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.61 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H), 8.63 (s, 1H), 12.95 (s, 1H).

実施例 17

[0207] 化合物 I-210 の合成



工程 1

化合物 3 (300 mg、1.42 mmol)、化合物 37 (414 mg、1.42 mmol) および HATU (648 mg、1.70 mmol) に DMF (0.4 mL) および Py (2 mL) を加え、60℃で4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物 I-210 (320 mg、収率46%) を得た。

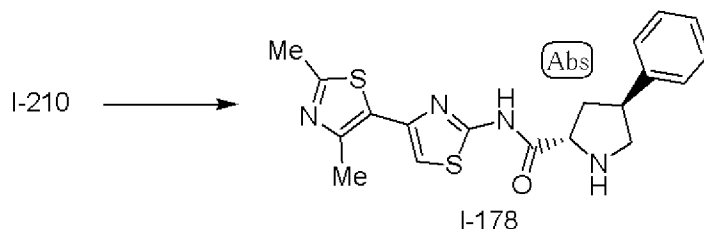
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.22–1.44 (m, 9H), 2.21–2.34 (m, 1H), 2.37–2.47 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.26–3.32 (m, 1H), 3.49–3.59 (m, 1H), 3.84–3.96 (m, 1H), 4.60 (dd, $J = 18.3, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.21–7.28 (m, 1H), 7.29–7.3

7 (m, 5H), 12.52–12.58 (m, 1H).

実施例 18

[0208] 化合物 I - 178 の合成

[0209] [化90]



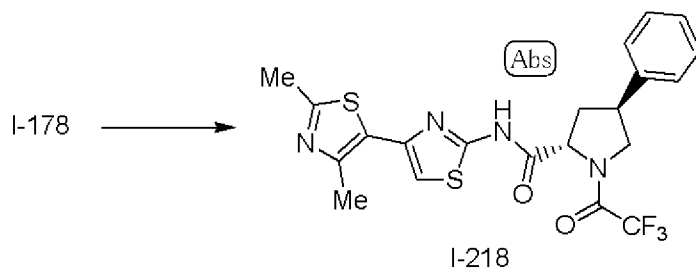
化合物 I - 210 (300 mg、0.62 mmol) をジクロロメタン (1 mL) および TFA (1 mL) に溶解させ、室温下 1 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、化合物 I - 178 (234 mg、収率 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.12–2.22 (m, 1H), 2.27–2.34 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.86 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.18–3.28 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.27–7.34 (m, 5H).

実施例 19

[0210] 化合物 I - 218 の合成

[0211] [化91]



化合物 I - 178 (117 mg、0.30 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、DIEA (59 μL 、0.33 mmol)、トリフルオロ酢酸無水

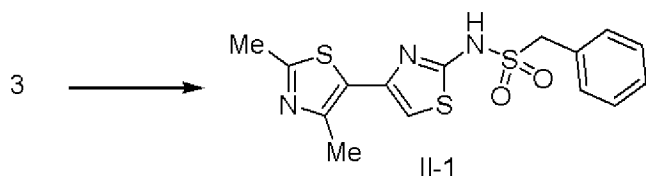
物 (47 μ L、0.33 mmol) を加え、室温下40分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物 I-218 (143 mg、収率98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26-2.35 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.76 (dd, $J = 12.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.73 (t, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.86-3.96 (m, 1H), 4.29 (t, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.24-7.42 (m, 5H), 10.14 (s, 1H).

実施例 20

[0212] 化合物 II-1 の合成

[0213] [化92]



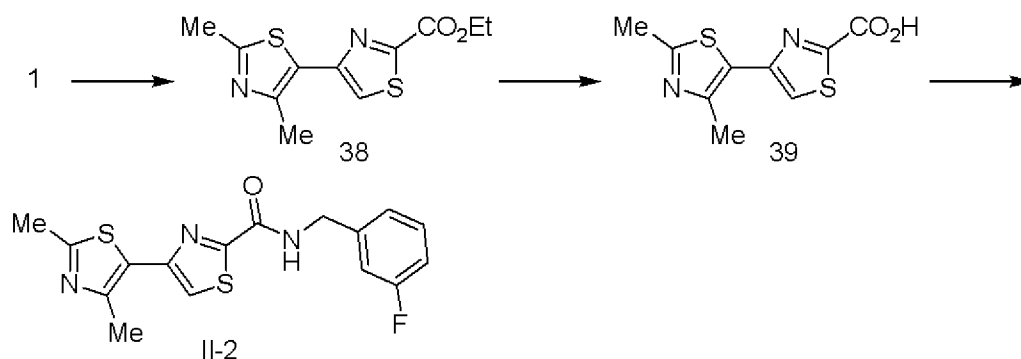
化合物 3 (100 mg、0.473 mmol) の Py (2 mL) 溶液に、塩化フェニルメタンサルホニル (135 mg、0.710 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した後、分取用 TLC (酢酸エチル) にて精製することにより、化合物 II-1 (6.3 mg、収率4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 2.62 (3H, s), 4.30 (2H, s), 6.30 (1H, s), 7.15-7.36 (5H, m).

実施例 21

[0214] 化合物 II-2 の合成

[0215] [化93]



工程 1

化合物 1 (純度 97%) (4.00 g、25.0 mmol) のクロロホルム (40 mL) 溶液に、ピリジニウムブロミドペルブロミド (純度 90%) (10.7 g、30.0 mmol) を加え、2.5 時間加熱還流した。さらに反応液にピリジニウムブロミドペルブロミド (純度 90%) (4.44 g、12.5 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧留去した後、得られた残渣の約半量をエタノール (30 mL) に溶解した。得られた反応液にチオオキサム酸エチル (2 g、12.5 mmol) を加えて、60 °C で 2.5 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルパッド (THF) に通した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、濾取することにより、化合物 38 (849 mg、収率 13%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.54 (3H, s), 2.63 (3H, s), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.17 (1H, s).

工程 2

化合物 38 (733 mg、2.73 mmol) の THF (7.5 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.049 mL、4.10 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応液を水で希釈後、2 mol/L

塩酸を加えて溶液のpHを3～4にした。析出した固体を濾取し、得られた固体を水洗後、乾燥して化合物39（390mg、収率59％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.53 (3H, s), 2.61 (3H, s), 8.10 (1H, s).

工程3

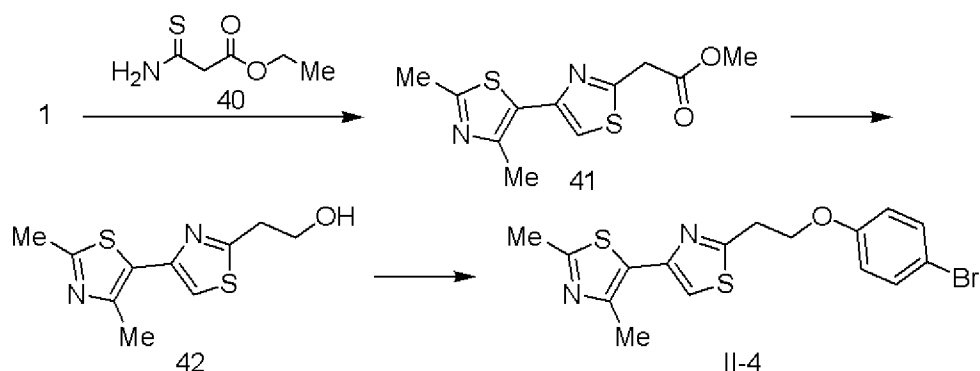
化合物39（50.0mg、0.208mmol）のDMA（1mL）に懸濁液に、 Et_3N （0.035mL、0.250mmol）、HATU（95.0mg、0.250mmol）および（3-フルオロフェニル）メタンアミン（0.029mL、0.250mmol）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルで固化させ、濾取することにより、化合物11-2（37.9mg、収率52％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 2.68 (3H, s), 4.67 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 6.95-7.04 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.33 (1H, td, $J = 8.0, 5.9$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.52-7.64 (1H, m).

実施例 22

[0216] 化合物11-4の合成

[0217] [化94]



工程1

化合物1（1g、6.44mmol）のクロロホルム（10mL）溶液に、ピリジニウムトリブロミド（2.27g、7.09mmol）を加え、6

0℃で4時間攪拌した。さらに反応液にピリジニウムトリブロミド (700 mg、2.18 mmol) を加え、60℃で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、メタノール (10 mL) および化合物40 (1.04 g、7.09 mmol) を加え、室温下14時間攪拌した。得られた反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物41 (958 mg、収率51%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 7.74 (s, 1H).

工程2

化合物41 (250 mg、0.932 mmol) の2-プロパノール (1.5 mL) 溶液に、ナトリウムボロハイドライド (70 mg、1.86 mmol) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液に2 mol/L 塩酸水溶液を加え、1時間攪拌した。得られた反応混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、化合物42の粗生成物 (183 mg、収率81%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.59 (s, 3H), 3.12 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.75 (dd, J = 11.5, 6.2 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H).

工程3

化合物42の粗生成物 (100 mg、0.416 mmol)、トリフェニルホスフィン (109 mg、0.416 mmol)、4-ブロモフェノール (79 mg、0.458 mmol) のTHF (700 μL) 溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (89 μL、0.458 mmol) を加え、室温下、20時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

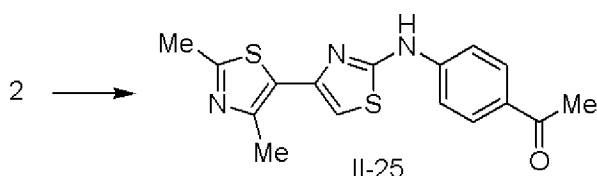
ー（ヘキサンー酢酸エチル）、分取用 T L C（ヘキサンー酢酸エチル）により精製し、化合物 I I - 4（30 mg、収率 18%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.58 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 4.34 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 6.80–6.85 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.36–7.41 (m, 2H).

実施例 23

[0218] 化合物 I I - 25 の合成

[0219] [化95]



化合物 2（0.15 g、0.64 mmol）のエタノール（3.0 mL）溶液に、1-（4-アセチルフェニル）チオウレア（0.12 g、0.64 mmol）を加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷後、溶媒を減圧留去した。残渣に炭酸カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して、化合物 I I - 25（0.061 g、収率 29%）を得た。

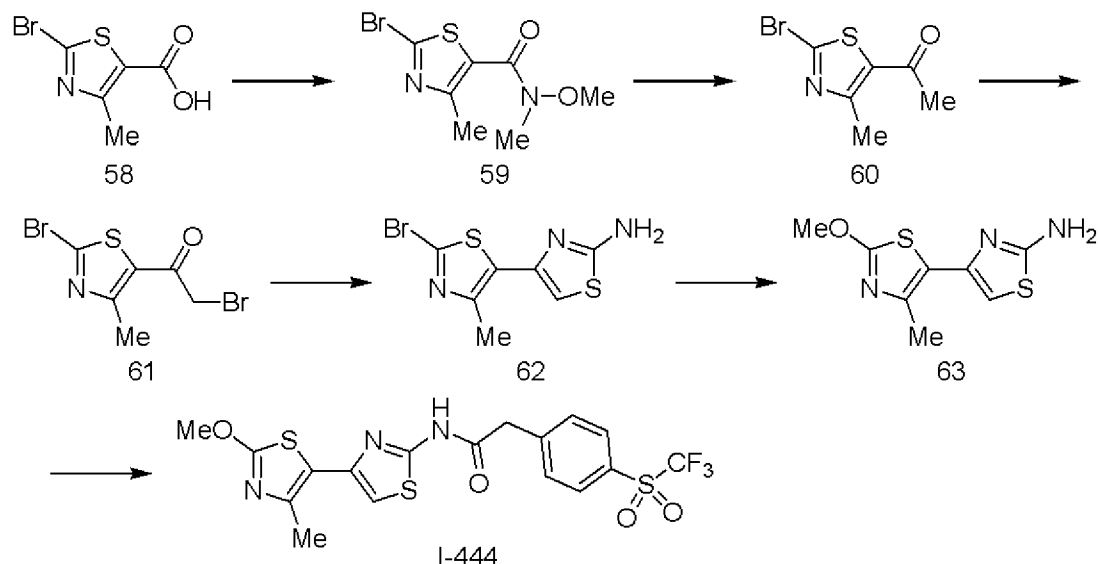
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.88\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 8.88\text{Hz}$, 2H), 10.8 (s, 1H).

実施例 24

[0220] 化合物 I - 444 の合成

[0221]

[化96]



工程 1

化合物 58 (10 g、45 mmol)、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (5.3 g、54 mmol) および EDCI (17.3 g、90 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を、室温で一晩撹拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) により精製して化合物 59 (7.5 g、収率 63%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

工程 2

化合物 59 (7.5 g、28 mmol) の THF (20 mL) 溶液に、3 mmol/L メチルマグネシウムブロミドエーテル溶液を 0°C で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に水を加え、濾過し、得られた濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-酢酸エチル) により精製して化合物 60 (5.1 g、収率 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.64 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H)

).

工程 3

化合物 60 (5.1 g, 23 mmol) およびピリジニウムトリブロミド (9.7 g, 30 mmol) のクロロホルム (50 mL) 溶液を、還流条件下で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、化合物 61 の粗生成物を得た。

工程 4

化合物 61 の粗生成物およびチオウレア (1.9 g, 25 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液を、還流条件下で 1 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。析出した固体を濾取し、水およびヘキサンで洗浄して、化合物 62 (5.7 g, 2 工程収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.49 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.31 (br s, 2H).

工程 5

化合物 62 (100 mg, 0.36 mmol) および過剰量の炭酸カリウムのメタノール (2 mL) 懸濁液を、50°C で 2 時間攪拌した。さらに、反応溶液を還流条件下で 5 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製して化合物 63 (50 mg, 収率 61%) を得た。

LC/MS (メソッド 5) RT = 0.97, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228$.

工程 6

化合物 63 (50 mg, 0.22 mmol)、2-(4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル)酢酸 (88 mg, 0.33 mmol) および EDCI (84 mg, 0.44 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取 LC/MS (ギ酸含有アセトニトリル-ギ酸含有水) により精製して化合物 1-444 (71 mg)

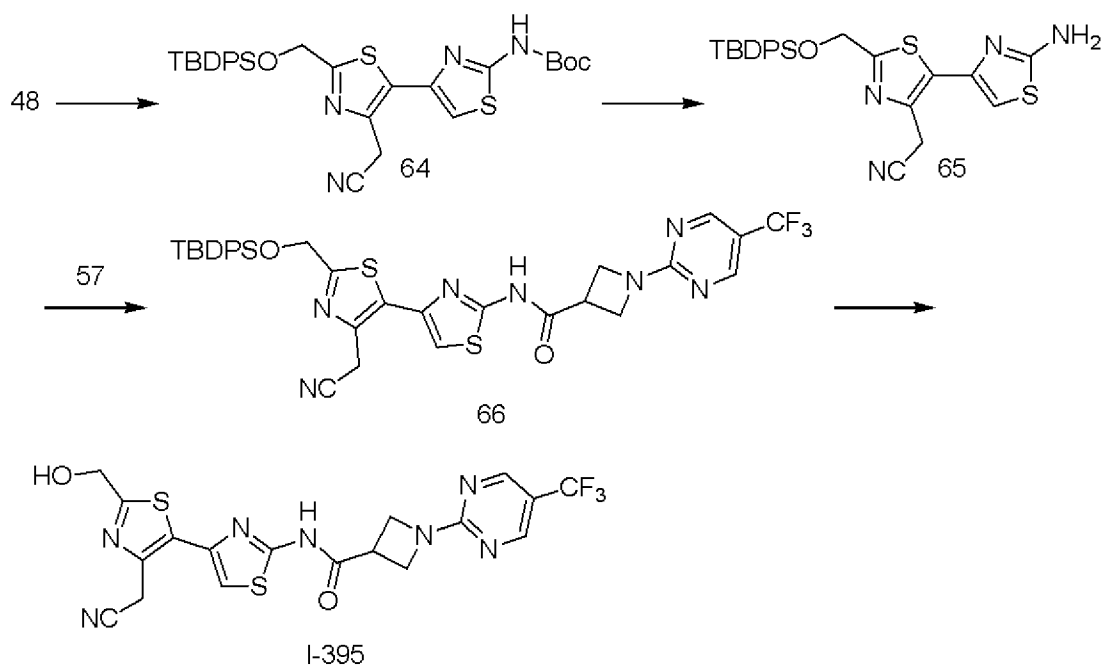
g、収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.41 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 12.68 (br s, 1H).

実施例 25

[0222] 化合物 I-395 の合成

[0223] [化97]



工程 1

化合物48 (830mg、1.43mmol) のジクロロメタン (16.6mL) 溶液に、氷冷下、塩化チオニル (0.206mL、2.85mmol) を加え、0℃で3.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣 (813mg、1.35mmol) のDMF (16mL) 溶液に、水 (1.6mL) およびシアン化ナトリウム (110mg、2.26mmol) を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減

圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して化合物64（418mg、3工程収率40%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 1.57 (9H, s), 4.20 (2H, s), 4.93 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.39–7.52 (6H, m), 7.69 (4H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.00 (1H, s).

工程2

化合物64（418mg、0.707mmol）のジクロロメタン（4mL）溶液に、TFA（2mL）を加え、室温にて0.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して化合物65（240mg、収率69%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15 (9H, s), 4.22 (2H, s), 4.92 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.40–7.46 (6H, m), 7.69 (4H, d, $J = 7.5$ Hz).

工程3

化合物65（136mg、0.277mmol）のPy（1.4mL）溶液に、化合物57（82mg、0.333mmol）および { { [(1-シアノー2-エトキシー2-オキソエチリデン) アミノ] オキシ} -4-モルホリノメチレン} ジメチルアンモニウムヘキサフルオロりん酸塩（356mg、0.852mmol）を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）により精製して化合物66（76mg、収率38%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (9H, s), 3.69–3.76 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.43–4.53 (4H, m), 4.92 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.40–7.46 (6H, m), 7.69 (4H, d, $J = 12.1$ Hz), 8.50 (2H, s), 9.73 (1H, br s).

工程 4

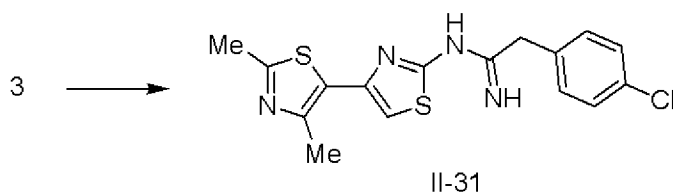
化合物 66 (76 mg、0.106 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、1.0 mmol/L テトラブチルアンモニウムフルオリド (0.128 mL、0.128 mmol) を加え室温にて 45 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。得られた油状物をジエチルエーテルで固化した後に、濾取することにより化合物 1-395 (20 mg、収率 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 3.83-3.91 (1H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.36 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.43 (2H, s), 4.73 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.20 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 7.48 (1H, s), 8.72 (2H, s), 12.55 (1H, s).

実施例 26

[0224] 化合物 11-31 の合成

[0225] [化98]



窒素雰囲気下、化合物 3 (100 mg、0.473 mmol) の NMP (1 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (20.8 mg、0.521 mmol、純度 60%) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応液に 2-(4-クロロフェニル) アセトニトリル (216 mg、1.42 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。さらに、120°C で 12 時間攪拌した。放冷後、反応液に水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製した。得られた残渣に酢酸エチルおよ

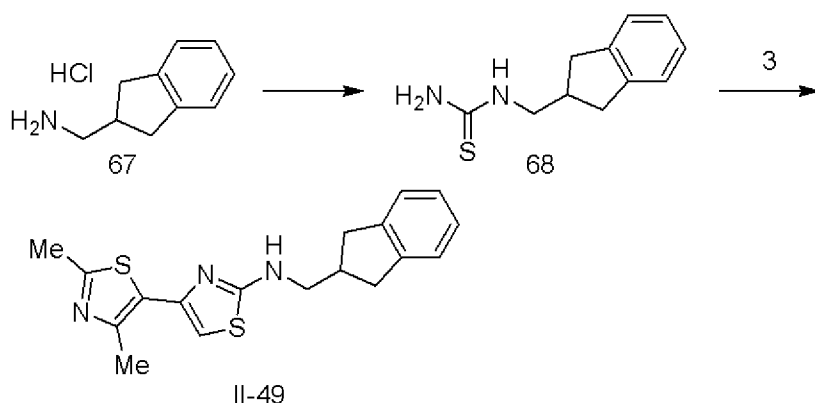
び2 m o l / L 塩酸を加えた。水層を分離後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用 T L C (ヘキサンー酢酸エチル) により精製し、化合物 I I - 3 1 (3.8 m g、収率2.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.47 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.59 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.39 (4H, s), 8.67 (1H, br s), 9.23 (1H, br s).

実施例 27

[0226] 化合物 I I - 4 9 の合成

[0227] [化99]



工程 1

化合物67 (500 m g、2.72 m m o l) の T H F (5 m L) 懸濁液に、ベンゾイルイソチオシアナート (0.439 m L、3.27 m m o l) および Et_3N (1.132 m L、8.17 m m o l) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液にメタノール (2.5 m L) および2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.72 m L、5.44 m m o l) を加え、1時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテルで固化させた後、濾取することにより化合物68 (440 m g、収率78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.54-2.72 (m, 3H), 2.96 (dd, $J = 14.6, 6.7$ Hz, 2H

), 3.34–3.46 (m, 2H), 6.82–7.05 (br, 1H), 7.08–7.13 (m, 2H), 7.17–7.22 (m, 2H), 7.69–7.91 (br, 1H).

工程 2

化合物 68 (106 mg、0.513 mmol) のエタノール (0.9 mL) 懸濁液に、化合物 3 (0.2 mL) のエタノール溶液 (2.14 mL、0.427 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液—飽和食塩水 (1 : 1) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン—酢酸エチル) により精製して化合物 11–49 (123 mg、収率 85%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.46 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.65–2.80 (m, 3H), 3.02 (dd, J = 15.3, 7.0 Hz, 2H), 3.22–3.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.09–7.14 (m, 2H), 7.19–7.23 (m, 2H), 7.92–7.98 (m, 1H).

[0228] 一般的製造法および実施例に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。構造および物性 (LC/MS データまたは NMR スペクトル) を以下に示す。なお、構造式中、「くさび形」および「破線」は立体配置を示す。特に、立体配置が記載された化合物において、立体の項目に「racemic」が記載されている化合物は、相対立体配置が特定されたラセミ体化合物であり、「chiral」が記載されている化合物は、絶対立体配置を持つ化合物である。

(化合物の同定方法)

本発明の化合物の LC/MS データは、以下の 10 つの条件 (メソッド 1 ~ 10) のいずれかで測定し、保持時間および [M+H]⁺ を示した。

(メソッド 1)

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

流速 : 1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm

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

グラジエント：3分間で10%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド 2)

カラム：Xbridge C18 (5 μ m、i. d. 4.6 x 50 mm) (Waters)

流速：3 mL/分

UV検出波長：254 nm

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

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

(メソッド 3)

カラム：Gemini-NX (5 μ m、i. d. 4.6 x 50 mm) (Phenomenex)

流速：3 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有メタノール溶液

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド 4)

カラム：ACQUITY UPLC (R) BEH C18 (1.7 μ m、i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：1.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

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

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド 5)

カラム：ACQUITY UPLC (R) BEH C18 (1.7 μ m、i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

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

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド 6)

カラム：Xbridge C18 (3.5 μ m、i. d. 4.6 x 50 mm)

流速：2.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.05%トリフルオロ酢酸含有水溶液、[B]は0.05%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.9分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド 7)

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

流速：1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm

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

グラジエント：8分間で10%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド 8)

カラム：ACQUITY UPLC (R) BEH C18 (1.7 μ m、i. d. 2.1 x 50 mm) (Waters)

流速：0.55 mL/分

UV検出波長：254 nm

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

グラジエント：3分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド 9)

カラム：Xbridge C18 (3.5 μ m、i. d. 4.6 x 50 mm)

流速：2.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.05%トリフルオロ酢酸含有水溶液、[B]は0.05%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：1.6分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、1.4分間、100%溶媒[B]を維持した。

(メソッド 10)

カラム：Xbridge C18 (3.5 μ m、i. d. 4.6 x 50 mm)

流速：2.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.05%トリフルオロ酢酸含有水溶液、[B]は0.05%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液

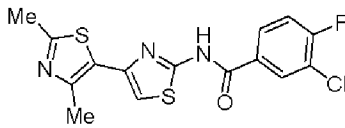
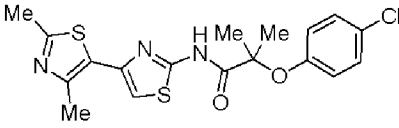
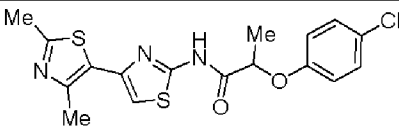
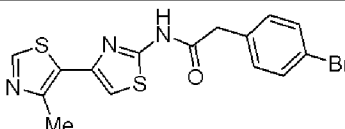
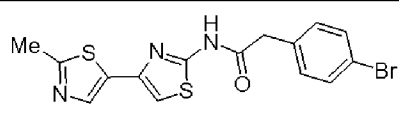
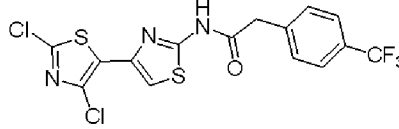
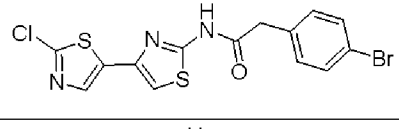
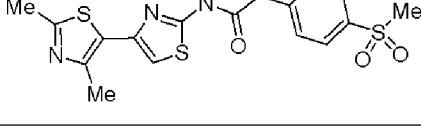
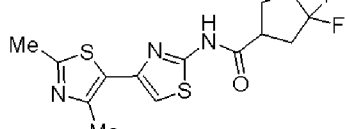
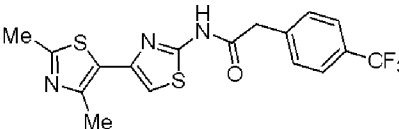
グラジエント：5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを

行い、1 分間、100%溶媒 [B] を維持した。

[0229] [表1]

化合物 番号	化学構造	立体	[M+H]	RT	LC/MS メソッド
I-1			358	2.38	1
I-2			390	2.55	1
I-3			392	2.55	1
I-4			378	2.42	1
I-5			360	2.15	1
I-6			310	1.66	1
I-7			331	1.25	1
I-8			348	2.08	1
I-9			310	2.17	1

[0230] [表2]

I-10			368	2.40	1
I-11			408	2.62	1
I-12			394	2.46	1
I-13			394	2.24	1
I-14			394	2.26	1
I-15			438	2.70	1
I-16			414	2.52	1
I-17			408	1.34	2
I-18			344	1.87	1
I-19			398	3.23	3

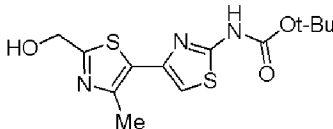
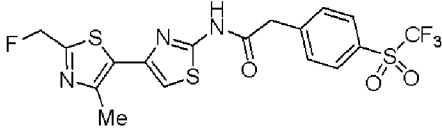
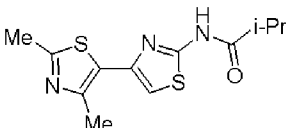
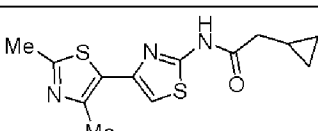
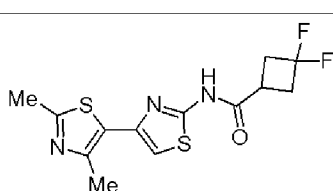
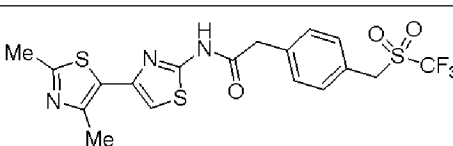
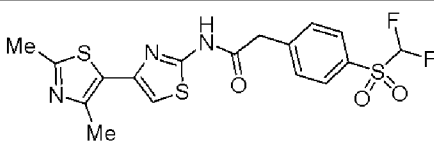
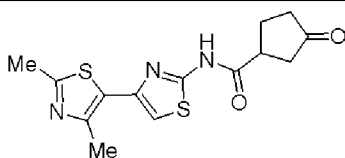
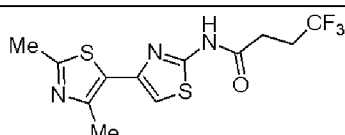
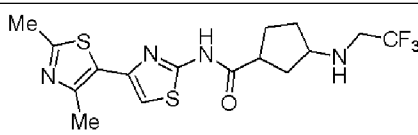
[0231]

[表3]

I-20			416	3.23	3
I-21			414	3.21	3
I-22			430	3.31	3
I-23			280	1.58	1
I-24			448	2.29	1
I-25			474	2.45	1
I-26			296	1.34	1
I-27			316	1.67	1
I-28			294	1.78	1
I-29			498	2.40	1

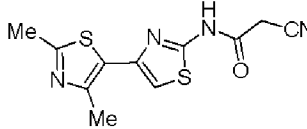
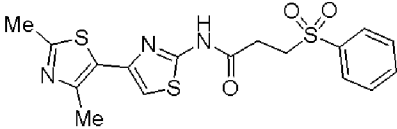
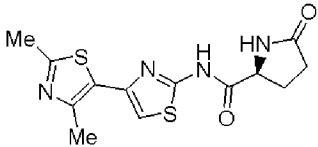
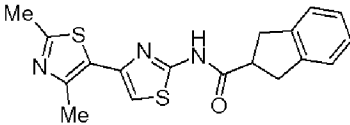
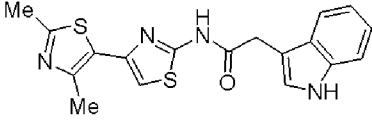
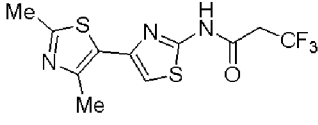
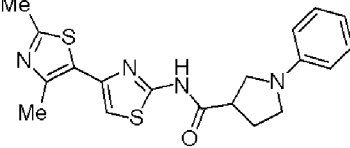
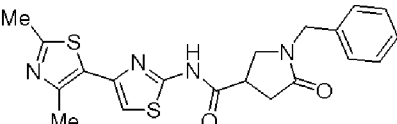
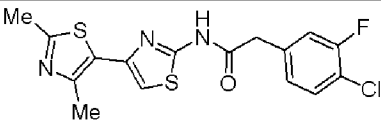
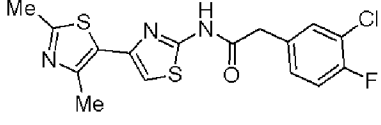
[0232]

[表4]

I-30			328	1.80	1
I-31			480	2.27	1
I-32			282	1.65	1
I-33			294	1.68	1
I-34			330	1.79	1
I-35			476	2.05	1
I-36			444	1.85	1
I-37		racemic	322	1.38	1
I-38			336	1.82	1
I-39		racemic	405	1.15	1

[0233]

[表5]

I-40			279	1.08	4
I-41			408	1.48	4
I-42		chiral	323	0.89	4
I-43			356	1.96	4
I-44			369	1.65	4
I-45			322	1.46	4
I-46			385	2.06	4
I-47			413	1.52	4
I-48			382	1.98	4
I-49			382	1.96	4

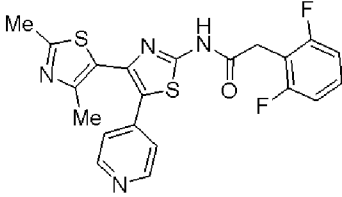
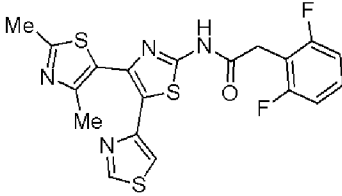
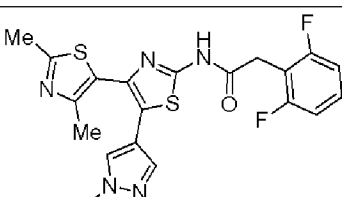
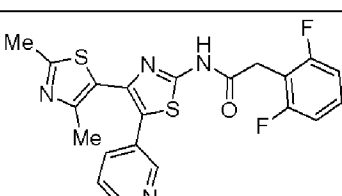
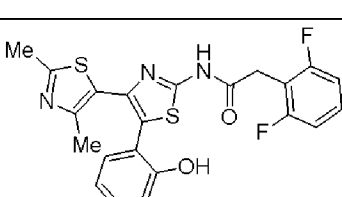
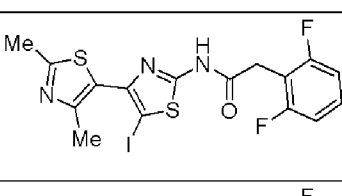
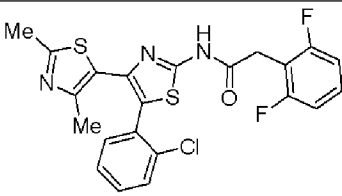
[0234]

[表6]

I-50			354	1.47	4
I-51			372	1.10	4
I-52			366	1.84	4
I-53			380	1.77	4
I-54			308	1.71	4
I-55		racemic	342	2.00	1
I-56		racemic	333	1.64	1
I-57		racemic	454	1.80	1
I-58			350	1.92	1
I-59			423	2.13	1

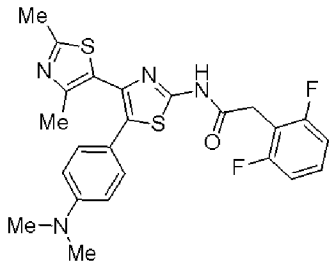
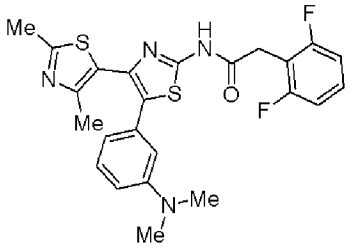
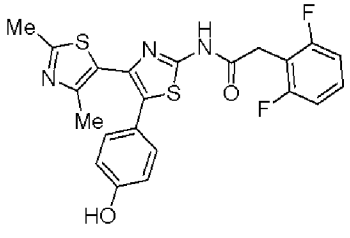
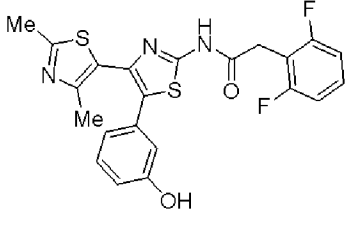
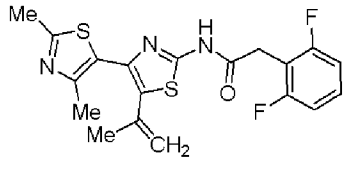
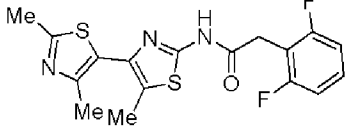
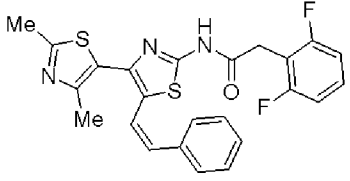
[0235]

[表7]

I-60			443	1.38	5
I-61			449	1.89	5
I-62			446	1.71	5
I-63			443	1.65	5
I-64			458	1.94	5
I-65			492	2.22	1
I-66			476	2.40	5

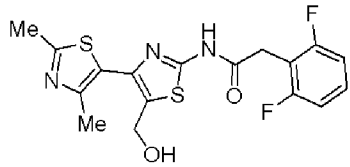
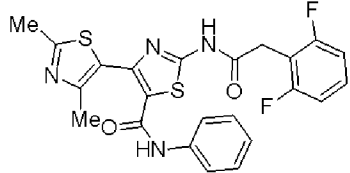
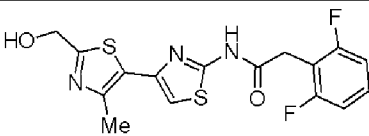
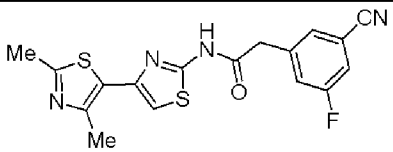
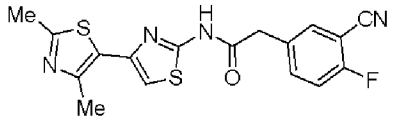
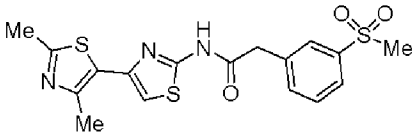
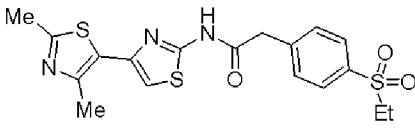
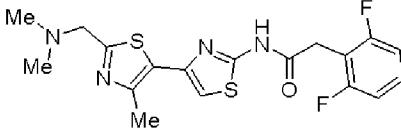
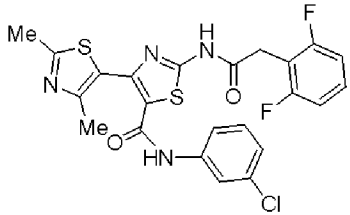
[0236]

[表8]

I-67			485	2.26	5
I-68			485	2.22	5
I-69			458	1.89	5
I-70			458	1.94	5
I-71			406	2.20	5
I-72			380	1.91	5
I-73			468	2.47	5

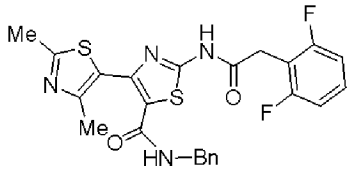
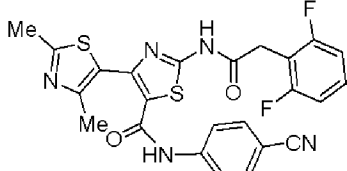
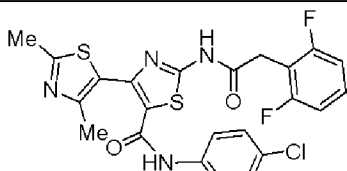
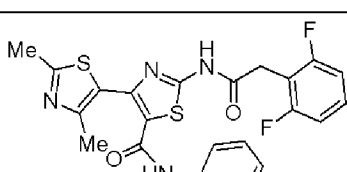
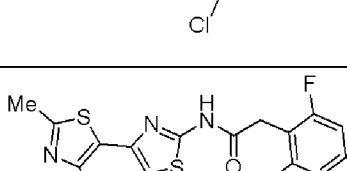
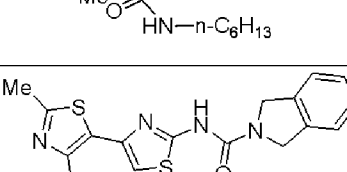
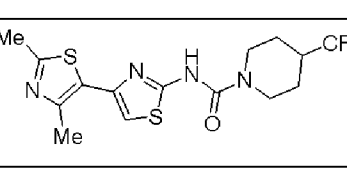
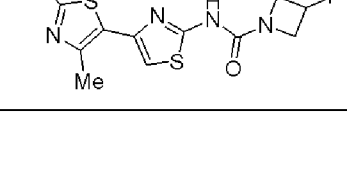
[0237]

[表9]

I-74			396	1.50	1
I-75			485	2.11	1
I-76			382	1.68	1
I-77			373	1.92	1
I-78			373	1.91	1
I-79			408	1.59	1
I-80			422	1.69	1
I-81			409	1.16	1
I-82			519	2.24	5

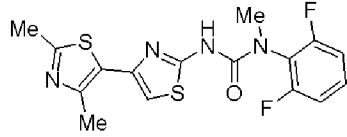
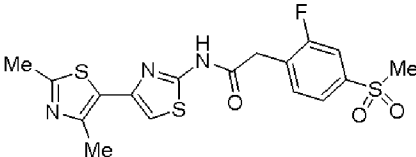
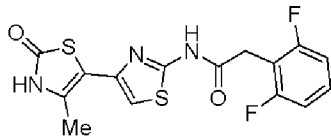
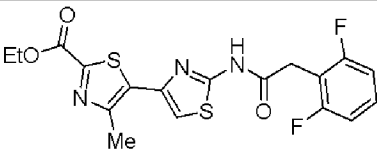
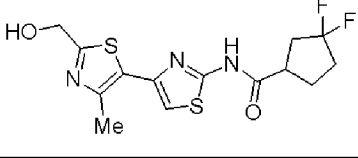
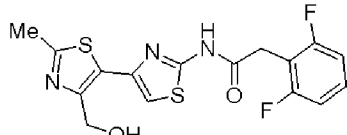
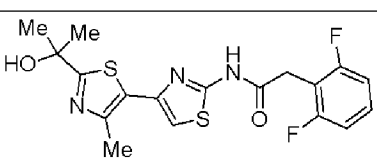
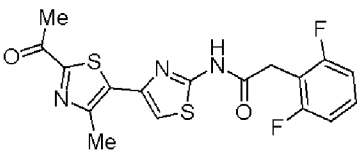
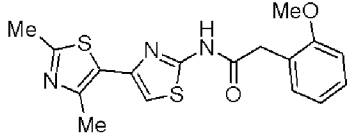
[0238]

[表10]

I-83			499	1.93	5
I-84			510	1.98	5
I-85			519	2.23	5
I-86			519	2.30	5
I-87			493	2.22	5
I-88			357	1.92	1
I-89			391	1.99	1
I-90			313	1.37	1

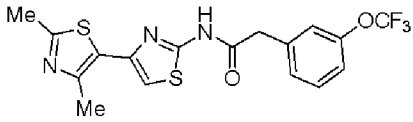
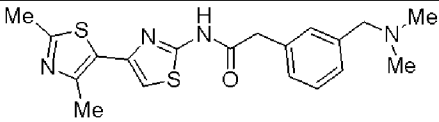
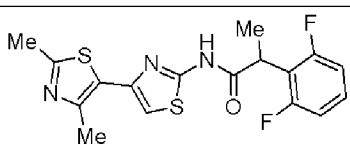
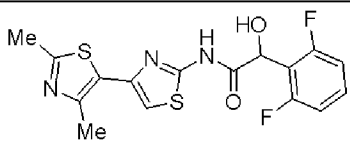
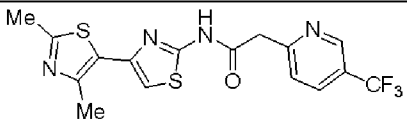
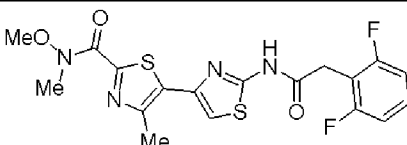
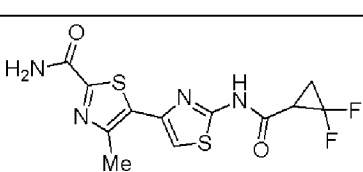
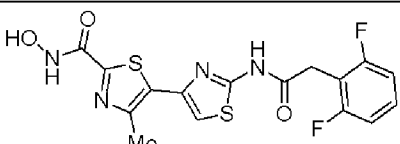
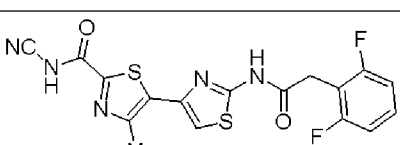
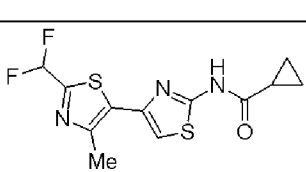
[0239]

[表11]

I-91			381	1.94	1
I-92			426	1.64	1
I-93			368	1.73	1
I-94			424	2.23	1
I-95			360	1.62	1
I-96			382	1.75	1
I-97			410	1.91	1
I-98			394	2.21	1
I-99			360	1.81	5

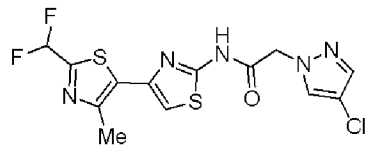
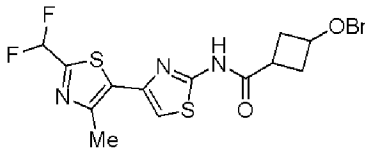
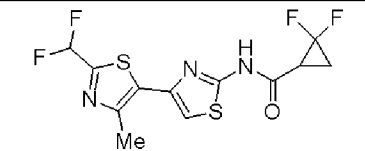
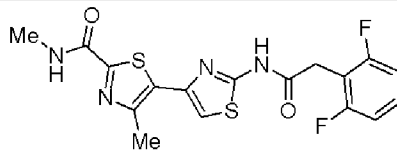
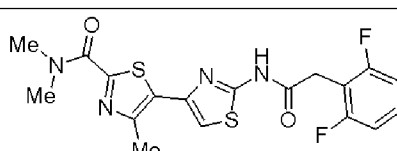
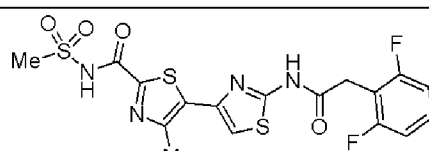
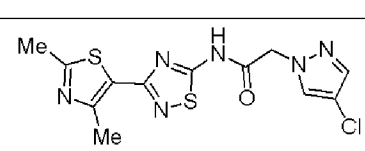
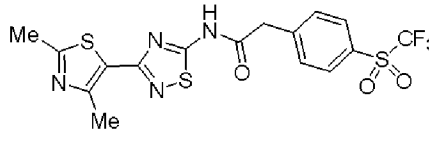
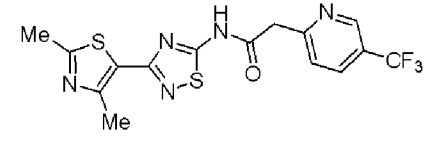
[0240]

[表12]

I-100			414	2.17	5
I-101			387	1.11	5
I-102			380	2.00	5
I-103			382	1.57	5
I-104			399	1.91	1
I-105			439	1.91	5
I-106			345	1.60	1
I-107			411	1.70	1
I-108			420	2.06	1
I-109			316	1.89	5

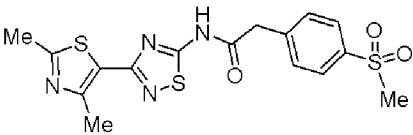
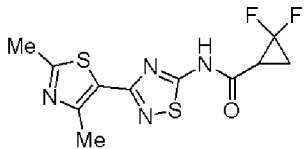
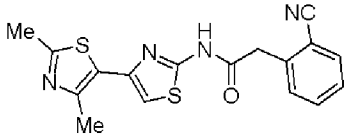
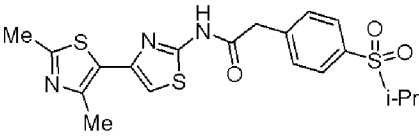
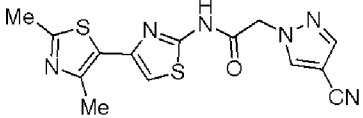
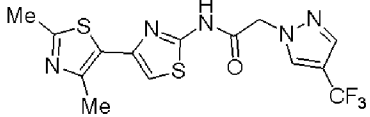
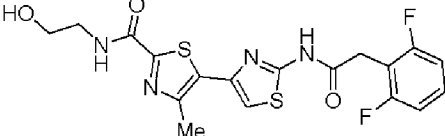
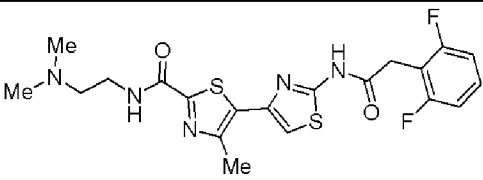
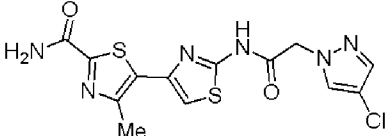
[0241]

[表13]

I-110			390	1.95	5
I-111			436	2.39	5
I-112			352	1.98	5
I-113			409	1.95	1
I-114			423	2.10	1
I-115			473	1.97	1
I-116			355	1.70	5
I-117			463	2.21	5
I-118			400	1.92	5

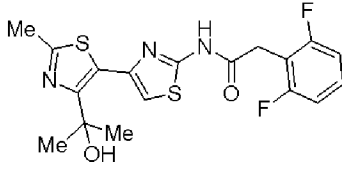
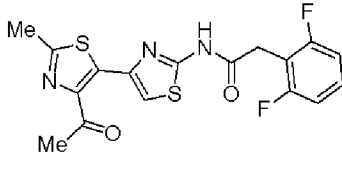
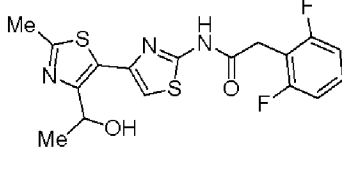
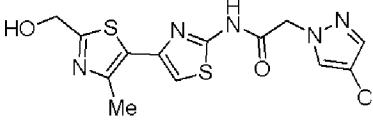
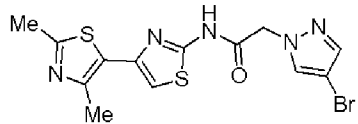
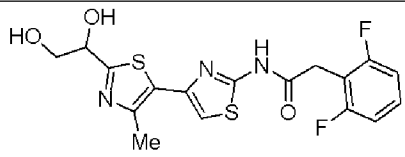
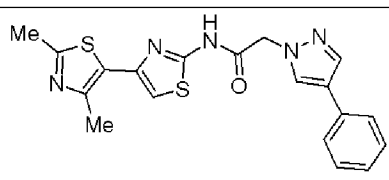
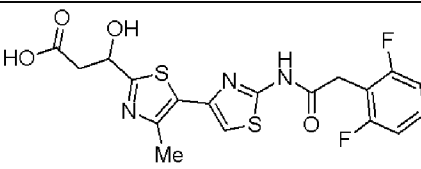
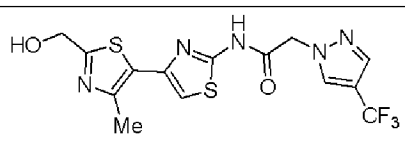
[0242]

[表14]

I-119			409	1.57	5
I-120			317	1.71	5
I-121			355	1.68	5
I-122			436	1.69	5
I-123			345	1.36	5
I-124			388	1.79	5
I-125			439	1.73	5
I-126			466	1.49	5
I-127			383	1.57	5

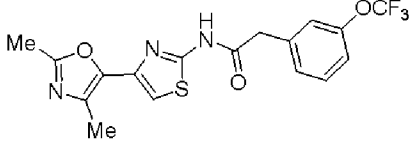
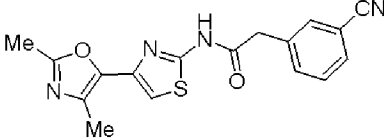
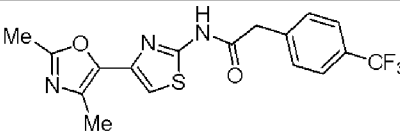
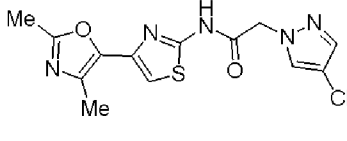
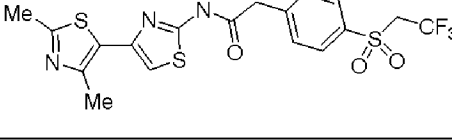
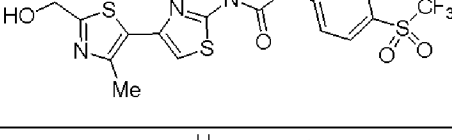
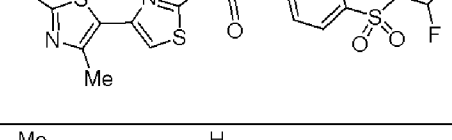
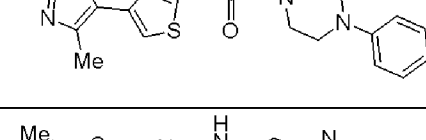
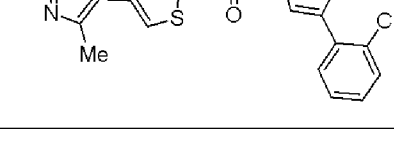
[0243]

[表15]

I-128			410	2.10	1
I-129			394	2.17	1
I-130			396	1.85	1
I-131			370	1.45	5
I-132			398	1.64	5
I-133			412	1.55	5
I-134			396	1.89	5
I-135			440	1.65	5
I-136			404	1.67	5

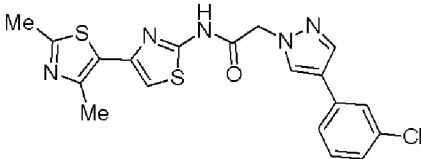
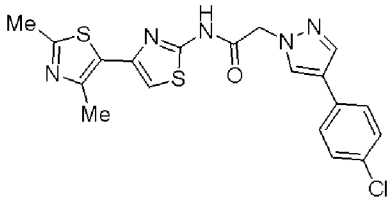
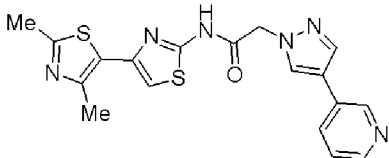
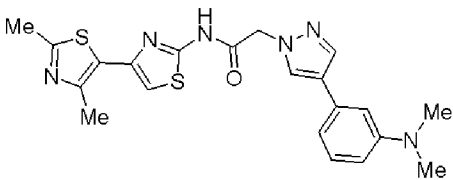
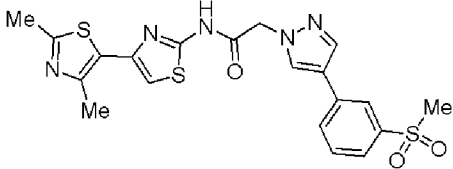
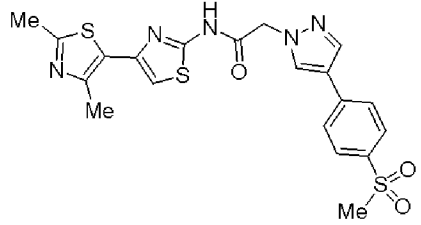
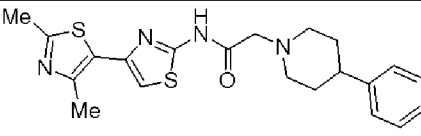
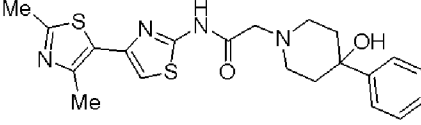
[0244]

[表16]

I-137			398	2.16	5
I-138			339	1.68	5
I-139			382	2.11	5
I-140			338	1.58	5
I-141			476	1.81	5
I-142			478	1.94	5
I-143			458	1.68	5
I-144			414	1.37	5
I-145			430	2.03	5

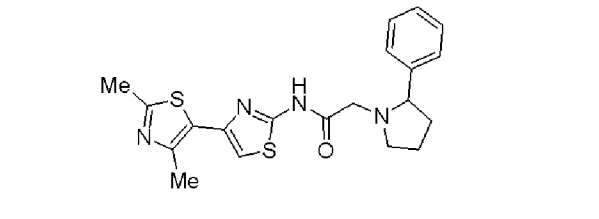
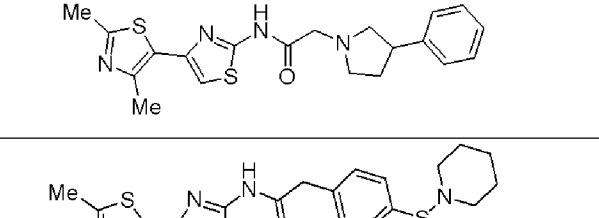
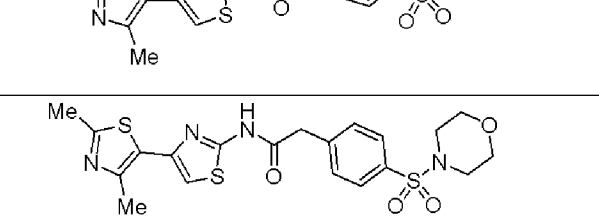
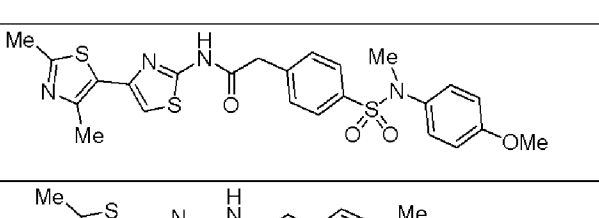
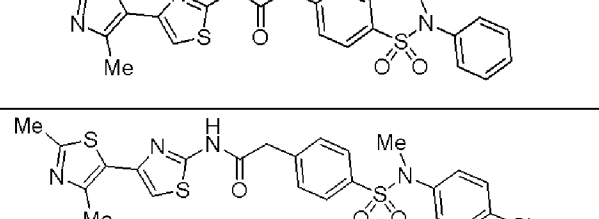
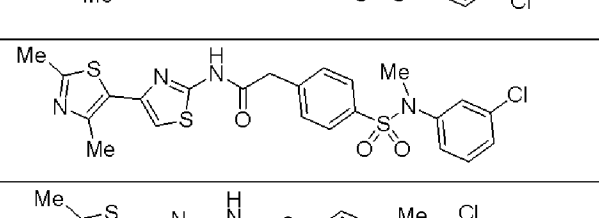
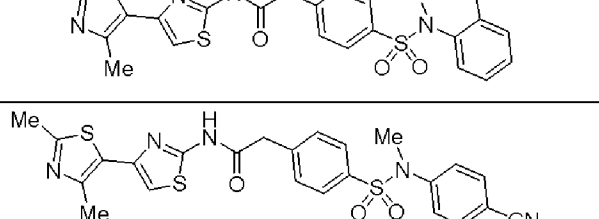
[0245]

[表17]

I-146			430	2.08	5
I-147			430	2.09	5
I-148			397	0.96	5
I-149			439	1.37	5
I-150			474	1.52	5
I-151			474	1.50	5
I-152			413	1.36	5
I-153			429	1.15	5

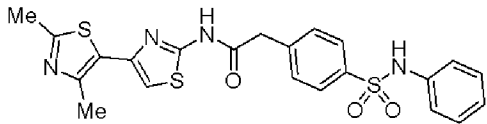
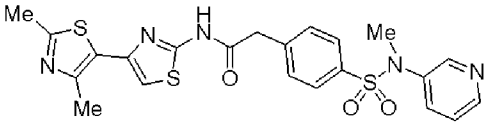
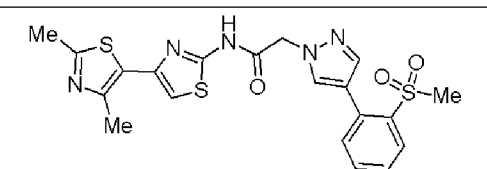
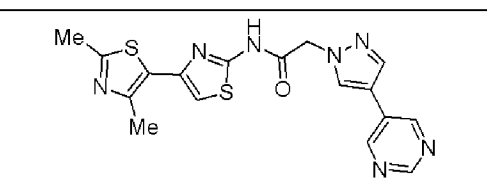
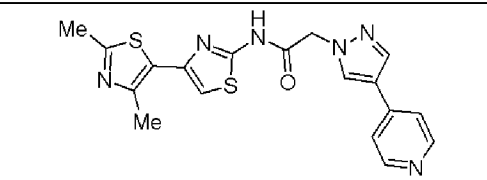
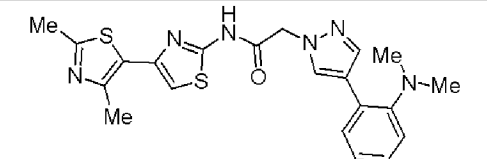
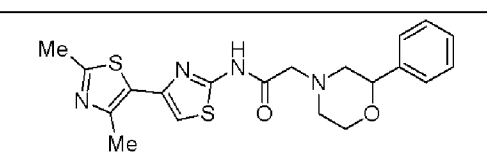
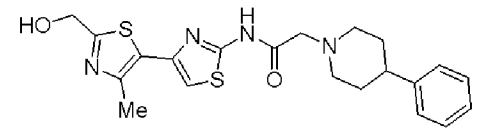
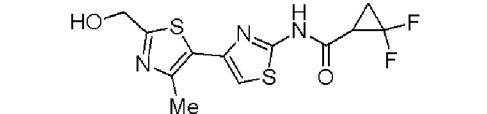
[0246]

[表18]

I-154			399	1.22	5
I-155			399	1.28	5
I-156			477	2.07	1
I-157			479	1.75	1
I-158			529	2.12	1
I-159			499	2.14	1
I-160			533	2.31	1
I-161			533	2.30	1
I-162			533	2.20	1
I-163			524	2.06	1

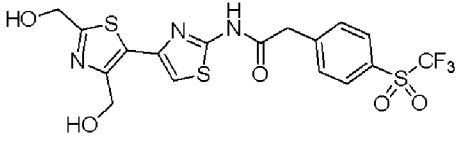
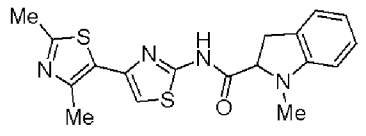
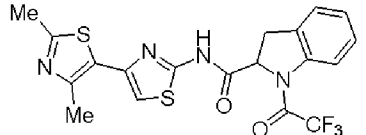
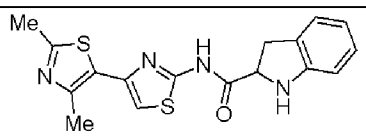
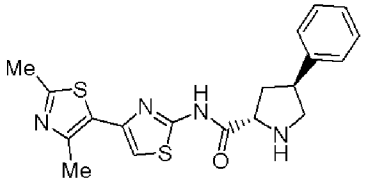
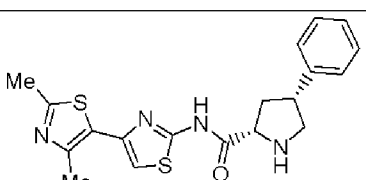
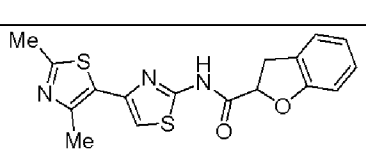
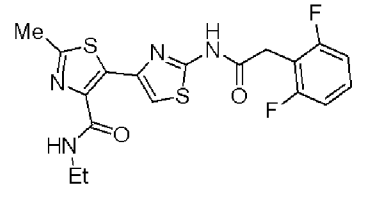
[0247]

[表19]

I-164			485	1.95	1
I-165			500	1.68	1
I-166			474	1.61	1
I-167			398	1.23	1
I-168			397	0.85	1
I-169			439	1.41	1
I-170			415	1.68	1
I-171			429	1.12	1
I-173			332	1.42	1

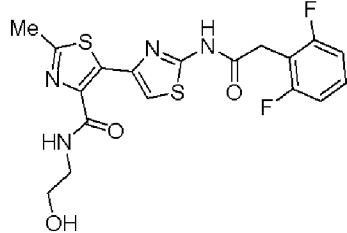
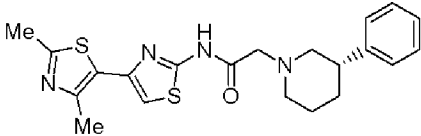
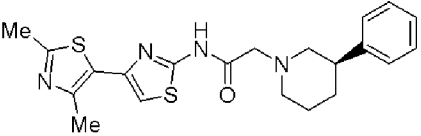
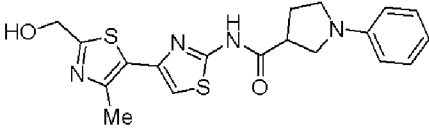
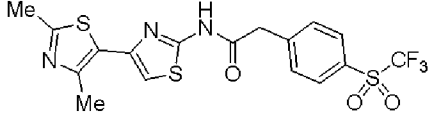
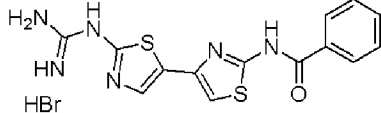
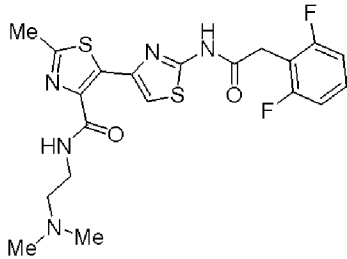
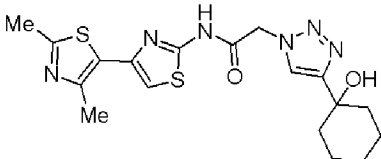
[0248]

[表20]

I-174			494	1.75	1
I-175			371	2.10	1
I-176			453	2.11	1
I-177			357	1.89	1
I-178		chiral	385	1.16	1
I-179		chiral	385	1.15	1
I-180			358	1.99	1
I-181			423	2.05	1

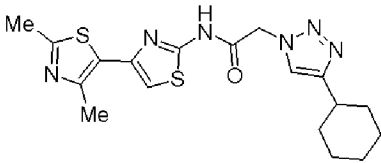
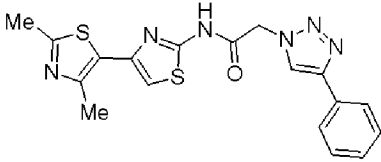
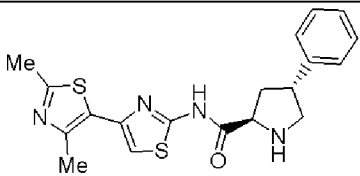
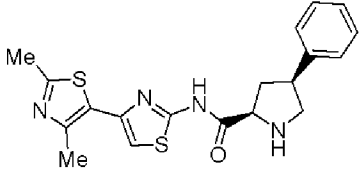
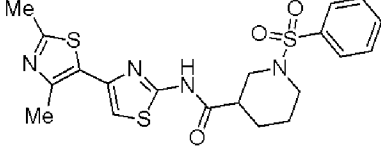
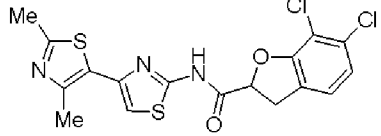
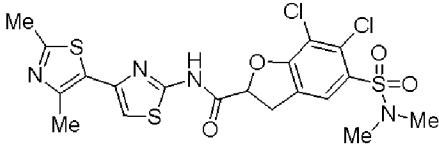
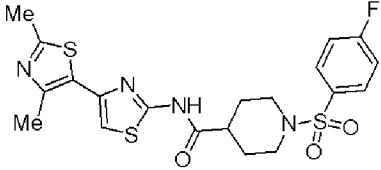
[0249]

[表21]

I-182			439	1.65	1
I-183		chiral	413	1.26	1
I-184		chiral	413	1.25	1
I-185			401	1.96	1
I-186			462	2.15	1
I-187			345	1.05	1
I-188			466	1.21	1
I-189			419	1.46	1

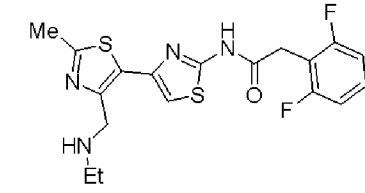
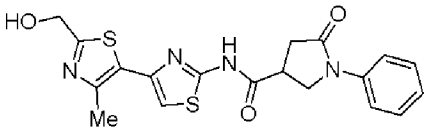
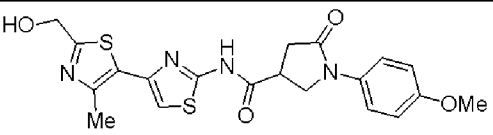
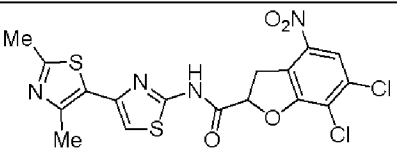
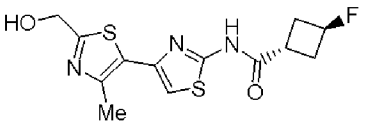
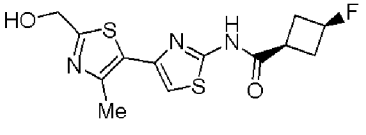
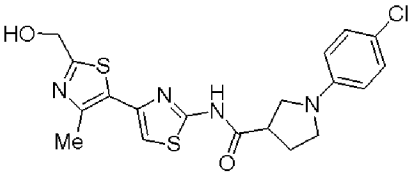
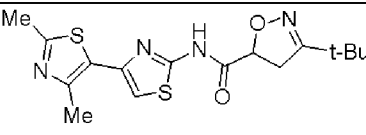
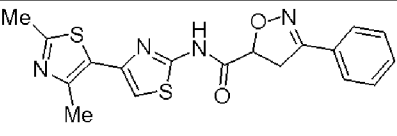
[0250]

[表22]

I-190			403	1.90	1
I-191			397	1.74	1
I-192		chiral	385	1.15	1
I-193		chiral	385	1.15	1
I-194			463	2.03	1
I-195			426	2.33	1
I-196			533	2.13	1
I-197			481	1.97	1

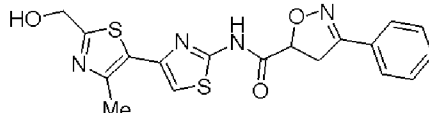
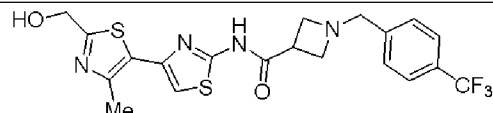
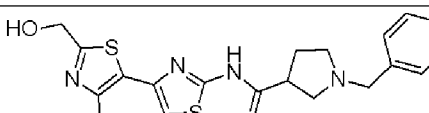
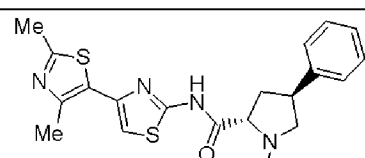
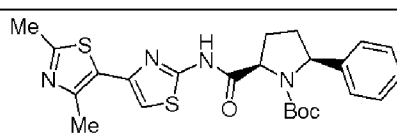
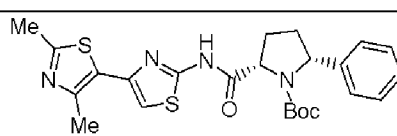
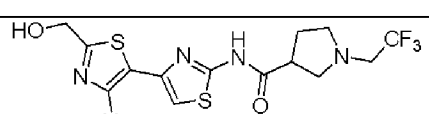
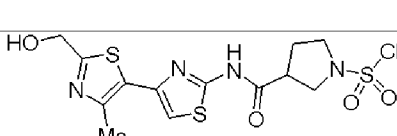
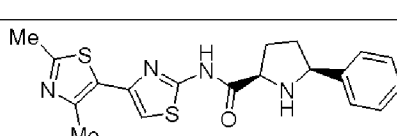
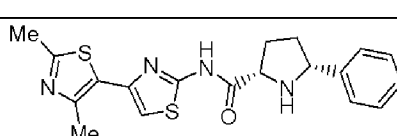
[0251]

[表23]

I-198			409	1.23	1
I-199			415	1.51	1
I-200			445	1.49	1
I-201			471	2.37	1
I-202		chiral	328	1.44	1
I-203		chiral	328	1.41	1
I-204			435	2.18	1
I-205			365	1.88	1
I-206			385	1.93	1

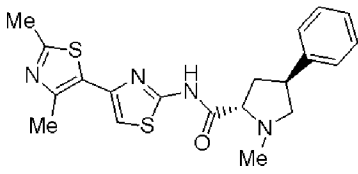
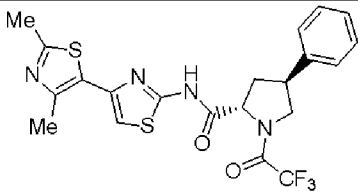
[0252]

[表24]

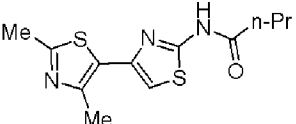
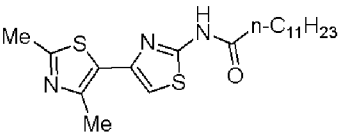
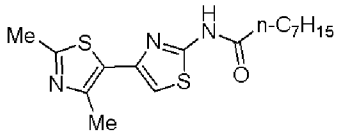
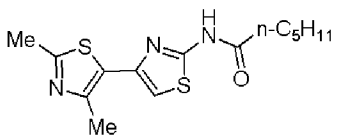
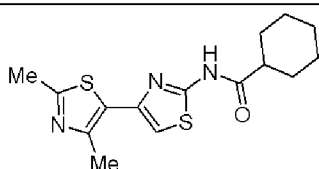
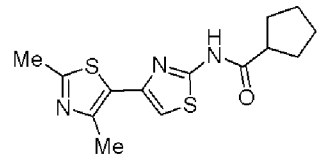
I-207			401	1.68	1
I-208			469	1.13	1
I-209			415	0.96	1
I-210		chiral	485	2.43	1
I-211		chiral	485	2.46	1
I-212		chiral	485	2.46	1
I-213			407	1.40	1
I-214			457	1.82	1
I-215		chiral	385	1.17	1
I-216		chiral	385	1.17	1

[0253]

[表25]

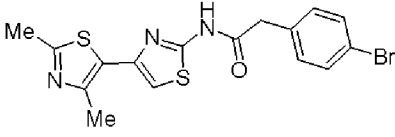
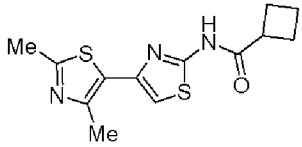
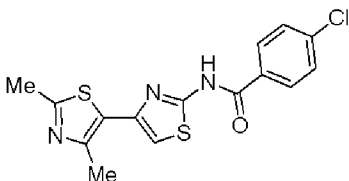
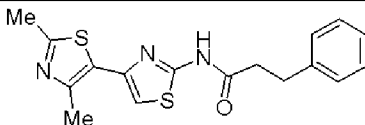
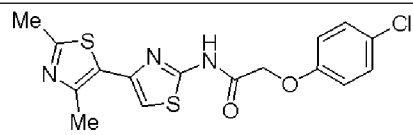
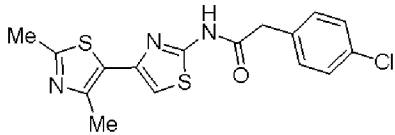
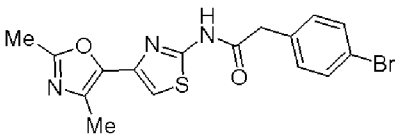
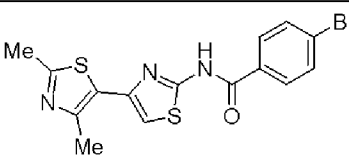
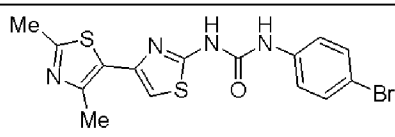
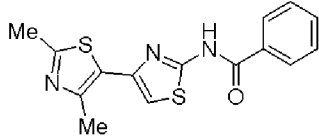
I-217		chiral	399	1.18	1
I-218		chiral	481	2.27	1

[0254] [表26]

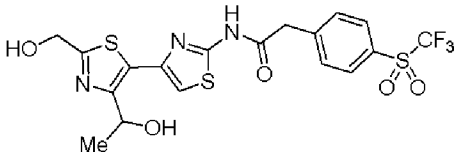
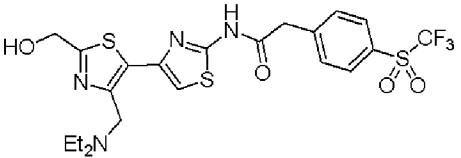
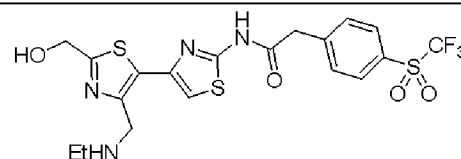
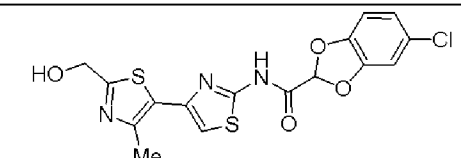
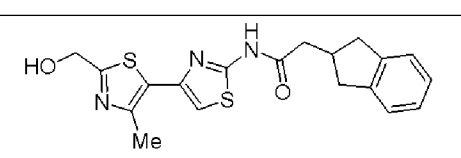
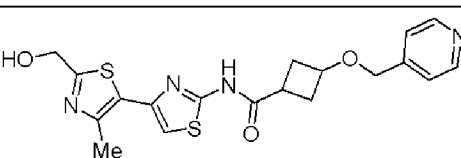
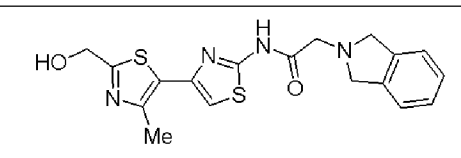
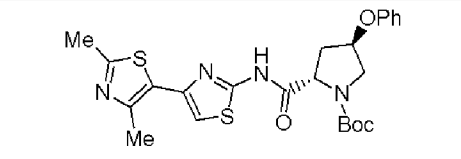
化合物 番号	化学構造	立体	NMR
I-219			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90 (t, J = 7.35Hz, 3H), 1.62 (td, J = 7.10, 14.7Hz, 2H), 2.42 (t, J = 7.10Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.26 (s, 1H), 12.3 (s, 1H).
I-220			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.84 (t, J = 6.84Hz, 3H), 1.15–1.35 (m, 16H), 1.59 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.35Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 12.7 (s, 1H).
I-221			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (t, J = 6.84Hz, 3H), 1.15–1.35 (m, 8H), 1.59 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.35Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 12.7 (s, 1H).
I-222			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.87 (t, J = 6.84Hz, 3H), 1.20–1.35 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.35Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 12.3 (s, 1H).
I-223			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.15–1.90 (m, 11H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 12.2 (s, 1H).
I-224			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–1.95 (m, 8H), 2.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 12.3 (s, 1H).

[0255]

[表27]

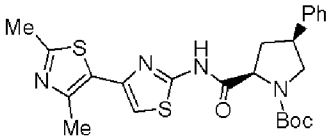
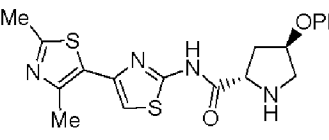
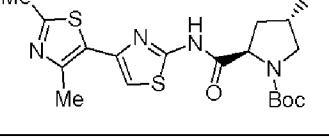
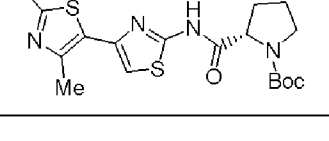
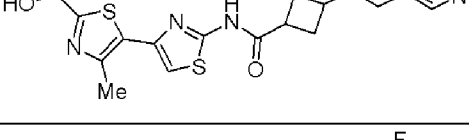
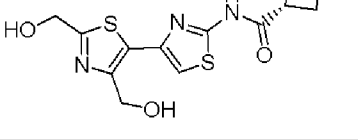
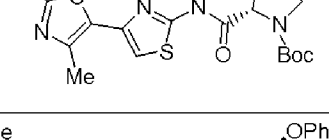
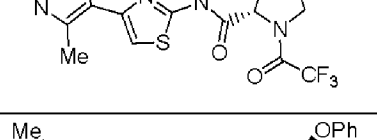
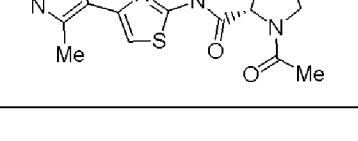
I-225		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.00Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.00Hz, 2H), 12.6 (s, 1H).
I-226		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.70–2.30 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 12.2 (s, 1H).
I-227		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.54 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.62Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.62Hz, 2H), 12.9 (s, 1H).
I-228		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.77 (t, J = 7.60Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.60Hz, 2H), 7.10–7.35 (m, 6H), 12.3 (s, 1H).
I-229		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.51 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.00 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 12.6 (s, 1H).
I-230		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.62Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.62Hz, 2H), 12.8 (s, 1H).
I-231		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 9.40 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.99 (1H, s), 3.75 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.36 (3H, s).
I-232		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.53 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.62Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.62Hz, 2H), 12.9 (s, 1H).
I-233		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.40–7.55 (m, 4H), 8.96 (s, 1H), 10.9 (s, 1H).
I-234		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.54 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.86Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.35Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.60Hz, 2H), 12.8 (s, 1H).

[0256] [表28]

化合物 番号	化学構造	立体	[M+H]	RT	LC/MS メソッド
I-235		racemic	508	1.89	1
I-236			549	1.53	1
I-237			521	1.39	1
I-238		racemic	410	1.90	1
I-239		racemic	386	1.98	1
I-240			417	0.89	1
I-241			387	0.91	1
I-242		chiral	501	2.34	1

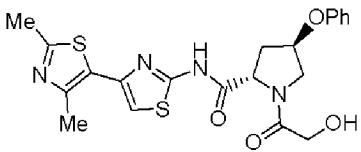
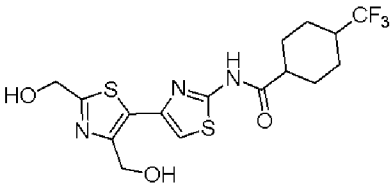
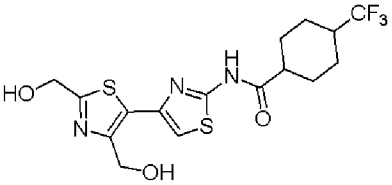
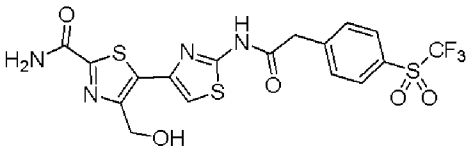
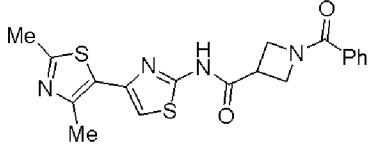
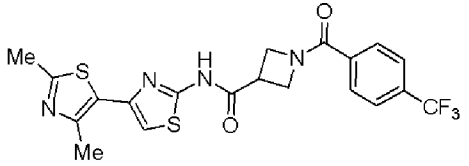
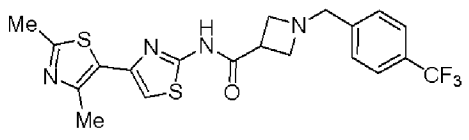
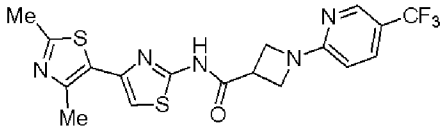
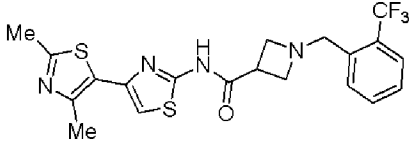
[0257]

[表29]

I-243		chiral	485	2.35	1
I-244		chiral	401	1.09	1
I-245		chiral	485	2.44	1
I-246		chiral	485	2.35	1
I-247			417	1.01	1
I-248			344	1.25	1
I-249		chiral	409	1.91	1
I-250		chiral	497	2.21	1
I-251		chiral	443	1.79	1

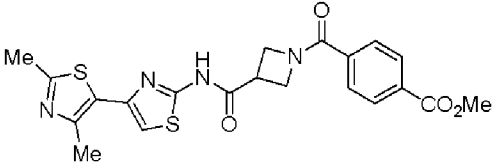
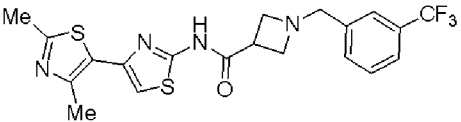
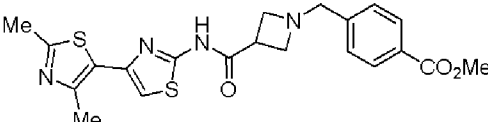
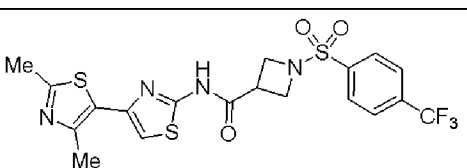
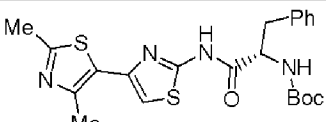
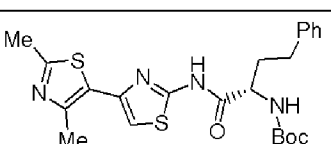
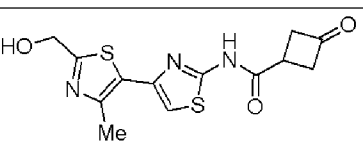
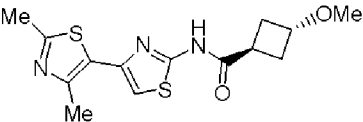
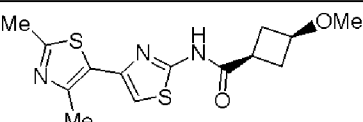
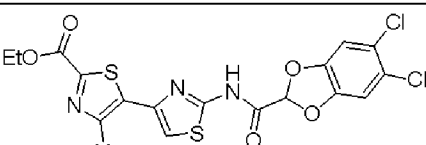
[0258]

[表30]

I-252		chiral	459	1.65	1
I-253			422	1.76	1
I-254			422	1.76	1
I-255			507	1.80	1
I-256			399	1.59	1
I-257			467	1.93	1
I-258			453	1.27	1
I-259			440	1.98	1
I-260			453	1.23	1

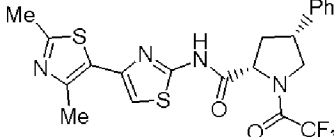
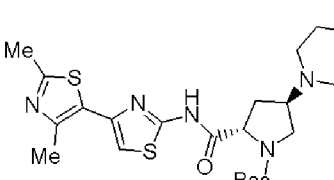
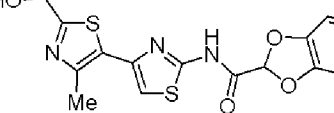
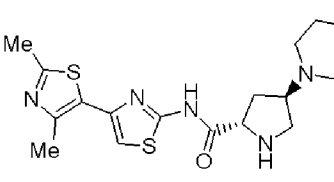
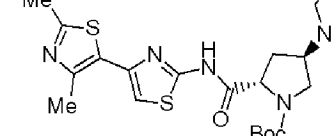
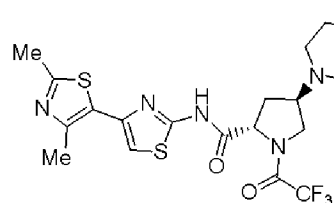
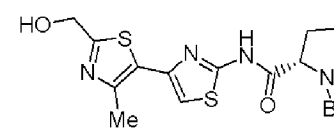
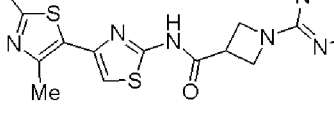
[0259]

[表31]

I-261			457	1.64	1
I-262			453	1.25	1
I-263			443	1.07	1
I-264			503	2.11	1
I-265		chiral	459	2.24	1
I-266		chiral	473	2.36	1
I-267			324	1.17	1
I-268			324	1.54	1
I-269			324	1.47	1
I-270			486	2.55	1

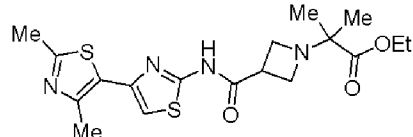
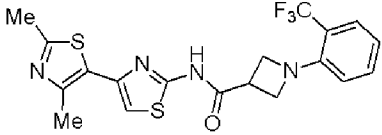
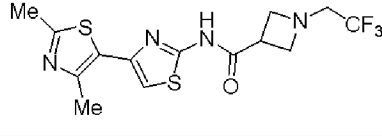
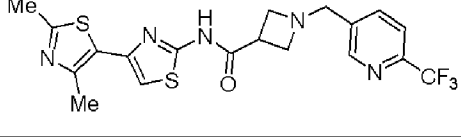
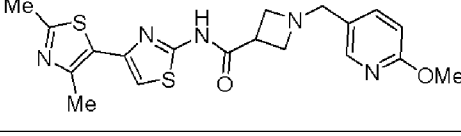
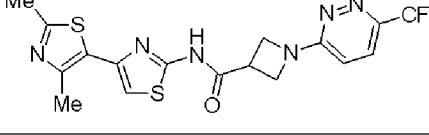
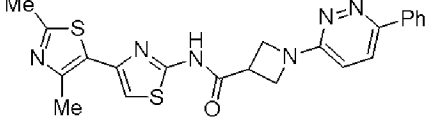
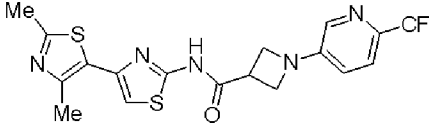
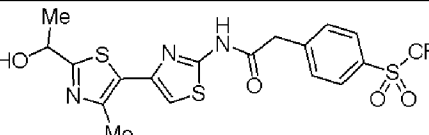
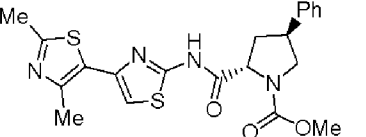
[0260]

[表32]

I-271		chiral	481	2.25	1
I-272		chiral	568	1.44	1
I-273			444	2.09	1
I-274		chiral	468	1.07	1
I-275		chiral	492	1.20	1
I-276		chiral	564	1.42	1
I-277			501	2.18	1
I-278			441	1.94	1

[0261]

[表33]

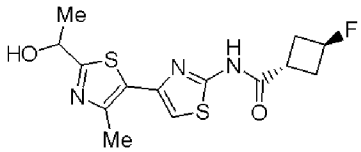
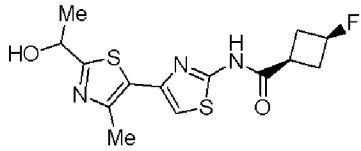
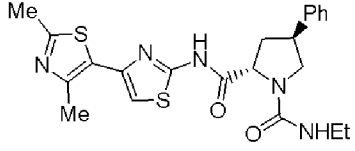
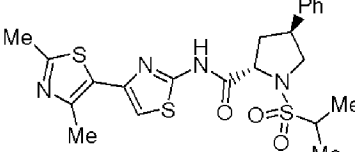
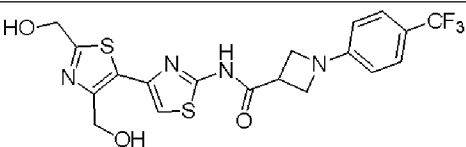
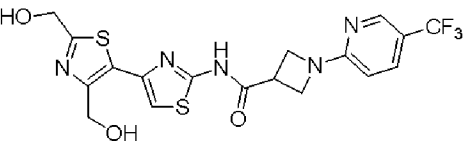
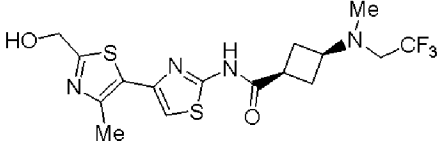
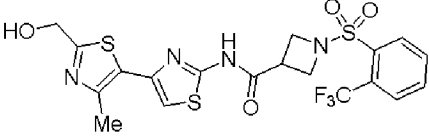
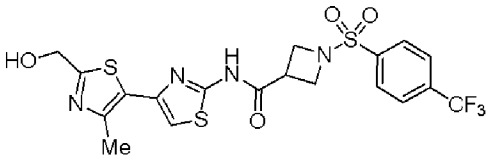
I-279			409	1.00	1
I-280			439	2.37	1
I-281			377	1.54	1
I-282			454	1.10	1
I-283			415	1.08	1
I-284			441	1.74	1
I-285			449	1.39	1
I-286			440	2.01	1
I-287		racemic	492	2.04	1
I-288		chiral	443	2.06	1

[0262]

[表34]

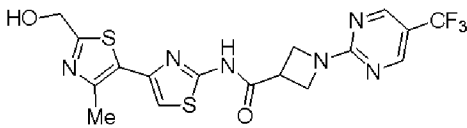
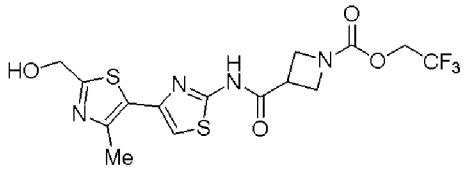
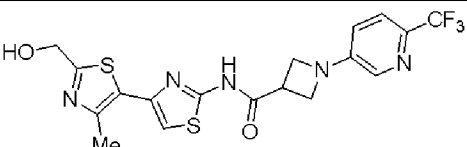
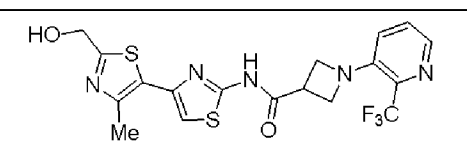
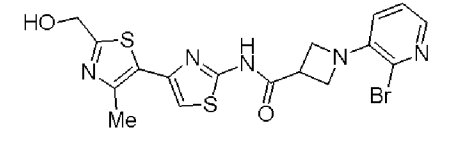
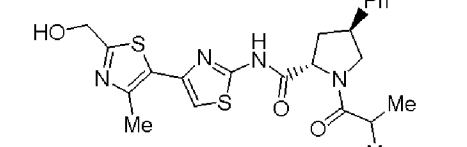
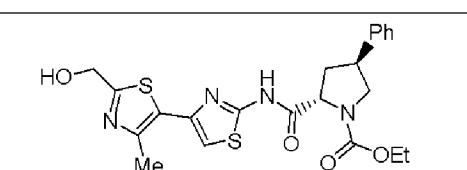
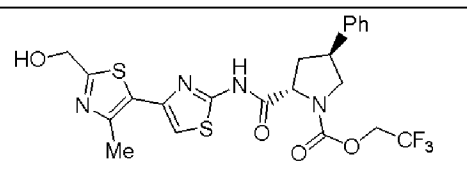
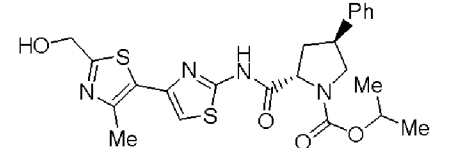
I-289		chiral	427	1.88	1
I-290		chiral	497	2.07	1
I-291		chiral	455	2.18	1
I-292		chiral	467	2.48	1
I-293		chiral	535	2.48	1
I-294		chiral	440	1.26	1
I-295			415	2.09	1
I-296			393	2.49	1
I-297			456	1.71	1

[表35]

I-298		racemic	342	1.52	1
I-299		racemic	342	1.49	1
I-300		chiral	456	1.96	1
I-301		chiral	491	2.14	1
I-302			471	2.01	8
I-303			472	1.70	8
I-304			421	1.57	1
I-305			519	1.87	8
I-306			519	1.95	8

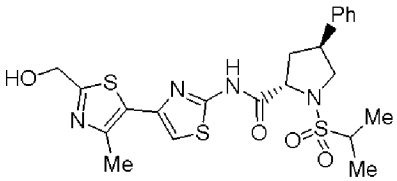
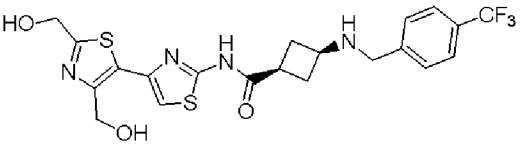
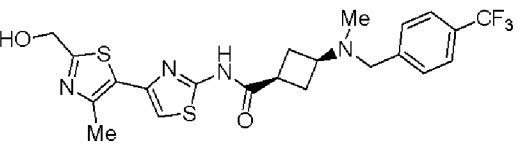
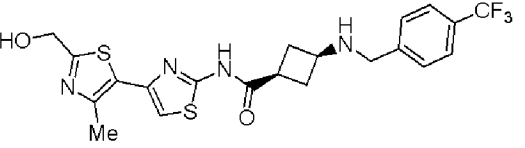
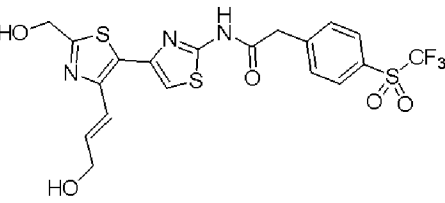
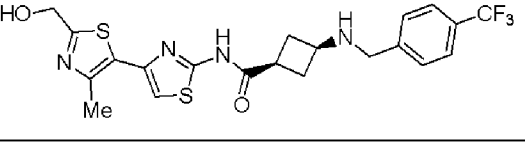
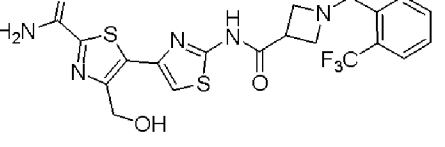
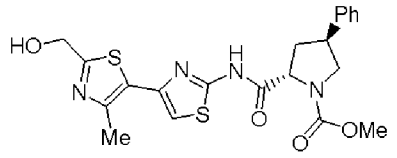
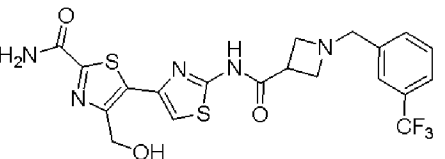
[0264]

[表36]

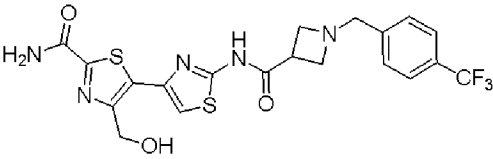
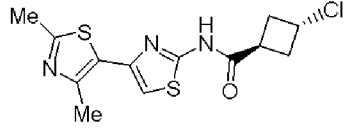
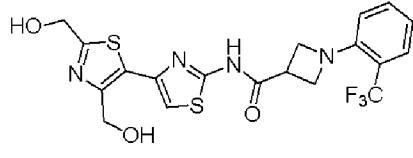
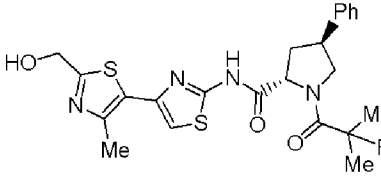
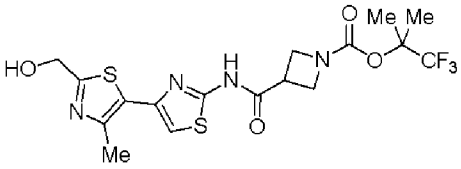
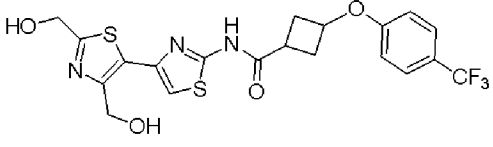
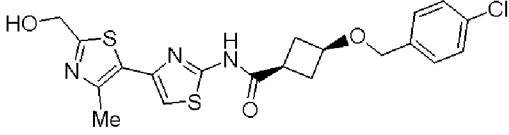
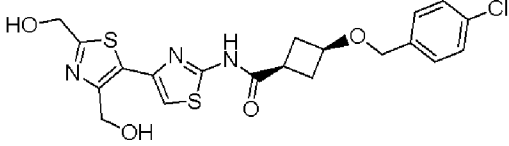
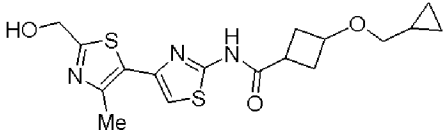
I-307			457	1.81	8
I-308			437	1.69	8
I-309			456	1.86	8
I-310			456	1.76	8
I-311			466	1.76	8
I-312		chiral	471	1.98	1
I-313		chiral	473	1.99	1
I-314		chiral	527	2.11	1
I-315		chiral	487	2.02	1

[0265]

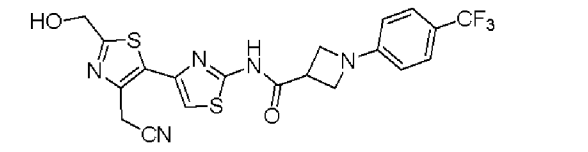
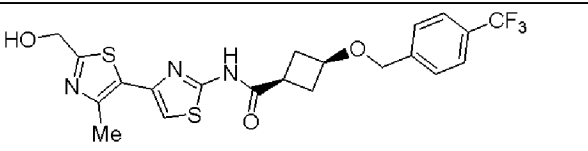
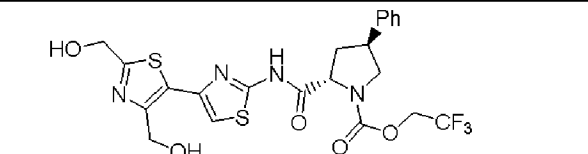
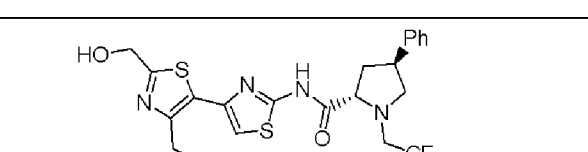
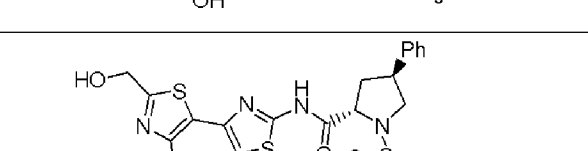
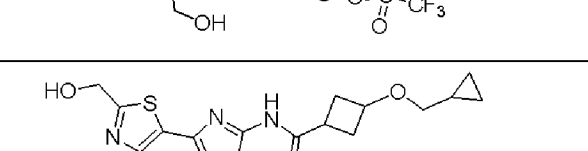
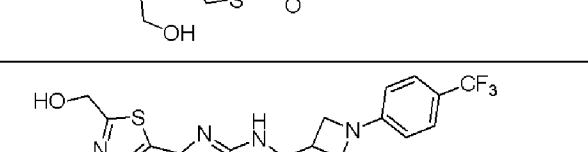
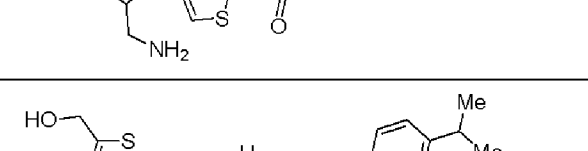
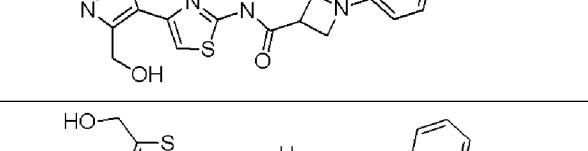
[表37]

I-316			549	2.35	1
I-317			499	1.29	1
I-318			497	1.14	1
I-319			483	1.37	1
I-320			520	1.78	1
I-321			483	1.42	1
I-322			498	1.26	8
I-323		chiral	459	1.80	1
I-324			498	1.31	8

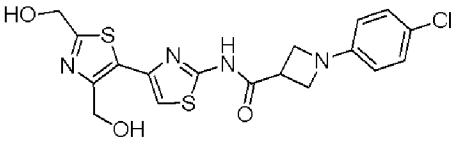
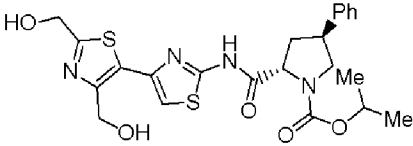
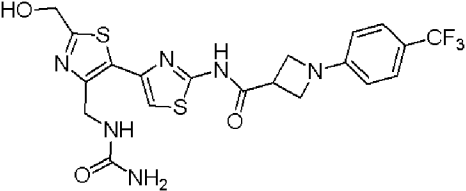
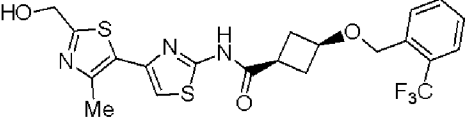
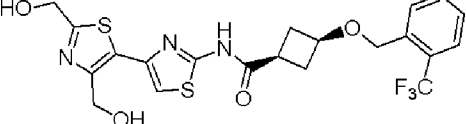
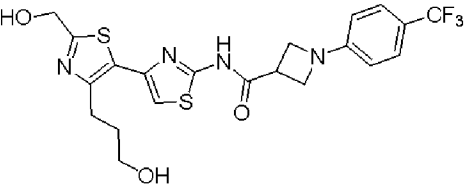
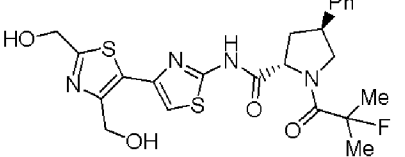
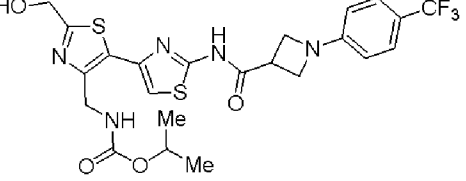
[表38]

I-325			498	1.34	8
I-326			328	1.84	1
I-327			471	2.01	8
I-328		chiral	489	1.92	1
I-329			465	1.92	8
I-330			486	2.15	5
I-331			450	2.11	1
I-332			466	1.96	1
I-333			380	1.72	1

[表39]

I-334			480	2.09	1
I-335			484	2.22	5
I-336		chiral	543	1.85	1
I-337		chiral	499	2.00	1
I-338		chiral	549	2.08	1
I-339			396	1.57	1
I-340			470	1.83	8
I-341			445	2.08	5
I-342			437	1.77	5

[表40]

I-343			437	1.83	5
I-344		chiral	503	1.83	1
I-345			513	1.93	8
I-346			484	2.17	1
I-347			500	2.02	1
I-348			499	1.94	1
I-349			505	1.84	1
I-350			556	2.28	8

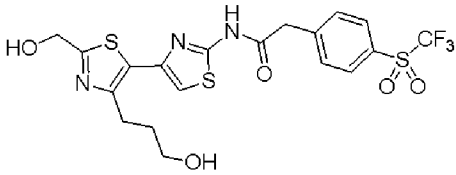
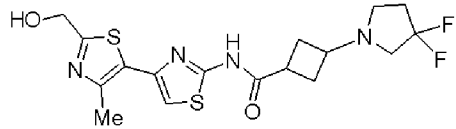
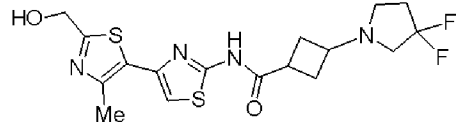
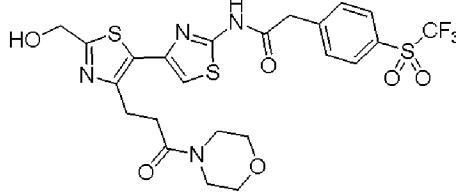
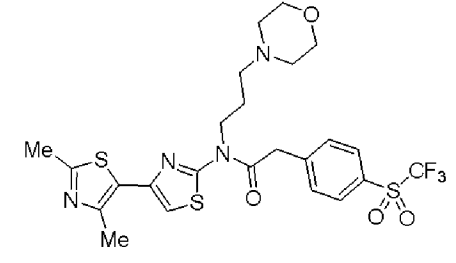
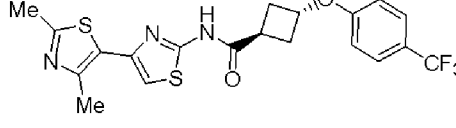
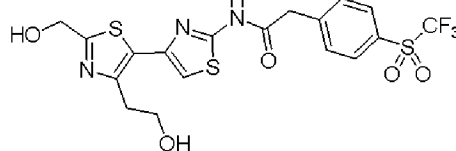
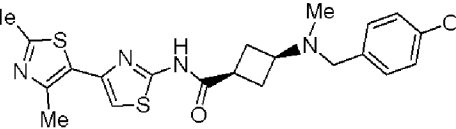
[0269]

[表41]

I-351			513	1.94	1
I-352			568	1.46	1
I-353			512	1.89	1
I-354			468	2.36	8
I-355			360	1.57	5
I-356			408	1.75	5
I-357			408	1.77	5
I-358			521	1.65	1
I-359			503	1.89	1

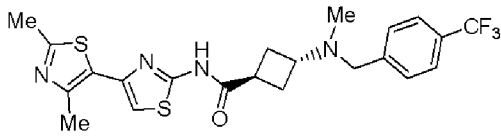
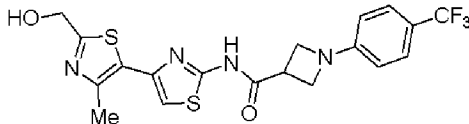
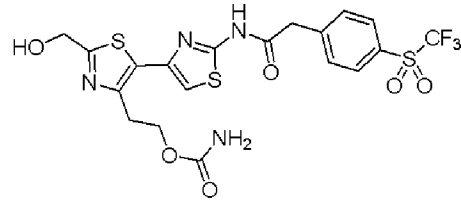
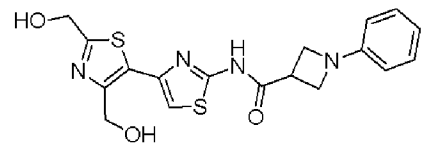
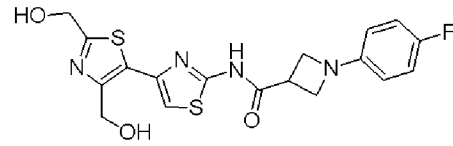
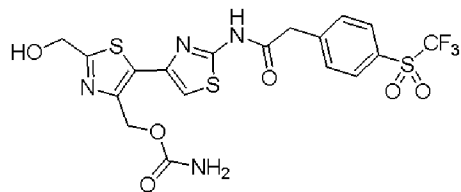
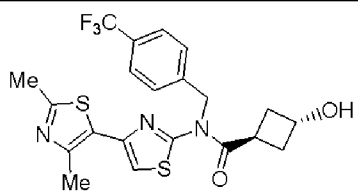
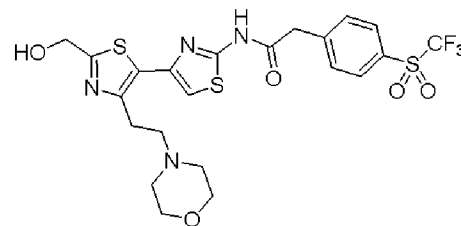
[0270]

[表42]

I-360			522	1.76	1
I-361			415	1.12	1
I-362		I-361の ジアステレオ マー	415	1.12	1
I-363			605	1.78	1
I-364			589	1.93	5
I-365			454	2.52	5
I-366			508	1.73	1
I-367			481	1.48	5

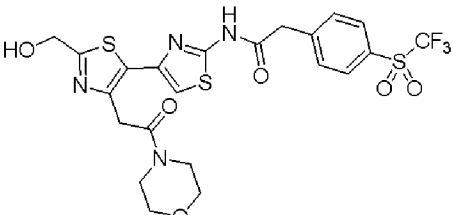
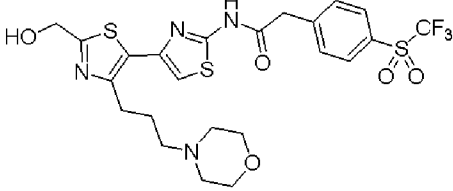
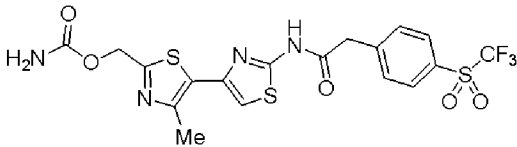
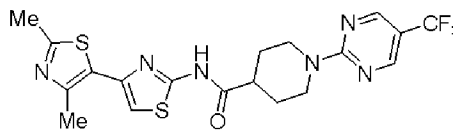
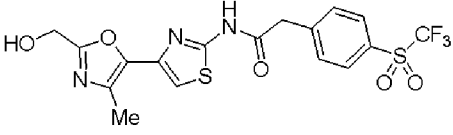
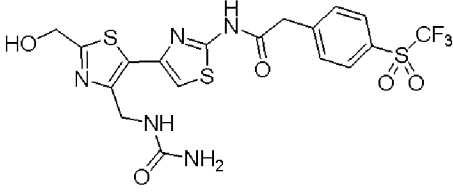
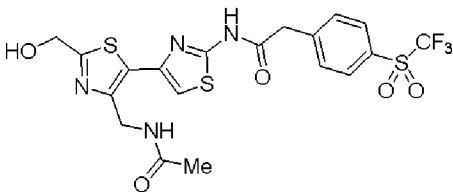
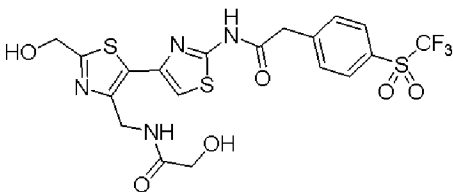
[0271]

[表43]

I-368			481	1.52	5
I-369			455	2.21	5
I-370			551	1.81	1
I-371			403	1.64	5
I-372			421	1.67	5
I-373			537	1.82	5
I-374			468	2.13	5
I-375			577	1.42	1

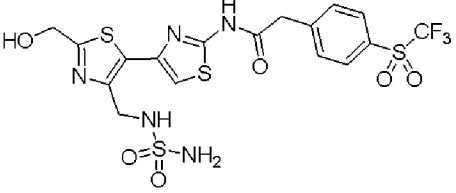
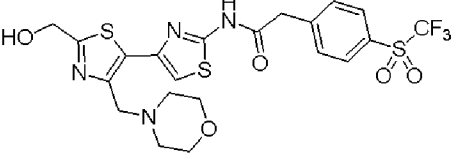
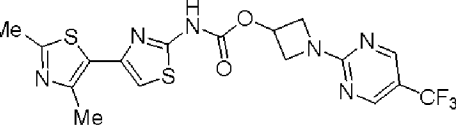
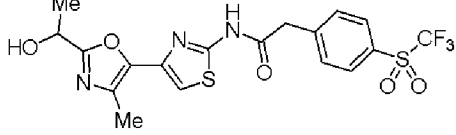
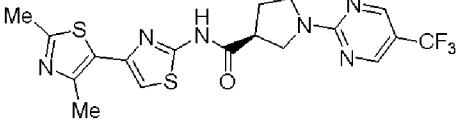
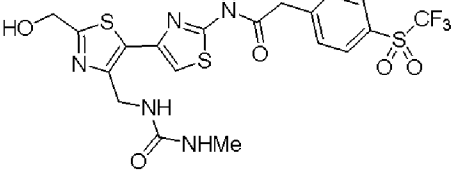
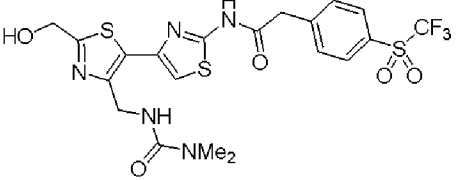
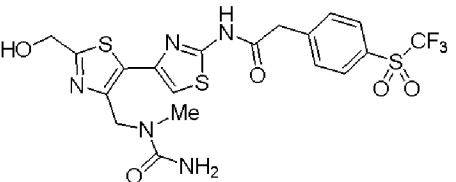
[0272]

[表44]

I-376			591	1.74	1
I-377			591	1.33	1
I-378			521	1.92	1
I-379			469	2.27	1
I-380			462	3.24	10
I-381			536	1.74	5
I-382			535	1.75	5
I-383			551	1.76	5

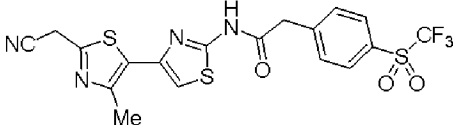
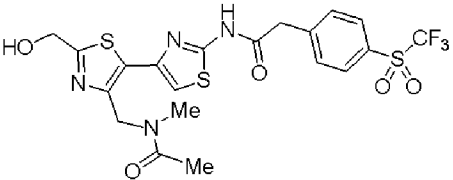
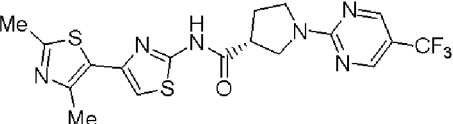
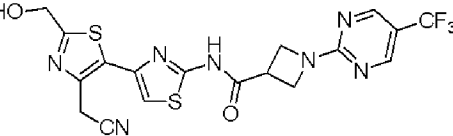
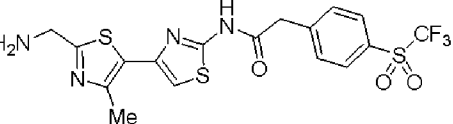
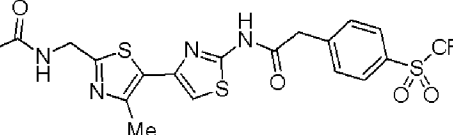
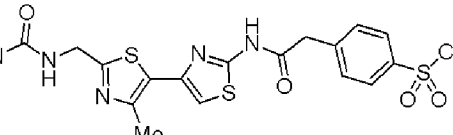
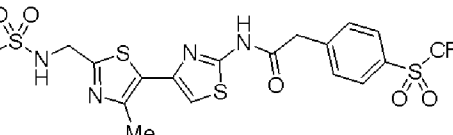
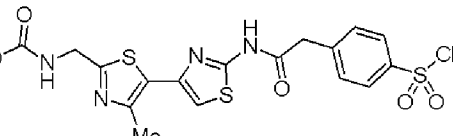
[0273]

[表45]

I-384			572	1.86	5
I-385			563	1.60	5
I-386			457	2.05	1
I-387		racemic	476	3.30	10
I-388		chiral	455	2.04	1
I-389			550	1.78	5
I-390			564	1.84	5
I-391			550	1.78	5

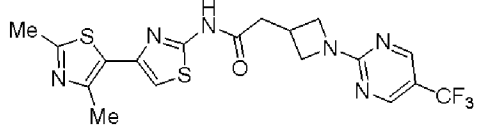
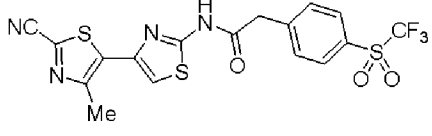
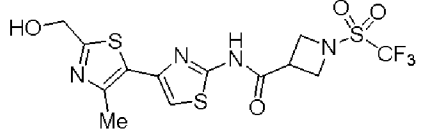
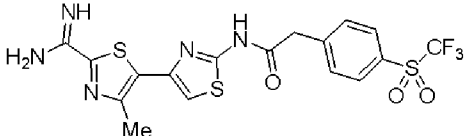
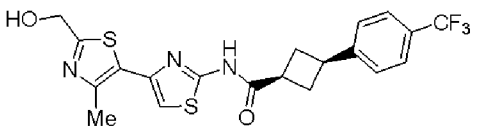
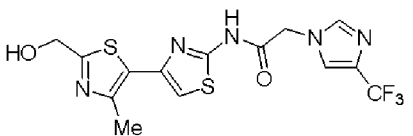
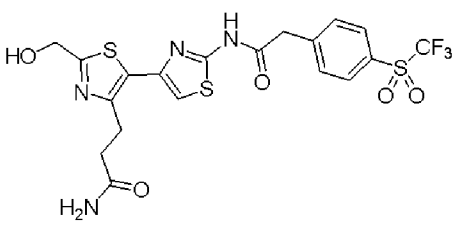
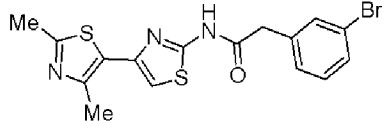
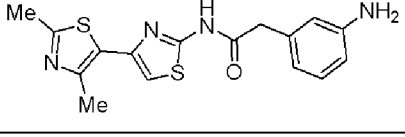
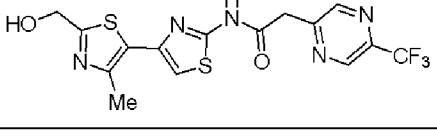
[0274]

[表46]

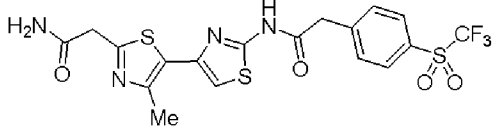
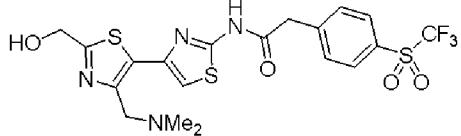
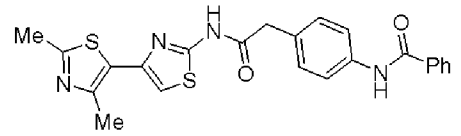
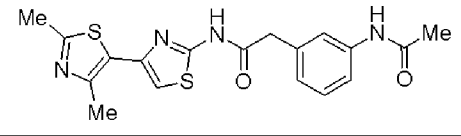
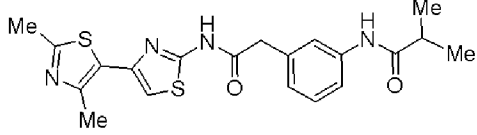
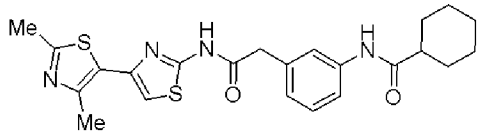
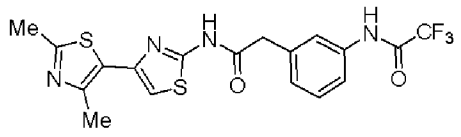
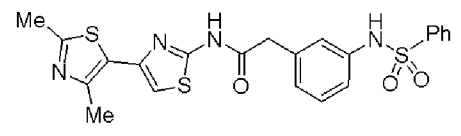
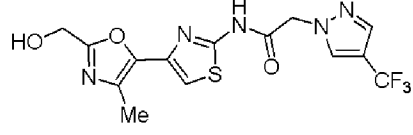
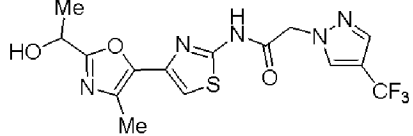
I-392			487	2.23	5
I-393			549	1.86	5
I-394		chiral	455	2.04	1
I-395			482	1.70	1
I-396			477	1.62	5
I-397			519	1.93	5
I-398			520	1.84	5
I-399			555	2.06	5
I-400			535	2.09	5

[0275]

[表47]

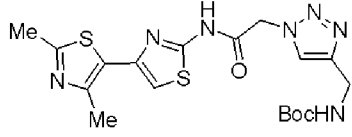
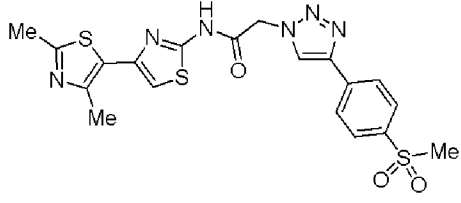
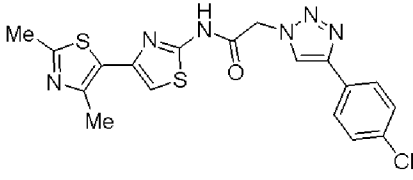
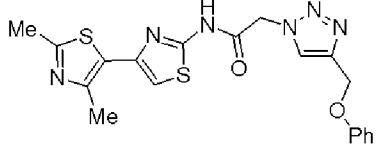
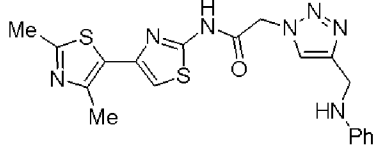
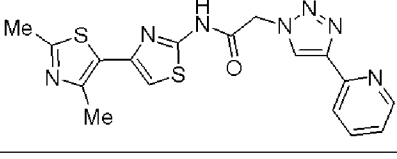
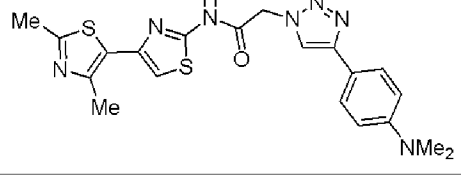
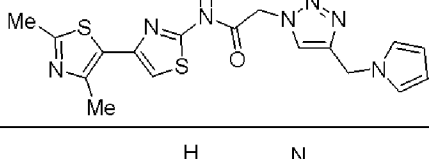
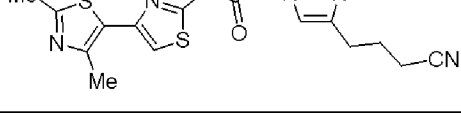
I-401			455	1.98	1
I-402			473	2.33	8
I-403			443	1.79	5
I-404			490	1.61	5
I-405			454	2.17	1
I-406			404	1.46	1
I-407			535	1.75	1
I-408			408	2.06	1
I-409			345	1.10	1
I-410			416	1.58	1

[表48]

I-411			505	1.85	5
I-412			521	1.53	5
I-413			449	1.82	1
I-414			387	1.42	1
I-415			415	1.69	1
I-416			455	2.00	1
I-417			441	1.82	1
I-418			485	1.81	1
I-419			388	2.77	10
I-420		racemic	402	2.87	10

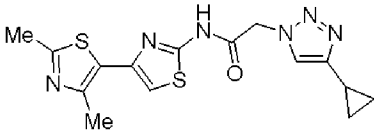
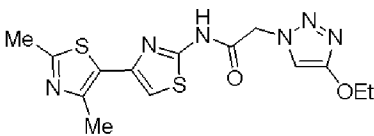
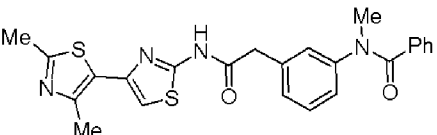
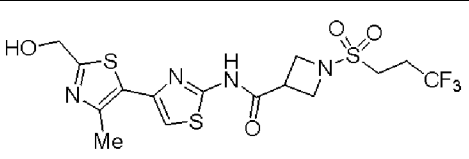
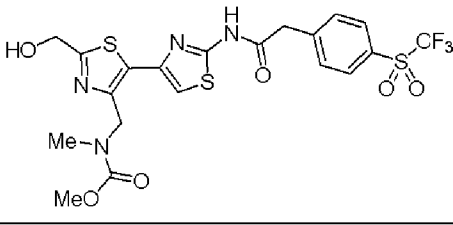
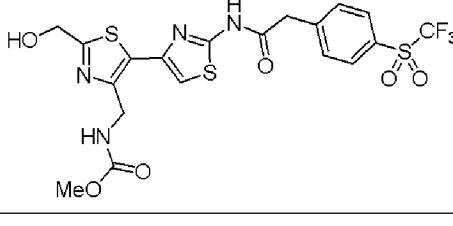
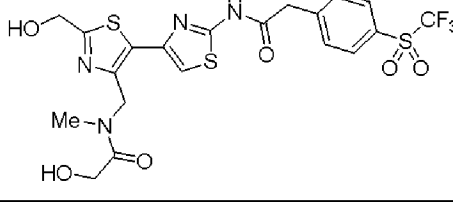
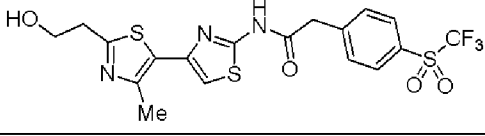
[0277]

[表49]

I-421			450	1.57	5
I-422			475	1.47	5
I-423			431	2.00	5
I-424			427	1.80	5
I-425			426	1.59	5
I-426			398	1.29	5
I-427			440	1.45	5
I-428			400	1.58	5
I-429			388	1.28	5

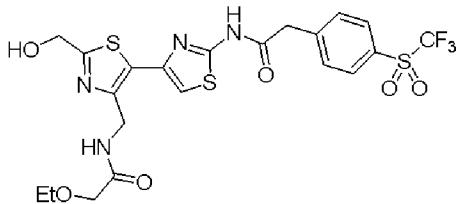
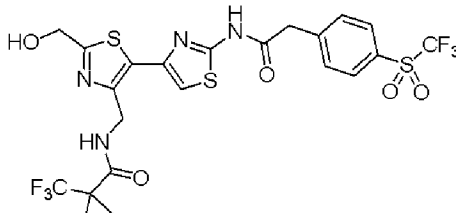
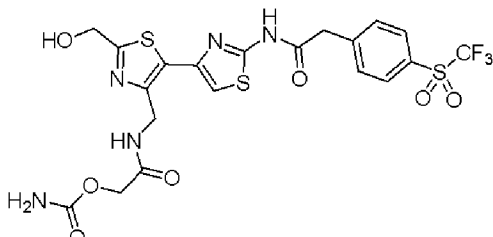
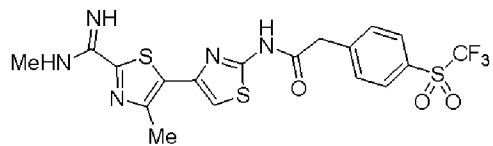
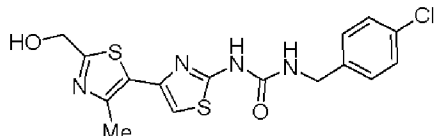
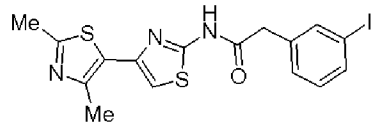
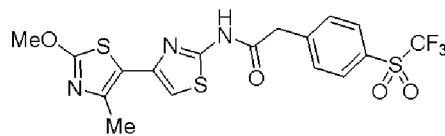
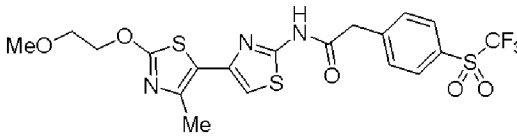
[0278]

[表50]

I-430			361	1.43	5
I-431			365	1.34	5
I-432			463	1.79	1
I-433			471	1.65	5
I-434			565	2.02	5
I-435			551	1.94	5
I-436			565	1.81	5
I-437			492	1.96	5

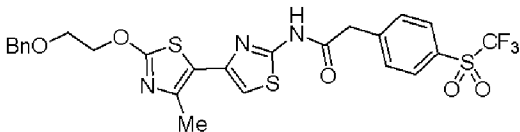
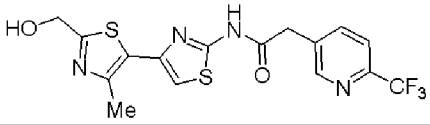
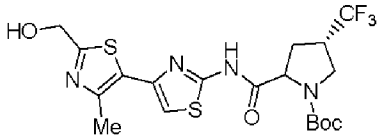
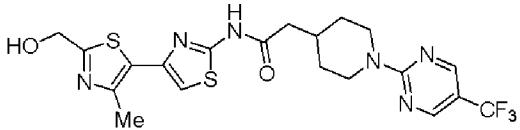
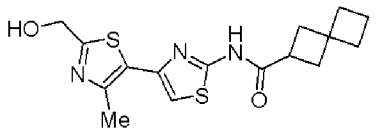
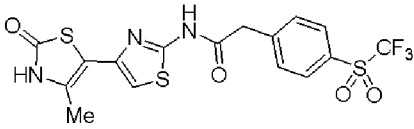
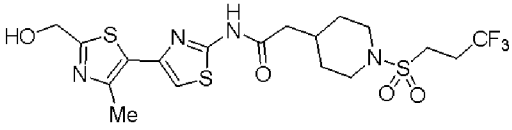
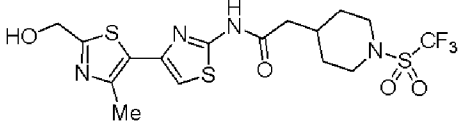
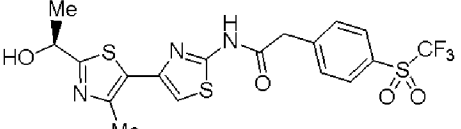
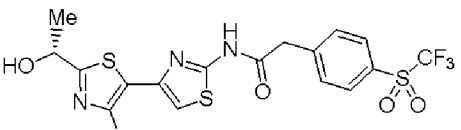
[0279]

[表51]

I-438			579	1.96	5
I-439			629	2.19	5
I-440			594	1.75	5
I-441			504	1.61	5
I-442			395	1.71	1
I-443			456	2.14	1
I-444			478	2.38	5
I-445			522	2.38	5

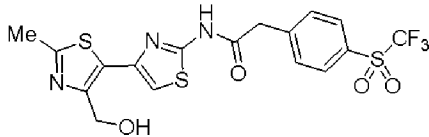
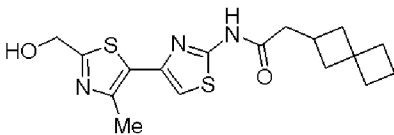
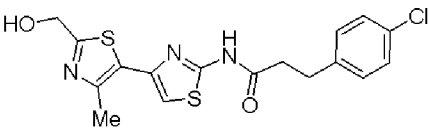
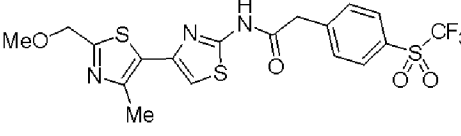
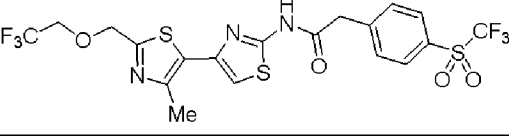
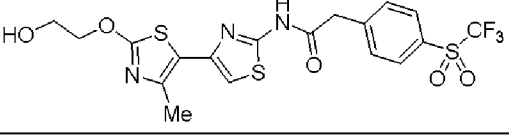
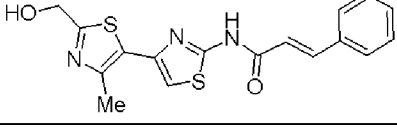
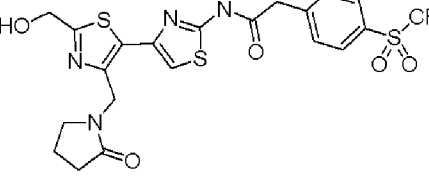
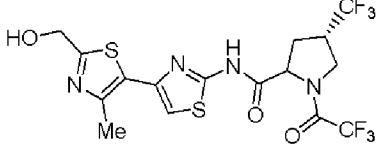
[0280]

[表52]

I-446			598	2.78	5
I-447			415	1.62	1
I-448			493.2 [*] 493.0	1.97 [*] 1.90	5
I-449			499	2.13	5
I-450			350	1.91	1
I-451			464	2.03	5
I-452			513	1.78	5
I-453			485	1.96	5
I-454		chiral	492	1.95	1
I-455		chiral	492	1.96	1

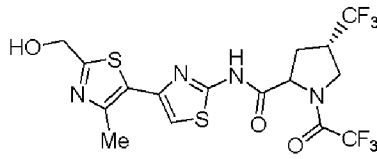
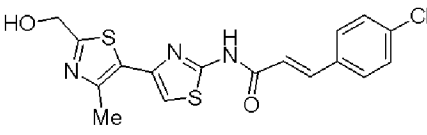
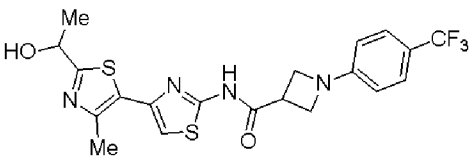
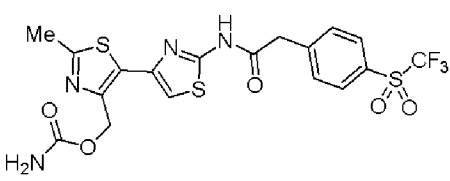
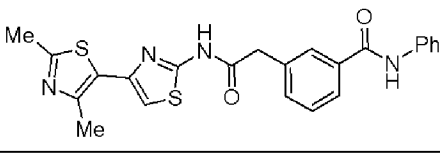
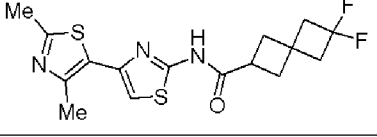
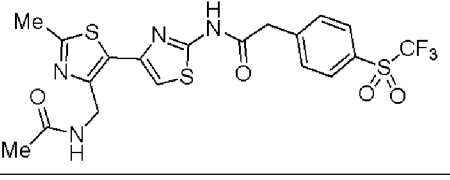
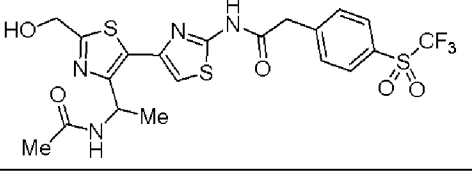
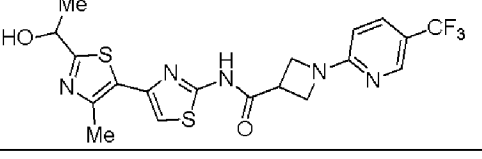
[0281]

[表53]

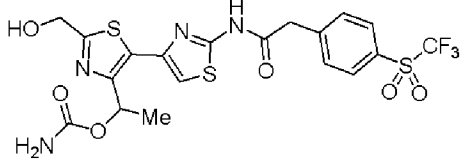
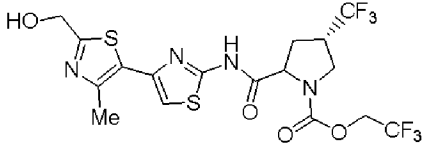
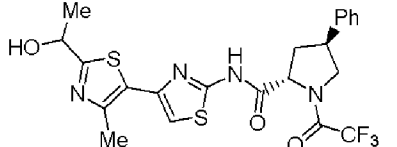
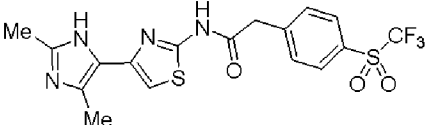
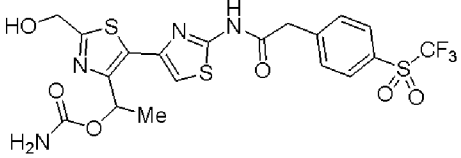
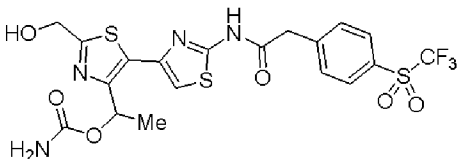
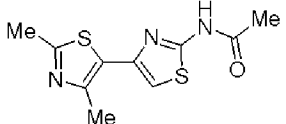
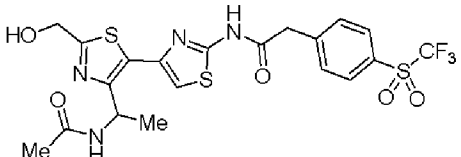
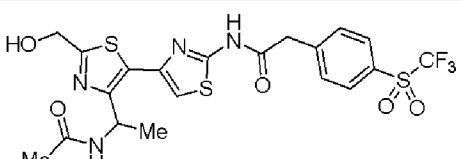
I-456			478	1.91	1
I-457			364	2.04	1
I-458			394	1.90	1
I-459			492	2.25	5
I-460			560	2.50	5
I-461			508	2.08	5
I-462			358	1.78	1
I-463			561	1.88	5
I-464			489	1.82	1

[0282]

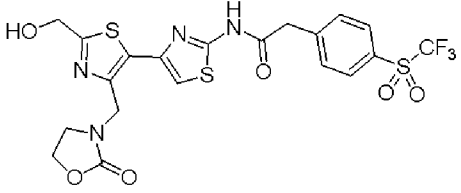
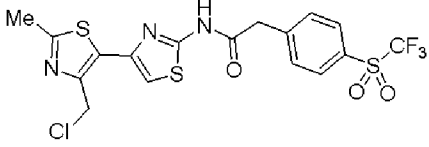
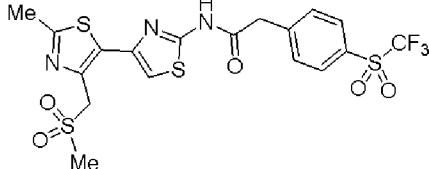
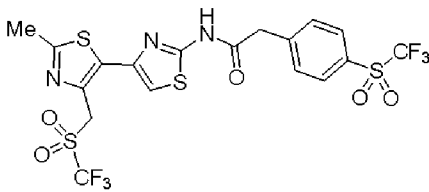
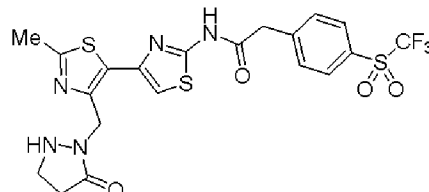
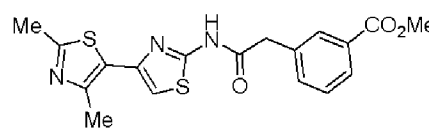
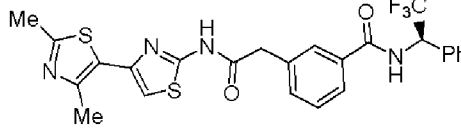
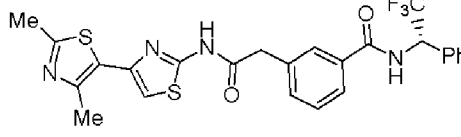
[表54]

I-465		I-464の ジアステレオ マー	489	1.80	1
I-466			392	1.98	1
I-467		racemic	469	2.16	1
I-468			521	1.88	1
I-469			449	1.89	5
I-470			370	1.94	1
I-471			519	1.89	1
I-472		racemic	549	1.90	5
I-473		racemic	470	1.84	1

[表55]

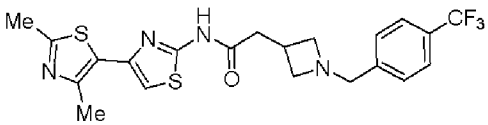
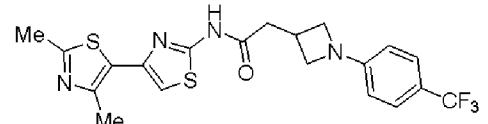
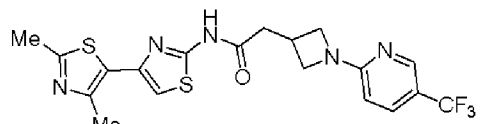
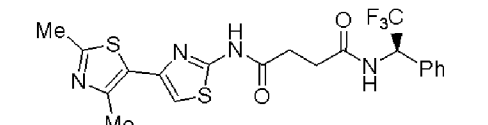
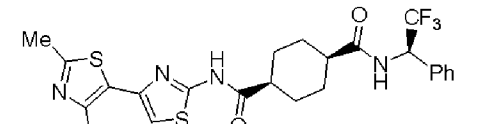
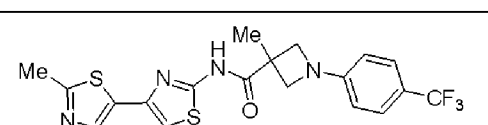
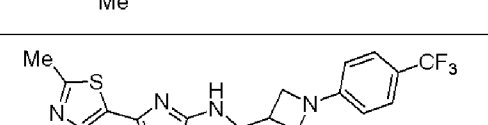
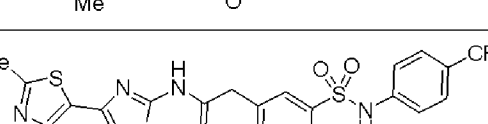
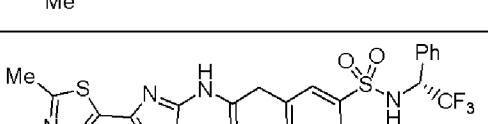
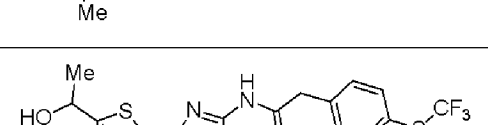
I-474		racemic	551	1.92	5
I-475			519	1.82	1
I-476			511	2.07	1
I-477			445	1.34	1
I-478		chiral (立体は 未決定)	551	1.93	5
I-479		chiral (立体は 未決定) I-478のエナ ンチオマー	551	1.93	5
I-480			254	1.18	1
I-481		chiral (立体は 未決定)	549	1.83	5
I-482		chiral (立体は 未決定) I-481のエナ ンチオマー	549	1.83	5

[表56]

I-483			563	1.78	1
I-484			496	2.24	1
I-485			540	1.99	1
I-486			594	2.48	5
I-487			546	1.80	1
I-488			388	1.80	1
I-489			531	2.08	1
I-490			531	2.08	1

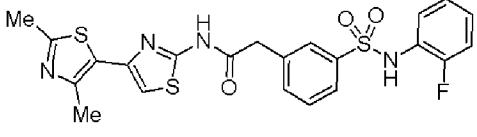
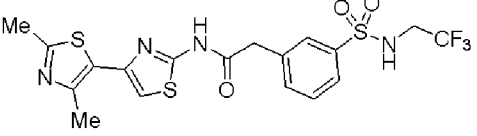
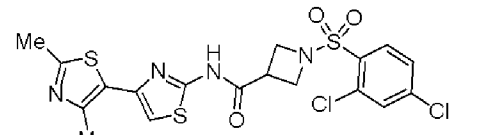
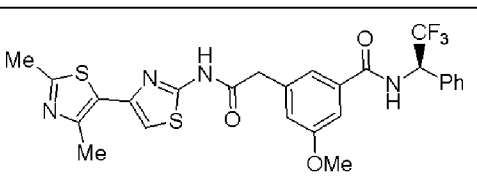
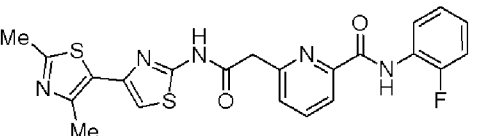
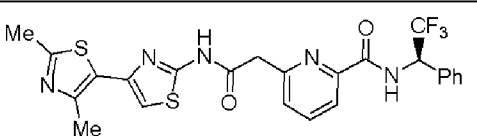
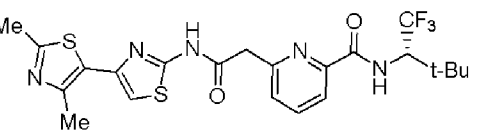
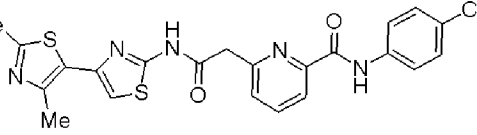
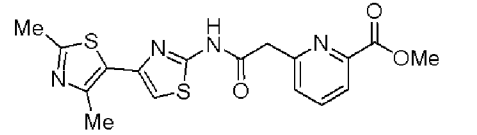
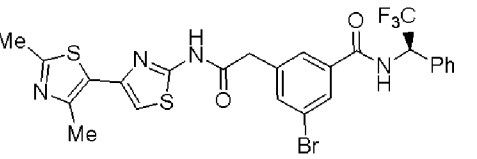
[0285]

[表57]

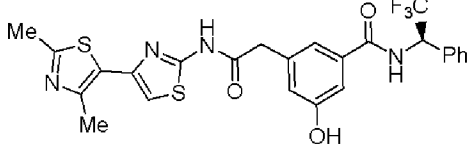
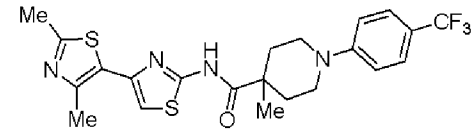
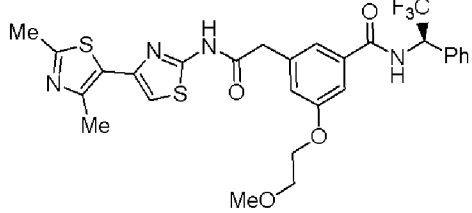
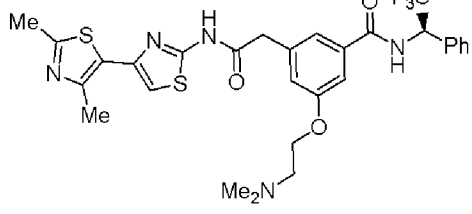
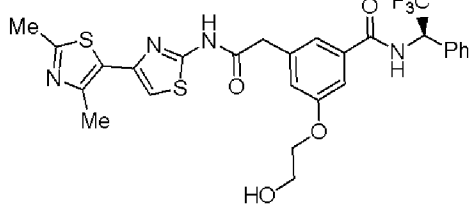
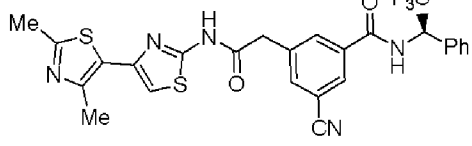
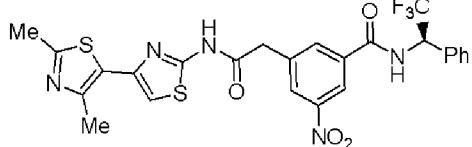
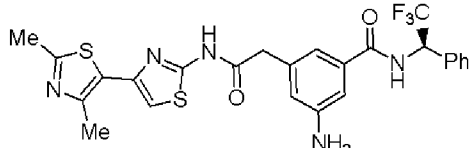
I-491			465	1.28	1
I-492			453	2.35	1
I-493			454	1.85	1
I-494		chiral	469	1.87	1
I-495			523	2.08	1
I-496			453	2.41	1
I-497			439	2.27	1
I-498			553	2.09	1
I-499			567	2.04	1
I-500		racemic	508	1.77	1

[0286]

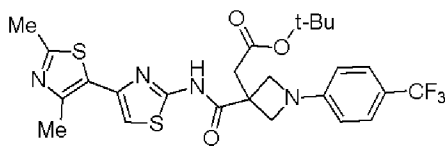
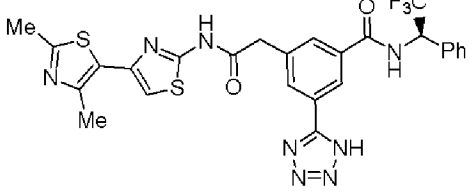
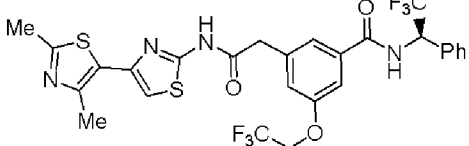
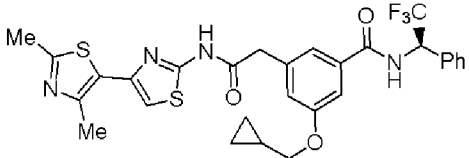
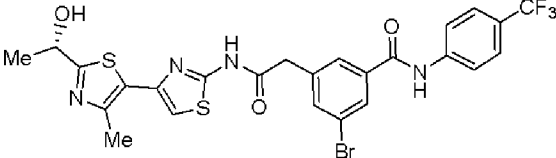
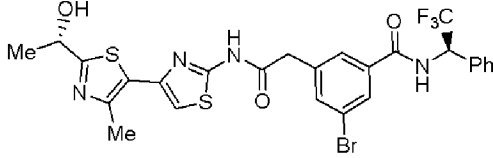
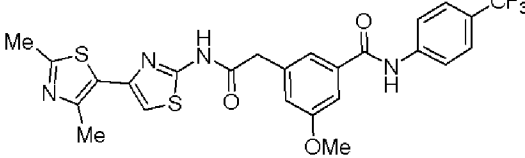
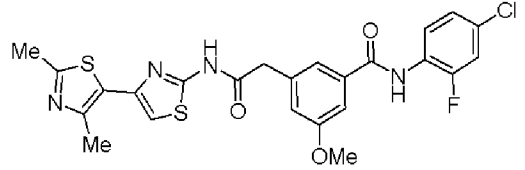
[表58]

I-501			503	1.84	1
I-502			491	1.75	1
I-503			503	2.11	1
I-504			561	2.13	1
I-505			468	1.96	1
I-506			532	2.06	1
I-507			512	2.11	1
I-508			518	2.25	1
I-509			389	1.52	1
I-510			609	2.33	1

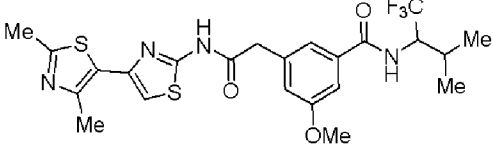
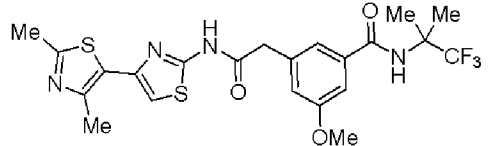
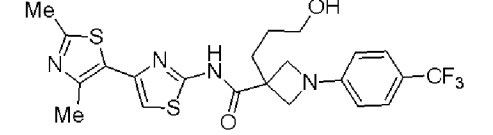
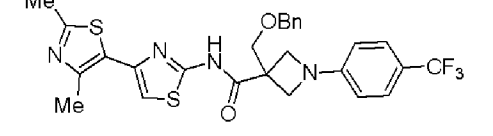
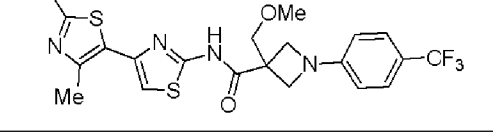
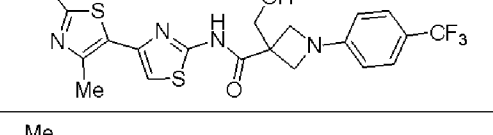
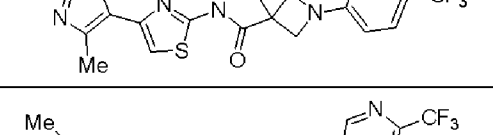
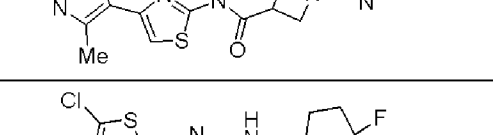
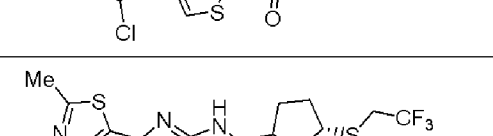
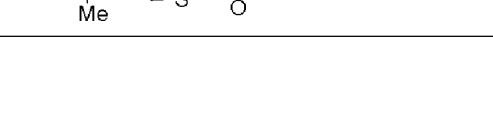
[表59]

I-511			547	1.89	1
I-512		racemic	481	2.55	1
I-513			605	2.11	1
I-514			618	1.40	1
I-515			591	1.87	1
I-516			556	2.11	1
I-517			576	2.19	1
I-518			546	1.86	1

[表60]

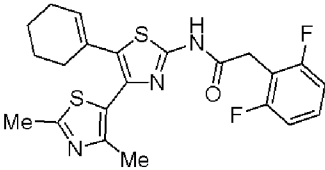
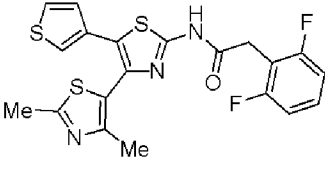
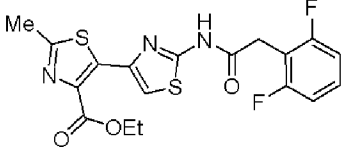
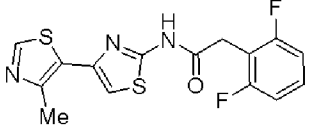
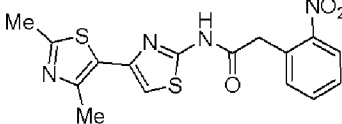
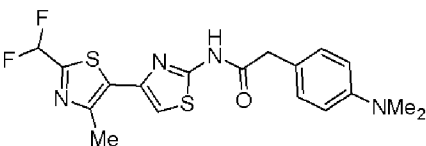
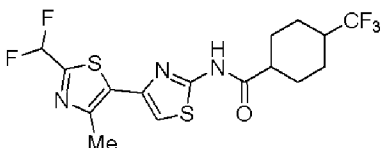
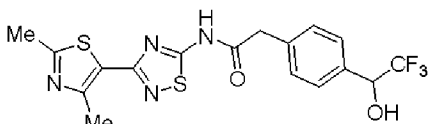
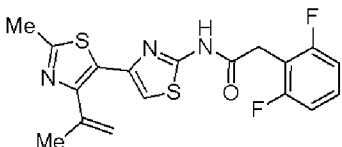
I-519		racemic	553	2.66	1
I-520			599	1.91	1
I-521			629	2.31	1
I-522			601	2.35	1
I-523		chiral	625	2.42	5
I-524		chiral	639	2.26	5
I-525			547	2.24	1
I-526			531	2.12	1

[表61]

I-527		racemic	527	2.07	1
I-528			513	1.98	1
I-529		racemic	497	2.14	1
I-530		racemic	559	2.75	1
I-531		racemic	483	2.44	1
I-532		racemic	469	2.15	1
I-533		racemic	457	2.34	1
I-534			441	1.88	1
I-535			384	2.48	1
I-536		racemic	422	2.25	1

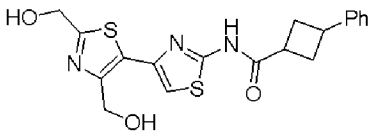
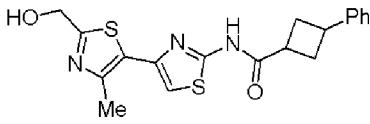
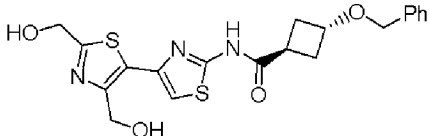
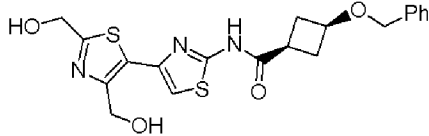
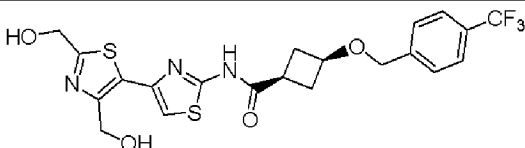
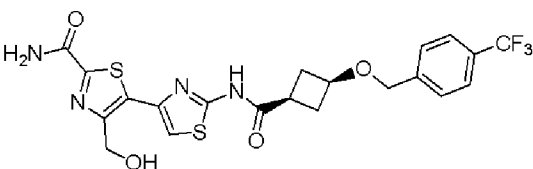
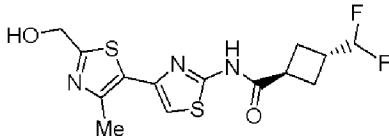
[0290]

[表62]

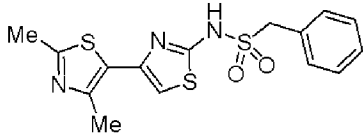
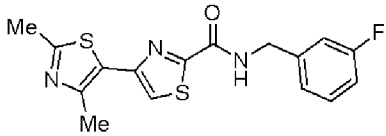
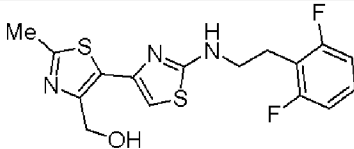
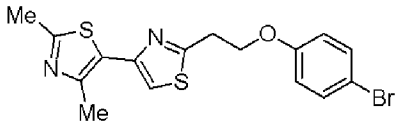
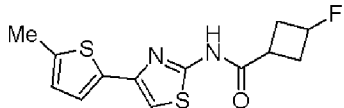
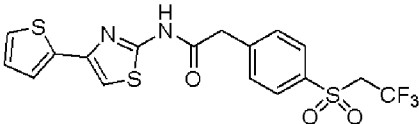
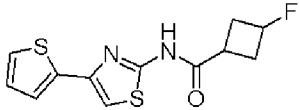
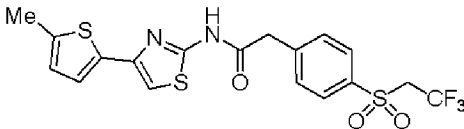
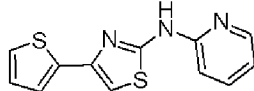
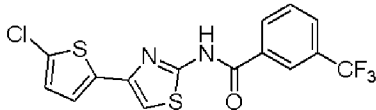
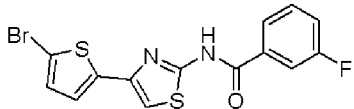
I-537			446	2.50	5
I-538			448	2.24	5
I-539			424	2.11	1
I-540			352	1.89	1
I-541			375	1.70	5
I-542			409	1.58	5
I-543			426	2.48	5
I-544			429	1.92	1
I-545			392	2.19	1

[0291]

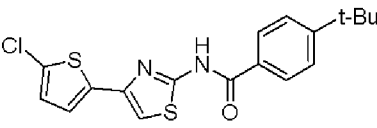
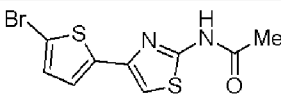
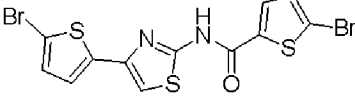
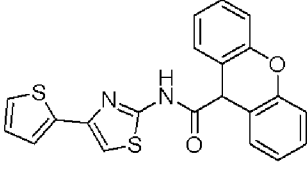
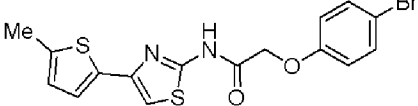
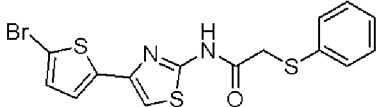
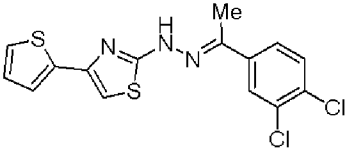
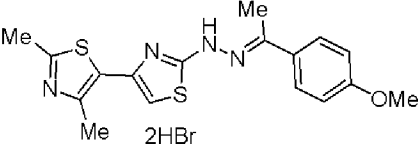
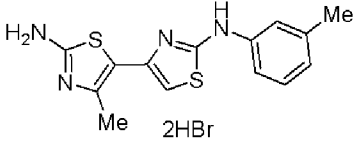
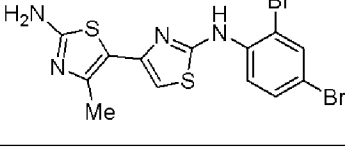
[表63]

化合物 番号	化学構造	立体	NMR
I-546			¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 12.35 (1.0H, s), 7.49–7.47 (1.0H, m), 7.36–7.19 (5.0H, m), 6.09 (1.0H, t, J = 5.9 Hz), 5.36 (1.0H, t, J = 5.6 Hz), 4.71 (2.0H, d, J = 5.9 Hz), 4.64 (2.0H, d, J = 5.6 Hz), 3.54–3.45 (1.0H, m), 2.67–2.50 (3.0H, m), 2.39–2.33 (2.0H, m).
I-547			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.54 (1.0H, s), 7.35–7.19 (5.0H, m), 6.96 (1.0H, s), 4.91 (2.0H, d, J = 5.4 Hz), 3.45–3.38 (1.0H, m), 3.20–3.09 (1.0H, m), 2.65–2.42 (7.0H, m).
I-548			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 11.01 (1.0H, s), 7.38–7.29 (5.0H, m), 6.99 (1.0H, s), 4.90 (2.0H, s), 4.82 (2.0H, d, J = 5.6 Hz), 4.46 (2.0H, s), 4.36–4.30 (1.0H, m), 3.24–3.17 (2.0H, m), 2.63–2.55 (2.0H, m), 2.36–2.25 (2.0H, m).
I-549			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.40–7.27 (5.0H, m), 6.95 (1.0H, s), 4.83 (2.0H, s), 4.79 (2.0H, s), 4.46 (2.0H, s), 4.06–3.99 (1.0H, m), 3.49 (1.0H, s), 2.82–2.73 (1.0H, m), 2.52–2.48 (2.0H, m), 2.38–2.35 (2.0H, m).
I-550			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.90 (1.0H, s), 7.61 (2.0H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (2.0H, d, J = 8.0 Hz), 7.02 (1.0H, s), 4.88–4.85 (4.0H, m), 4.52 (2.0H, s), 4.14–4.02 (1.0H, m), 2.85–2.74 (1.0H, m), 2.64–2.54 (2.0H, m), 2.54–2.48 (1.0H, m), 2.47–2.35 (2.0H, m).
I-551			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.90 (1.0H, s), 7.61 (2.0H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (2.0H, d, J = 8.0 Hz), 7.02 (1.0H, s), 4.88–4.85 (4.0H, m), 4.52 (2.0H, s), 4.14–4.02 (1.0H, m), 2.85–2.74 (1.0H, m), 2.64–2.54 (2.0H, m), 2.54–2.48 (1.0H, m), 2.47–2.35 (2.0H, m).
I-552			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.54 (1.0H, s), 6.98 (1.0H, s), 5.87 (1.0H, td, J = 56.9, 2.9 Hz), 4.91 (2.0H, br s), 3.23–3.15 (2.0H, m), 2.89–2.74 (1.0H, m), 2.59 (3.0H, s), 2.58–2.49 (2.0H, m), 2.38–2.29 (2.0H, m).

[表64]

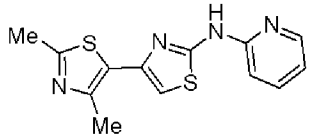
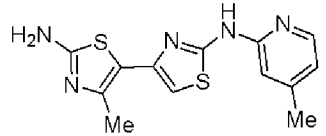
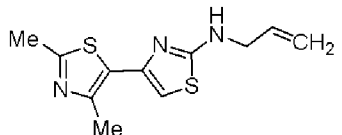
化合物 番号	化学構造	立体	[M+H]	RT	LC/MS メソッド
II-1			366	1.57	1
II-2			348	2.05	1
II-3			368	1.95	1
II-4			395	2.52	1
II-5			A:296 [*] B:297	A:2.08 [*] B:2.12	5
II-6			447	2.12	5
II-7			A:283 [*] B:283	A:1.89 [*] B:1.93	5
II-8			461	2.26	5
II-9			260	2.01	1
II-10			389	2.74	1
II-11			383	2.58	1

[0293] [表65]

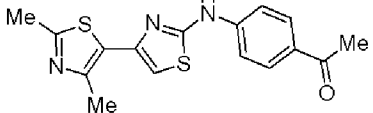
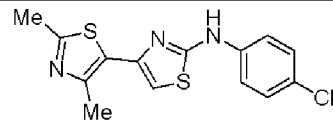
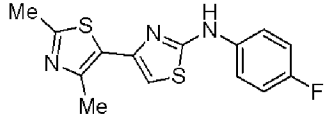
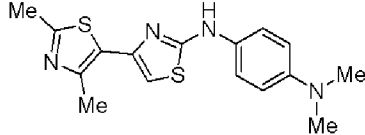
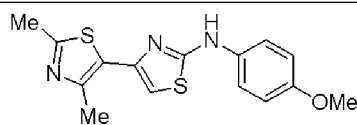
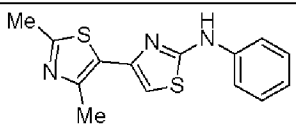
II-12			377	2.95	1
II-13			302	1.98	1
II-14			449	2.78	1
II-15			391	2.50	1
II-16			409	2.58	1
II-17			411	2.55	1
II-18			368	2.94	1
II-19			359	2.25	1
II-20			303	1.24	1
II-21			445	1.56	1

[0294]

[表66]

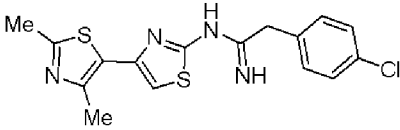
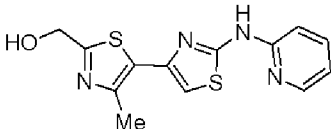
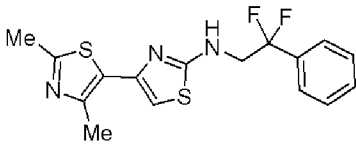
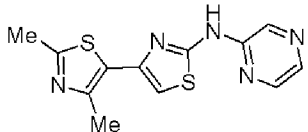
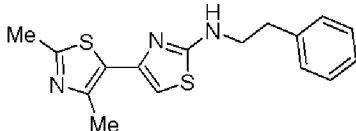
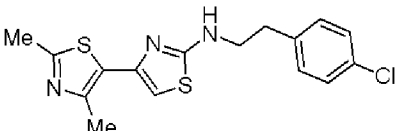
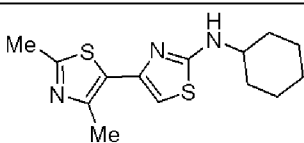
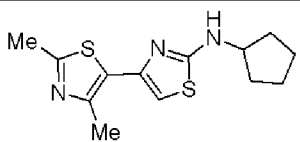
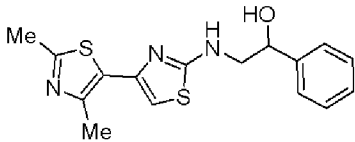
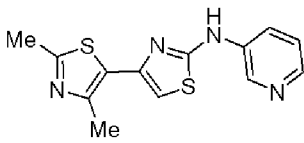
II-22			289	1.70	1
II-23			304	1.06	1
II-24			252	1.57	1

[0295] [表67]

化合物 番号	化学構造	立体	NMR
II-25			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.88Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.88Hz, 2H), 10.8 (s, 1H).
II-26			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.62Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.62Hz, 2H), 10.5 (s, 1H).
II-27			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.10–7.25 (m, 2H), 7.60–7.75 (m, 2H), 10.4 (s, 1H).
II-28			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 6.74 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 9.92 (s, 1H).
II-29			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 10.1 (s, 1H).
II-30			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.86Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.11Hz, 2H), 10.1 (s, 1H).

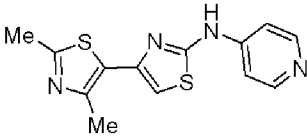
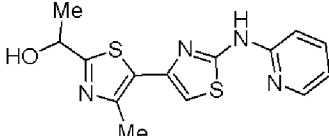
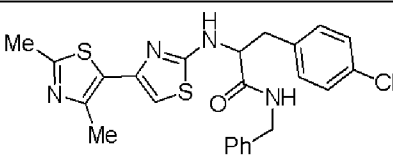
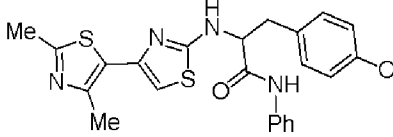
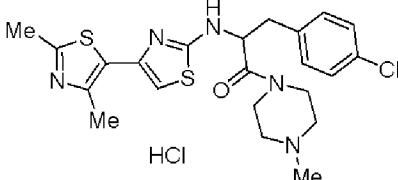
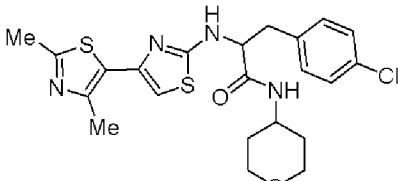
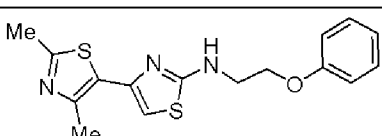
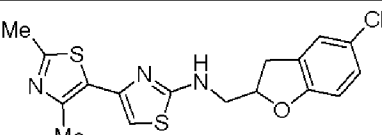
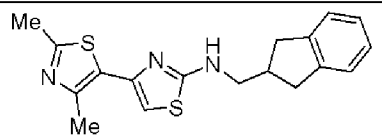
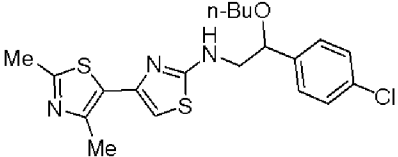
[0296]

[表68]

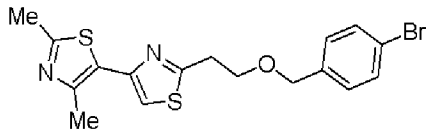
化合物 番号	化学構造	立体	[M+H]	RT	LC/MS メソッド
II-31			363	1.46	1
II-32			305	1.42	1
II-33			352	2.02	1
II-34			290	1.48	1
II-35			316	2.03	1
II-36			350	2.24	1
II-37			294	2.09	1
II-38			280	1.91	1
II-39		racemic	332	1.57	1
II-40			289	0.92	1

[0297]

[表69]

II-41			289	0.86	1
II-42		racemic	319	1.53	1
II-43		racemic	483	2.15	1
II-44		racemic	469	2.21	1
II-45		racemic	476	1.26	1
II-46		racemic	477	1.82	1
II-47			332	2.00	1
II-48		racemic	378	2.20	1
II-49			342	2.23	1
II-50		racemic	422	2.76	1

[0298] [表70]

II-51			409	2.50	1

*立体異性体に関して、2種類のピークが観測された。

[0299] 試験例1 TRPV4阻害活性 (IC_{50} 値)

各化合物について、細胞を用いたTRPV4阻害活性の測定を行った。

(方法) 化合物のTRPV4阻害活性は以下の手順で評価した。

(1) CHO-K1細胞にヒトTRPV4を安定発現させた細胞を用いて評価を行った。

(2) 測定前日に凍結保存細胞を解凍し、アッセイ用培地 (MEM- α 、10% FBS、2 mmol/L GlutaMax、50 unit Penicillin、50 μ g/mL Streptomycin) にて洗浄後、再懸濁した。

(3) 細胞4000個/wellを384 wellのプレートに播種し、37°C、5%CO₂インキュベーター内で24時間培養した細胞をアッセイプレートとして実験に使用した。

(4) アッセイプレートをアッセイバッファー (Hanks、20 mmol/L HEPES、2.5 mmol/L probenecid、pH 7.4) にて洗浄し、同バッファーを20 μ L/well残した。

(5) 蛍光指示薬溶液 (9 μ mol/L Fluo-4-AM、0.09% Pluronic F-127/アッセイバッファー) を10 μ L/well添加し、37°C、5%CO₂インキュベーターにて1時間静置した。(Fluo-4-AMの最終濃度: 3 μ mol/L)

(6) アッセイプレートをアッセイバッファーにて洗浄し、同バッファーを20 μ L/well残した後、室温にて10分間静置した。

(7) 希釈した化合物溶液を、蛍光測定装置FLIPR TETRA (Molecular devices社) 内蔵のピペッターにてアッセイプレー

トに $20 \mu\text{L}$ / well 添加し、混合した。

(8) 約5分後、FLIPR TETRA内蔵のピペッターにてアッセイプレートに 4α -PDD溶液を $20 \mu\text{L}$ / well 添加し、混合した。(4α -PDDの最終濃度: $1 \mu\text{mol/L}$)

(9) 化合物添加後から約10分間、励起波長: $470-495 \text{ nm}$ / 測定波長: $515-575 \text{ nm}$ にて蛍光を測定した。

また、化合物のTRPV4阻害活性 (IC_{50} 値) は以下の手順で算出した。

(10) 化合物存在下において 4α -PDD溶液添加直前から添加5分後までの蛍光値の最大値と最小値の差の値を用いて、化合物非存在下のサンプルを0%阻害、阻害陽性対照であるルテニウムレッド (Ruthenium Red) $20 \mu\text{mol/L}$ のサンプルを100%阻害として、化合物の抑制率を次式にて算出した。

$$\text{抑制率} = (1 - (\text{化合物による阻害} - 100\% \text{阻害}) / (0\% \text{阻害} - 100\% \text{阻害})) \times 100$$

(11) 化合物濃度 $10 \mu\text{mol/L}$ から3倍希釈系列で 0.5 nmol/L / Lまでの10点について抑制率を求め、ロジスティック近似法により IC_{50} 値 (nmol/L) を算出した。

(結果)

I-156: 30 nmol/L

I-297: 22 nmol/L

I-382: 22 nmol/L

I-521: 1.6 nmol/L

[0300] 試験例2 TRPV4阻害活性 (IC_{50} 値)

各化合物について、細胞を用いたTRPV4阻害活性の測定を行った。

(方法) 化合物のTRPV4阻害活性は以下の手順で評価した。

(1) CHO-K1細胞にヒトTRPV4を安定発現させた細胞を用いて評価を行った。

(2) 測定前日に凍結保存細胞を解凍し、アッセイ用培地 (MEM- α 、10% FBS、4 mmol/L L-Glutamine、50 unit Penicillin、50 μ g/mL Streptomycin) にて洗浄後、再懸濁した。

(3) 細胞4000個/wellを384 wellのプレートに播種し、37°C、5%CO₂インキュベーター内で24時間培養した細胞をアッセイプレートとして実験に使用した。

(4) アッセイプレートをアッセイバッファー (Hanks、20 mmol/L HEPES、2.5 mmol/L probenecid、pH 7.4) にて洗浄し、同バッファーを20 μ L/well残した。

(5) 蛍光指示薬溶液 (9 μ mol/L Fluo 3-AM、0.09% Pluronic F-127、1% BSA /アッセイバッファー) を10 μ L/well添加し、37°C、5%CO₂インキュベーターにて1時間静置した。(Fluo 3-AMの最終濃度: 3 μ mol/L)

(6) アッセイプレートをアッセイバッファーにて洗浄し、同バッファーを20 μ L/well残した後、室温にて10分間静置した。

(7) 希釈した化合物溶液を、蛍光測定装置FLIPR 384 (Molecular devices社) 内蔵のピペッターにてアッセイプレートに20 μ L/well添加し、混合した。

(8) 約4分後、FLIPR TETRA内蔵のピペッターにてアッセイプレートに4 α -PDD溶液を25 μ L/well添加し、混合した。(4 α -PDDの最終濃度: 600 nmol/L)

(9) 化合物添加後から約7分間、励起波長: 488 nm/測定波長: 510-570 nmにて蛍光を測定した。

また、化合物のTRIPV4阻害活性 (IC₅₀値) は以下の手順で算出した。

(10) 化合物存在下において4 α -PDD溶液添加直前から添加3分後までの蛍光値の最大値と最小値の差の値を用いて、化合物非存在下のサンプル

を0%阻害、阻害陽性対照であるルテニウムレッド (Ruthenium Red) $20 \mu\text{mol/L}$ のサンプルを100%阻害として、化合物の抑制率を次式にて算出した。

$$\text{抑制率} = (1 - (\text{化合物による阻害} - 100\% \text{阻害}) / (0\% \text{阻害} - 100\% \text{阻害})) \times 100$$

(11) 化合物濃度 $3.85 \mu\text{g/mL}$ から2倍希釈系列で 7.5 ng/mL までの10点について抑制率を求め、ロジスティック近似法により IC_{50} 値 (nmol/L) を算出した。

(結果)

$11 - 22 : 73 \text{ nmol/L}$

[0301] 試験例3 TRPV4 阻害活性 (IC_{50} 値)

各化合物について、細胞を用いたTRPV4 阻害活性の測定を行った。

(方法) 化合物のTRPV4 阻害活性は以下の手順で評価した。

(1) CHO-K1 細胞にヒトTRPV4 を安定発現させた細胞を用いて評価を行った。

(2) 測定前日に凍結保存細胞を解凍し、アッセイ用培地 (MEM- α 、10% FBS、 2 mmol/L GlutaMax、50 unit Penicillin、 $50 \mu\text{g/mL}$ Streptomycin) にて洗浄後、再懸濁した。

(3) 細胞4000個/wellを384 wellのプレートに播種し、 37°C 、5% CO_2 インキュベーター内で24時間培養した細胞をアッセイプレートとして実験に使用した。

(4) アッセイプレートをアッセイバッファー (Hanks、 20 mmol/L HEPES、 2.5 mmol/L probenecid、pH7.4) にて洗浄し、同バッファーを $20 \mu\text{L/well}$ 残した。

(5) 蛍光指示薬溶液 ($9 \mu\text{mol/L}$ Fluo4-AM、0.09% Pluronic F-127/アッセイバッファー) を $10 \mu\text{L/well}$ 添加し、 37°C 、5% CO_2 インキュベーターにて1時間静置した。(Fluo4-AMは細胞内Ca²⁺濃度を検出する蛍光指示薬である。)

u o 4 - A M の最終濃度 : $3 \mu\text{mol/L}$)

(6) アッセイプレートのアッセイバッファーにて洗浄し、同バッファーを $20 \mu\text{L/well}$ 残した後、室温にて 10 分間静置した。

(7) 希釈した化合物溶液を、蛍光測定装置 FLIPR TETRA (Molecular Devices 社) 内蔵のピペッターにてアッセイプレートに $20 \mu\text{L/well}$ 添加し、混合した。

(8) 約 5 分後、FLIPR TETRA 内蔵のピペッターにてアッセイプレートに低浸透圧溶液 (5.4 mmol/L KCl 、 $0.34 \text{ mmol/L Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $0.44 \text{ mmol/L KH}_2\text{PO}_4$ 、 $0.41 \text{ mmol/L MgSO}_4$ 、 $0.49 \text{ mmol/L MgCl}_2$ 、 $1.26 \text{ mmol/L CaCl}_2$ 、 $5.6 \text{ mmol/L Glucose}$ 、 20 mmol/L HEPES 、 $2.5 \text{ mmol/L probenecid}$ 、 $0.1\% \text{ Pluronic F-127}$) を $20 \mu\text{L/well}$ 添加し、混合した。(最終浸透圧 : 218 mOsm)

(9) 化合物添加後から約 5 分間、励起波長 : $470-495 \text{ nm}$ / 測定波長 : $515-575 \text{ nm}$ にて蛍光を測定した。

また、化合物の TRPV4 阻害活性 (IC_{50} 値) は以下の手順で算出した。

(10) 化合物存在下において低浸透圧溶液添加直前から添加 5 分後までの蛍光値の最大値と最小値の差の値を用いて、化合物非存在下のサンプルを 0% 阻害、阻害陽性対照であるルテニウムレッド (Ruthenium Red) $20 \mu\text{mol/L}$ のサンプルを 100% 阻害として、化合物の抑制率を次式にて算出した。

$$\text{抑制率} = (1 - (\text{化合物による阻害} - 100\% \text{ 阻害}) / (0\% \text{ 阻害} - 100\% \text{ 阻害})) \times 100$$

(11) 化合物濃度 $10 \mu\text{mol/L}$ から 3 倍希釈系列で 0.5 nmol/L までの 10 点について抑制率を求め、ロジスティック近似法により IC_{50} 値 (nmol/L) を算出した。

[0302] 試験例 4 TRPV4 阻害活性 (Ki 値)

各化合物について、細胞を用いたTRPV4阻害活性の測定を行った。

(方法) 化合物のTRPV4活性は以下の手順で評価した。

(1) CHO-K1細胞にヒトTV4を安定発現させた細胞を用いた。

(2) 細胞はMEM- α 培地 (SIGMA M4526 : 500ml)、FBS (HyClone SH30070.03 : 10%)、L-Glutamine 200mmol/L (GIBCO : 4mmol/L)、P/S (ナカライテスク : 1%)、G418 (ナカライテスク : 1mg/mL) を用いて培養し、継代した。

(3) 測定前日に細胞20,000個/wellを96 wellプレートに播種し、37℃、5%CO₂インキュベーター内で24時間培養したプレートをアッセイプレートとして実験に使用した。

(4) アッセイバッファー (Hank's Balanced Salt Solution 9.8g, 1mol/L HEPES (pH7.5), 250mmol/L probenecid) にて細胞を洗浄した。

(5) Caイオン指示蛍光色素Fluo-3を添加し、37℃、5%CO₂インキュベーター中にて1時間静置した。(Fluo-3の最終濃度 : 5 μ mol/L)

(6) アッセイプレートをアッセイバッファーにて洗浄し、同バッファーを30 μ L/well残した後、37℃で10分間静置した。

(7) 希釈した化合物溶液を、蛍光測定装置FDSS3000 (浜松ホトニクス社) 内臓のピペッターにてアッセイプレートに20 μ L/well添加し、混合した。

(8) FDSS3000内臓ピペッターにてアッセイプレートに4 α -PDD溶液 (0.1% Pluronic F-127添加アッセイバッファー) を50 μ L/well添加し、混合した。

(9) 化合物添加後から約8分間、励起波長 : 480nm/測定波長 : 540nmにて蛍光を測定した。

また化合物のTRPV4阻害活性 (K_i値) は以下の手順で算出した。

(10) 化合物存在下において、 4α -PDD溶液添加直前から添加8分後までの蛍光値の最大値と最小値の差の値を用いて、化合物非存在下のサンプルを0%阻害、阻害陽性対照であるルテニウムレッド (Ruthenium Red) $10\mu\text{mol/L}$ のサンプルを100%阻害として、化合物の抑制率を次式にて算出した。

$$\text{抑制率} = (1 - (\text{化合物による阻害} - 100\% \text{阻害}) / (0\% \text{阻害} - 100\% \text{阻害})) \times 100$$

(11) 化合物濃度 $10\mu\text{mol/L}$ から3倍希釈系列で 0.5nmol/L までの10点について、測定値よりCaイオン流入阻害率(%)を下式によって求め、流入を50%抑制する用量 (IC_{50}) を用量反応曲線より算出した。

$$\text{Caイオン流入阻害率}(\%) = 100 - [(\text{被検化合物存在下の蛍光量} - \text{バックグラウンド蛍光量}) / (\text{全蛍光量} - \text{バックグラウンド蛍光量})] \times 100$$

(12) 化合物非存在下で 4α -PDD濃度 $20\mu\text{mol/L}$ から3倍希釈系列で、9点の蛍光値を測定し、 4α -PDDの活性率を次式にて算出した。

$$\text{活性率} = (\text{化合物による活性} - 0\% \text{活性}) / (100\% \text{活性} - 0\% \text{活性}) \times 100$$

(13) 上記各ポイントの活性率を求め、用量反応曲線から EC_{50} を算出した。

(14) アゴニスト (4α -PDD) の用量反応曲線から求められた EC_{50} 、本発明化合物の IC_{50} を下式に適応し、 K_i 値を算出した。

$$K_i = \text{IC}_{50} / 1 + ([A] / \text{EC}_{50})$$

[A] : 用いたアゴニスト濃度

(結果)

$1 - 20 : 34.4\text{nmol/L}$

[0303] 本発明化合物すべてのTRPV4阻害活性(試験例1、2および4)の結

果を以下の表に示す。なお、 IC_{50} 値は、 0 nmol/L 以上 $\sim 100\text{ nmol/L}$ 未満を「A」、 100 nmol/L 以上 $\sim 1000\text{ nmol/L}$ 未満を「B」、 1000 nmol/L 以上 $\sim 8000\text{ nmol/L}$ 未満を「C」とする。また、 K_i 値は、 0 nmol/L 以上 $\sim 100\text{ nmol/L}$ 未満を「D」、 100 nmol/L 以上 $\sim 1000\text{ nmol/L}$ 未満を「E」、 1000 nmol/L 以上 $\sim 3000\text{ nmol/L}$ 未満を「F」とする。

[0304]

[表71]

化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	試験例2 IC50 (nmol/L)	試験例4 Ki (nmol/L)	化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	試験例2 IC50 (nmol/L)	試験例4 Ki (nmol/L)	化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	試験例2 IC50 (nmol/L)	試験例4 Ki (nmol/L)
I-1			E	I-61	B			I-121	B		
I-2	B		E	I-62	C			I-122	B		
I-3	B		E	I-63	C			I-123	C		
I-4	A		D	I-64	B			I-124	A		
I-5			E	I-65	C			I-125	C		
I-6			F	I-66	C			I-126	C		
I-7			E	I-67	C			I-127	B		
I-8			E	I-68	C			I-128	B		
I-9			E	I-69	C			I-129	B		
I-10			E	I-70	C			I-130	B		
I-11			E	I-71	C			I-131	B		
I-12			E	I-72	C			I-132	A		
I-13	A		E	I-73	C			I-133	C		
I-14	A		D	I-74	C			I-134	A		
I-15			E	I-75	C			I-135	C		
I-16			E	I-76	A			I-136	A		
I-17	C		E	I-77	A			I-137	B		
I-18	B		D	I-78	A			I-138	C		
I-19	A		D	I-79	B			I-139	B		
I-20			D	I-80	B			I-140	C		
I-21			D	I-81	C			I-141	A		
I-22			D	I-82	C			I-142	A		
I-23	B		D	I-83	C			I-143	B		
I-24	B		E	I-84	C			I-144	B		
I-25			E	I-85	C			I-145	A		
I-26			E	I-86	C			I-146	A		
I-27	B		D	I-87	C			I-147	A		
I-28			E	I-88	C			I-148	B		
I-29	B		E	I-89	C			I-149	A		
I-30	C			I-90	C			I-150	A		
I-31	A		D	I-91	C			I-151	B		
I-32	B		D	I-92	B			I-152	B		
I-33			E	I-93	B			I-153	C		
I-34	B		D	I-94	B			I-154	B		
I-35	A		D	I-95	B			I-155	B		
I-36	A		D	I-96	B			I-156	A		
I-37			F	I-97	B			I-157	B		
I-38			D	I-98	B			I-158	A		
I-39			E	I-99	A			I-159	A		
I-40			E	I-100	A			I-160	A		
I-41			E	I-101	C			I-161	A		
I-42			F	I-102	B			I-162	A		
I-43	A		D	I-103	C			I-163	A		
I-44			E	I-104	A			I-164	B		
I-45			E	I-105	C			I-165	B		
I-46	A		D	I-106	C			I-166	B		
I-47	C		E	I-107	B			I-167	C		
I-48			D	I-108	C			I-168	B		
I-49	A		D	I-109	C			I-169	A		
I-50	B		D	I-110	B			I-170	B		
I-51			F	I-111	C			I-171	B		
I-52			D	I-112	C			I-173	B		
I-53	B		E	I-113	C			I-174	A		
I-54			D	I-114	C			I-175	B		
I-55			D	I-115	C			I-176	A		
I-56			E	I-116	C			I-177	B		
I-57			E	I-117	B			I-178	B		
I-58			D	I-118	B			I-179	C		
I-59	B		E	I-119	C			I-180	A		
I-60	C			I-120	C			I-181	C		

[表72]

化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	試験例2 IC50 (nmol/L)	試験例4 Ki (nmol/L)	化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)
I-182	C			I-242	A	I-302	A	I-362	C	I-422	B
I-183	B			I-243	B	I-303	B	I-363	B	I-423	A
I-184	A			I-244	B	I-304	B	I-364	C	I-424	A
I-185	A			I-245	A	I-305	B	I-365	A	I-425	B
I-186	A		D	I-246	A	I-306	A	I-366	A	I-426	C
I-187		C		I-247	C	I-307	A	I-367	A	I-427	B
I-188	C			I-248	C	I-308	B	I-368	A	I-428	B
I-189	C			I-249	B	I-309	A	I-369	A	I-429	C
I-190	A			I-250	A	I-310	A	I-370	A	I-430	B
I-191	A			I-251	C	I-311	A	I-371	B	I-431	C
I-192	C			I-252	C	I-312	B	I-372	B	I-432	B
I-193	C			I-253	B	I-313	A	I-373	A	I-433	B
I-194	C			I-254	C	I-314	A	I-374	C	I-434	A
I-195	A			I-255	B	I-315	A	I-375	A	I-435	A
I-196	A			I-256	C	I-316	A	I-376	C	I-436	B
I-197	B			I-257	B	I-317	C	I-377	A	I-437	A
I-198	B			I-258	A	I-318	A	I-378	B	I-438	A
I-199	B			I-259	A	I-319	B	I-379	A	I-439	A
I-200	C			I-260	A	I-320	A	I-380	B	I-440	B
I-201	A			I-261	B	I-321	B	I-381	B	I-441	B
I-202	A			I-262	A	I-322	B	I-382	A	I-442	B
I-203	C			I-263	B	I-323	A	I-383	B	I-443	A
I-204	A			I-264	A	I-324	B	I-384	B	I-444	A
I-205	B			I-265	B	I-325	B	I-385	B	I-445	C
I-206	B			I-266	B	I-326	A	I-386	C	I-446	C
I-207	B			I-267	C	I-327	A	I-387	B	I-447	A
I-208	A			I-268	B	I-328	A	I-388	A	I-448	A
I-209	C			I-269	C	I-329	A	I-389	A	I-449	A
I-210	A			I-270	B	I-330	A	I-390	A	I-450	A
I-211	B			I-271	A	I-331	A	I-391	B	I-451	B
I-212	A			I-272	A	I-332	B	I-392	A	I-452	C
I-213	B			I-273	A	I-333	C	I-393	B	I-453	B
I-214	B			I-274	C	I-334	A	I-394	A	I-454	A
I-215	B			I-275	C	I-335	A	I-395	A	I-455	A
I-216	B			I-276	A	I-336	B	I-396	A	I-456	A
I-217	C			I-277	A	I-337	C	I-397	B	I-457	A
I-218	A			I-278	A	I-338	B	I-398	C	I-458	A
I-219			E	I-279	C	I-339	C	I-399	C	I-459	B
I-220			E	I-280	A	I-340	B	I-400	B	I-460	C
I-221			D	I-281	B	I-341	A	I-401	B	I-461	B
I-222			D	I-282	B	I-342	B	I-402	B	I-462	B
I-223	B		E	I-283	C	I-343	A	I-403	B	I-463	B
I-224	B		D	I-284	B	I-344	B	I-404	B	I-464	C
I-225	A		D	I-285	B	I-345	A	I-405	A	I-465	B
I-226	B		D	I-286	A	I-346	A	I-406	C	I-466	B
I-227			E	I-287	A	I-347	B	I-407	B	I-467	A
I-228			E	I-288	A	I-348	A	I-408	A	I-468	A
I-229			D	I-289	B	I-349	B	I-409	B	I-469	A
I-230			D	I-290	A	I-350	A	I-410	A	I-470	A
I-231			E	I-291	B	I-351	C	I-411	B	I-471	A
I-232			E	I-292	A	I-352	A	I-412	C	I-472	C
I-233			F	I-293	A	I-353	A	I-413	B	I-473	B
I-234			F	I-294	C	I-354	A	I-414	C	I-474	B
I-235	A			I-295	B	I-355	B	I-415	B	I-475	B
I-236	B			I-296	C	I-356	B	I-416	A	I-476	A
I-237	B			I-297	A	I-357	A	I-417	A	I-477	C
I-238	A			I-298	C	I-358	B	I-418	A	I-478	B
I-239	B			I-299	C	I-359	A	I-419	C	I-479	C
I-240	C			I-300	C	I-360	A	I-420	C	I-480	C
I-241	B			I-301	A	I-361	C	I-421	C	I-481	B

[0306] [表73]

化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	試験例2 IC50 (nmol/L)	試験例4 Ki (nmol/L)	化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	試験例2 IC50 (nmol/L)	試験例4 Ki (nmol/L)	化合物 番号	試験例1 IC50 (nmol/L)	試験例2 IC50 (nmol/L)	試験例4 Ki (nmol/L)
I-482	B			I-523	A			II-12		C	
I-483	B			I-524	A			II-13		C	
I-484	A			I-525	A			II-14		C	
I-485	B			I-526	A			II-15		C	
I-486	B			I-527	A			II-16		B	
I-487	B			I-528	A			II-17		C	
I-488	A			I-529	B			II-18		C	
I-489	A			I-530	A			II-19		B	
I-490	A			I-531	A			II-20		B	
I-491	C			I-532	A			II-21		C	
I-492	A			I-533	A			II-22		A	
I-493	B			I-534	A			II-23		C	
I-494	B			I-535			E	II-24		C	
I-495	B			I-536			D	II-25			E
I-496	A			I-537	C			II-26			E
I-497	A			I-538	C			II-27			E
I-498	A			I-539	A			II-28			E
I-499	A			I-540	B			II-29			E
I-500	B			I-541	A			II-30			E
I-501	A			I-542	B			II-31	C		
I-502	A			I-543	B			II-32	A		
I-503	A			I-544	C			II-33	C		
I-504	A			I-545	B			II-34	A		
I-505	A			I-546	B			II-35	A		
I-506	A			I-547	A			II-36	A		
I-507	A			I-548	B			II-37	A		
I-508	A			I-549	C			II-38	A		
I-509	B			I-550	B			II-39	B		
I-510	A			I-551	B			II-40	B		
I-511	C			I-552	B			II-41	C		
I-512	A			II-1			F	II-43	C		
I-513	A			II-2	C			II-44	C		
I-514	C			II-3	B			II-45	C		
I-515	B			II-4	C			II-46	C		
I-516	A			II-5	B			II-47	B		
I-517	A			II-6	B			II-48	A		
I-518	A			II-7	C			II-49	A		
I-519	A			II-8	B			II-50	B		
I-520	C			II-9		C		II-51	C		
I-521	A			II-10		C					
I-522	A			II-11		C					

[0307] 試験例5 CYP3A4 蛍光MBI試験

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

[0308] 反応条件は以下のとおり：基質、5.6 $\mu\text{mol/L}$ 7-BFC；プレ

反応時間、0または30分；反応時間、15分；反応温度、25℃（室温）；CYP3A4含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時62.5 pmol/mL、反応時6.25 pmol/mL（10倍希釈時）；本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、20 μmol/L（6点）。

[0309] 96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（pH7.4）中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4/1（V/V）を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4/1（V/V）を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定した。（Ex=420 nm、Em=535 nm）

[0310] 本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100%）とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性（%）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。IC₅₀値の差が5 μmol/L以上の場合を（+）とし、3 μmol/L以下の場合を（-）とした。

（結果）

I-107：（-）

I-131：（-）

[0311] 試験例6 CYP阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種（

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

[0312] 反応条件は以下のとおり：基質、0.5 $\mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、100 $\mu\text{mol/L}$ トルブタミド(CYP2C9)、50 $\mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン(CYP2C19)、5 $\mu\text{mol/L}$ デキストロメトルフアン(CYP2D6)、1 $\mu\text{mol/L}$ テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、37℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム0.2 mg タンパク質/mL；本発明化合物濃度、1、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ (4点)。

[0313] 96穴プレートに反応溶液として、50 mmol/L HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始した。37℃、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (V/V)溶液を添加することで反応を停止した。3000 rpm、15分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン(CYP1A2代謝物)を蛍光マルチラベルカウンタで定量し、トルブタミド水酸化体(CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4'水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロルフアン(CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

[0314] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。

(結果)

1-17:5種 >20 $\mu\text{mol/L}$

I-42 : 5種 $> 20 \mu\text{mol/L}$

I-95 : 5種 $> 20 \mu\text{mol/L}$

I-107 : 5種 $> 20 \mu\text{mol/L}$

I-116 : 5種 $> 20 \mu\text{mol/L}$

[0315] 試験例7 FAT試験

本発明化合物の変異原性を評価した。

凍結保存しているネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株) $20 \mu\text{L}$ を 10 mL 液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No. 2) に接種し 37°C にて 10 時間、振盪前培養した。TA98株は 9 mL の菌液を遠心 ($2000 \times g$ 、 10 分間) して培養液を除去した。 9 mL の Micro F 緩衝液 (K_2HPO_4 : 3.5 g/L 、 KH_2PO_4 : 1 g/L 、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1 g/L 、クエン酸三ナトリウム二水和物 : 0.25 g/L 、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0.1 g/L) に菌を懸濁し、 110 mL の Exposure 培地 (ビオチン : $8 \mu\text{g/mL}$ 、ヒスチジン : $0.2 \mu\text{g/mL}$ 、グルコース : 8 mg/mL を含む Micro F 緩衝液) に添加した。TA100株は 3.16 mL 菌液に対し Exposure 培地 120 mL に添加し試験菌液を調製した。本発明化合物 DMSO 溶液 (最高用量 50 mg/mL から $2 \sim 3$ 倍公比で数段階希釈)、陰性対照として DMSO、陽性対照として非代謝活性化条件では TA98 株に対しては $50 \mu\text{g/mL}$ の 4-ニトロキノリン-1-オキシド DMSO 溶液、TA100 株に対しては $0.25 \mu\text{g/mL}$ の 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド DMSO 溶液、代謝活性化条件では TA98 株に対して $40 \mu\text{g/mL}$ の 2-アミノアントラセン DMSO 溶液、TA100 株に対しては $20 \mu\text{g/mL}$ の 2-アミノアントラセン DMSO 溶液それぞれ $12 \mu\text{L}$ と試験菌液 $588 \mu\text{L}$ (代謝活性化条件では試験菌液 $498 \mu\text{L}$ と S9 mix $90 \mu\text{L}$ の混合液) を混和し、 37°C にて 90 分間、振盪培養した。本発明化合物を暴露した菌液 $460 \mu\text{L}$ を、Indicator 培地 (ビオチン : $8 \mu\text{g}$

／mL、ヒスチジン：0.2 μ g/mL、グルコース：8 mg/mL、ブROMクレゾールパープル：37.5 μ g/mLを含むM i c r o F緩衝液) 2300 μ Lに混和し50 μ Lずつマイクロプレート48ウェル／用量に分注し、37℃にて3日間、静置培養した。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価した。変異原性が陰性のものを（－）、陽性のものを（＋）として示す。

（結果）

I－18：（－）

I－131：（－）

[0316] 試験例8 溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10 mmol/L化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液6 μ LをpH6.8人工腸液（0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mLに0.2 mol/L NaOH試液118 mL、水を加えて1000 mLとした）594 μ Lに添加した。25℃で16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール／水＝1／1（V／V）にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC／MS／MSを用いて濾液中濃度を測定した。

（結果）

I－17：>50 μ mol/L

I－18：>50 μ mol/L

I－81：>50 μ mol/L

II－1：>50 μ mol/L

[0317] 試験例9 代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物

が肝で代謝される程度を評価した。

[0318] ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質/mL を含む 0.2 mL の緩衝液 (50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4、150 mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム) 中で、1 mmol/L NADPH 存在下で 37℃、0 分あるいは 30 分間反応させた (酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル = 1/1 (v/v) 溶液の 100 μ L に反応液 50 μ L を添加、混合し、3000 rpm で 15 分間遠心した。その遠心上清中の本発明化合物を LC/MS/MS にて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を 0 分反応時の化合物量を 100% として計算した。なお、加水分解反応は NADPH 非存在下で、グルクロン酸抱合反応は NADPH に換えて 5 mmol/L UDP-グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施した。

(結果)

化合物濃度 0.5 μ mol/L の場合

I-17 : 92.2%

I-18 : 86.4%

I-95 : 99.4%

[0319] 試験例 10 hERG 試験

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

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

濃度で溶解させた細胞外液 (NaCl : 135 mmol/L、KCl : 5 . 4 mmol/L、NaH₂PO₄ : 0 . 3 mmol/L、CaCl₂ · 2H₂O : 1 . 8 mmol/L、MgCl₂ · 6H₂O : 1 mmol/L、グルコース : 10 mmol/L、HEPES (4 - (2 - hydroxyethyl) - 1 - piperazineethanesulfonic acid、4 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 - ピペラジンエタンスルホン酸) : 10 mmol/L、pH = 7 . 4) を室温条件下で、10 分間細胞に適用させた。得られた I_{Kr} から、解析ソフト (DataXpress ver. 1、Molecular Devices Corporation) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群 (0 . 1 % ジメチルスルホキシド溶液) と比較して、本発明化合物の I_{Kr} への影響を評価した。

(結果) 化合物濃度 1 μmol/L における結果を示す。

I - 18 : 6 . 1 %

[0320] 試験例 11 BA 試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物 : マウスあるいはラットを使用した。

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

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

経口投与 1 ~ 30 mg/kg (n = 2 ~ 3)

静脈内投与 0 . 5 ~ 10 mg/kg (n = 2 ~ 3)

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

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

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中薬物濃度をLC/MS/MSを用いて測定した。

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

（結果）ラット、経口投与1mg/kgでの値を示す。

I - 17 : 54.6%

I - 131 : 61.4%

[0321] 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式 (I)、(II) または (III) で示される化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	コーンスターチ	274 mg
	HPC-L	16 mg

式 (I)、(II) または (III) で示される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にHPC-L（低粘度ヒドロキシプロピルセルロース）水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5~1mm）、乾燥工程する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で篩過し顆粒剤を得る。

[0322] 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (I)、(II) または (III) で示される化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg

式 (I)、(II) または (III) で示される化合物、乳糖を60メッシュ

ユのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[0323] 製剤例 3

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I)、(II) または (III) で示される化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg

式 (I)、(II) または (III) で示される化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

[0324] 製剤例 4

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とする。

成分	式 (I)、(II) または (III) で示される化合物	3 mg
	非イオン界面活性剤	15 mg
	注射用精製水	1 ml

[0325] 製剤例 5

以下の成分を含有するハップ剤を製造する。

成分	式 (I)、(II) または (III) で示される化合物	50 mg
	水性基剤 (5%エタノール/5%ブチレングリコール/90%精製水)	950mg
	グリセリン	
	カオリン	
	ポリビニルアルコール水溶液	

水性基剤に式 (I)、(II) または (III) で示される化合物を添加し、超音波を15分ほど照射した後、十分に攪拌し、溶液とする。グリセリン5

部、カオリン1部、ポリビニルアルコール水溶液5部を均一に混合し、調製した溶液1部を添加する。これをさらに混合してペースト状物とし、不織布上に塗布してポリエステルフィルムで覆い、ハップ剤とする。

産業上の利用可能性

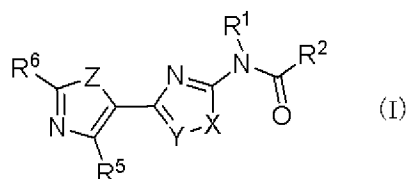
[0326] 本発明の化合物は、TRPV4阻害活性を有し、TRPV4に起因する疾患、例えば、炎症性疼痛（膀胱炎痛、抜歯後痛、術後疼痛、腰痛、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、変形性関節症、関節リウマチ）、神経障害性疼痛（坐骨神経痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経障害）、癌に関連した痛み（癌性疼痛、癌骨転移痛、抗ガン剤投与による痛み）、IBS、炎症性腸疾患、骨そしょう症、軟骨変性、脳卒中、失禁、過活動膀胱、膀胱炎による排尿障害、喘息、乾燥肌、アトピー性皮膚炎、癌の転移浸潤、角膜潰瘍、肥満、インスリン抵抗性、糖尿病などに対して有用である。

請求の範囲

[請求項1]

一般式 (I) :

[化1]



(式中、 R^1 は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

—X—は—N(R^3)—、—O—または—S—；

=Y—は=C(R^4)—または=N—；

—Z—は—N(R^7)—、—O—または—S—；

R^2 は、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、または式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シア

ノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニ
ル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキ
ルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非
置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル
、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換
のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しく
は非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニス
ルホニル、置換若しくは非置換のアルキニスルホニル、置換若しく
は非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケ
ニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル
オキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若し
くは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアル
キニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファ
ニル、置換若しくは非置換のアルケニスルファニル、置換若しくは
非置換のアルキニスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルス
ルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニスルフィニル、置換若
しくは非置換のアルキニスルフィニル、置換若しくは非置換のカ
ルバモイル、置換若しくは非置換のスルファミール、置換若しくは非置
換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、
置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳
香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若
しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族
複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若
しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳
香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニ
ル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは
非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳
香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環

キシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非

置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2a} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2b} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{2c} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置

換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換

若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；
nは1～3の整数]で示される基；

R³およびR⁷は、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ニトロ、アジド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換の

置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

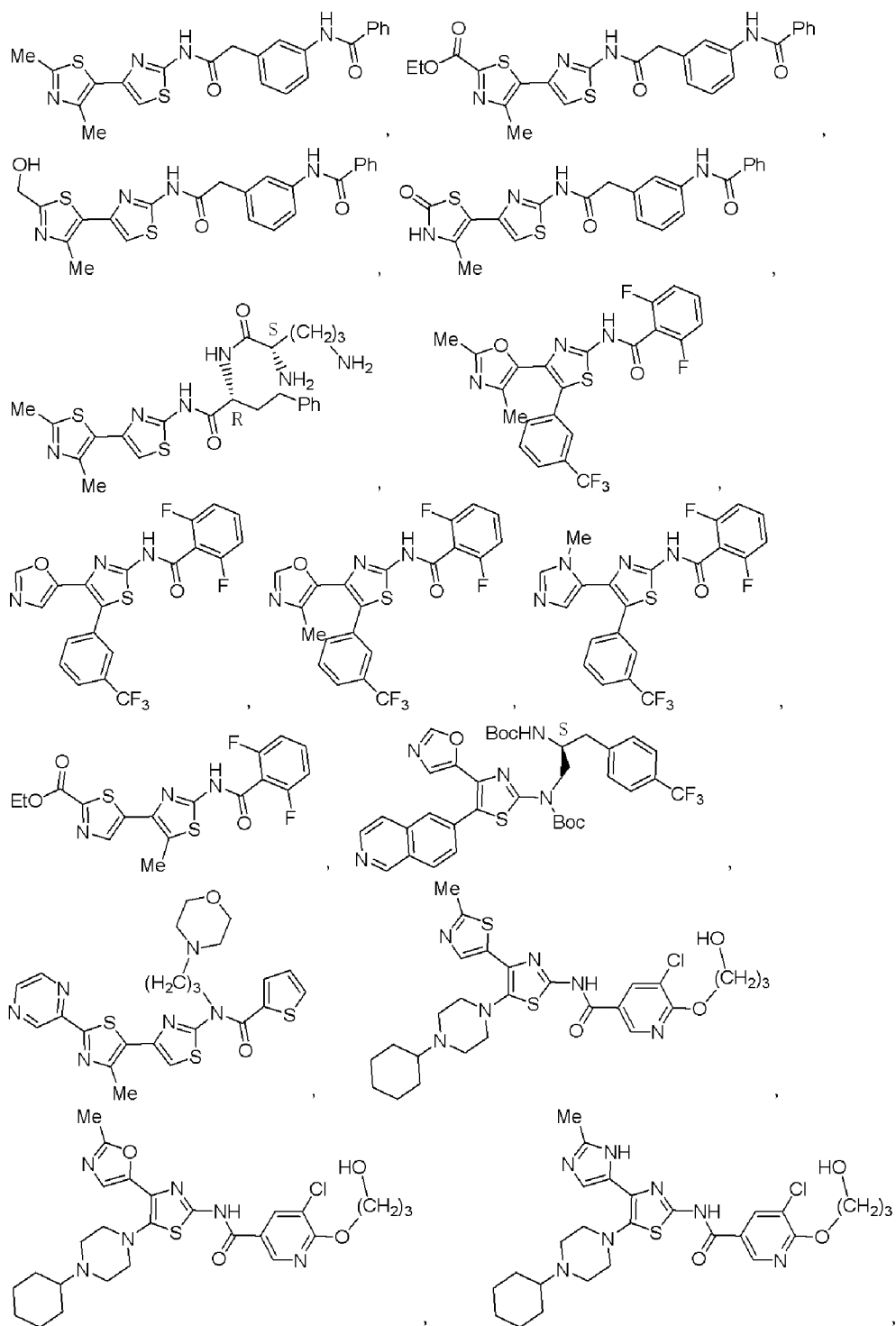
R⁶は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、チオホルミル、シアノ、置換若しくは非置換の

アミジノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香

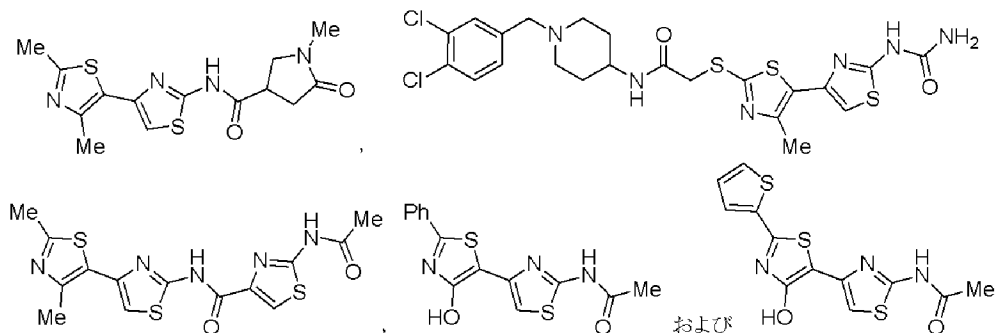
族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル)

で示される化合物（ただし、以下に示される化合物：

[化2]



[化3]



を除く) またはその製薬上許容される塩。

[請求項2] R^1 が水素原子である請求項1記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項3] $-Z-$ が $-O-$ または $-S-$ である請求項1または2記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項4] R^2 が置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または

式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カル

ボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

いずれか一つの同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい；

R^{2c} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル

、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

n は 1 ～ 3 の整数] で示される基

である請求項 1 または 2 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項5] R^4 および R^5 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニルである請求項 1 または 2 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

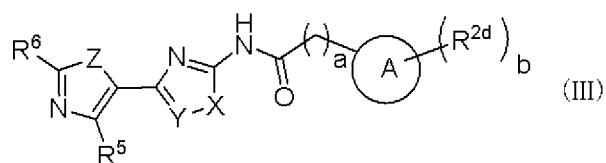
[請求項6] R^6 が、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、置換若しくは非置換のアミジノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルス

ルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、または置換若しくは非置換のスルファモイルである請求項 1 または 2 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項7]

一般式 (I I I) :

[化4]



(式中、a および b は、それぞれ独立して 0、1、2 または 3 ;

—X— は、—N(R³)— または —S— ;

R³ は、水素原子、アルキル、式 : —(C(R^{3a})(R^{3b}))_r—OR^{3c}、—(C(R^{3a})(R^{3b}))_r—CN、または —(C(R^{3a})(R^{3b}))_r—E—(R^{3c})_d で示される基 [式中、R^{3a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、

R^{3b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、または隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{3a} および / または隣接する炭素原子に結合する 2 つの R^{3b} が一緒になって、単結合を形成してもよい ;

R^{3c} は、それぞれ独立して水素原子、アルキルまたはハロアルキル ;

E は、芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香

族複素環；

d および r は、それぞれ独立して 0、1、2 または 3] ；

$=Y-$ は、 $=CH-$ または $=N-$ ；

$-Z-$ は、 $-O-$ または $-S-$ ；

環 A は、芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環、または非芳香族複素環；

R^{2d} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、式： $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-OR^{2g}$ 、 $-SR^{2g}$ 、 $-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-C(=O)-R^{2g}$ 、 $-C(=O)-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-C(=O)-OR^{2g}$ 、 $-C(=O)-N(R^{2g})(R^{2h})$ 、 $-C(=O)-N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2-E-(R^{2k})_d$ 、 $-SO_2N(R^{2g})(R^{2h})$ 、 $-SO_2N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-N(R^{2g})(R^{2h})$ 、 $-N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-N(R^{2g})-C(=O)-R^{2h}$ 、 $-N(R^{2g})-C(=O)-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-N(R^{2g})-C(=O)-OR^{2h}$ 、 $-N(R^{2g})-SO_2R^{2h}$ 、 $-N(R^{2g})-SO_2-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-CN$ 、 $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-OR^{2g}$ 、 $-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-N(R^{2g})(R^{2h})$ 若しくは $-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-N(R^{2g})-E-(R^{2k})_d$ で示される基、または同一の炭素原子に結合する 2 つの R^{2d} が一緒になって、オキソを形成してもよい

[式中、 c は、0、1、2 または 3、 d は前記と同意義；

R^{2e} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、

R^{2f} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、または、隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2e} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2f} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{2g} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{2h} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{2k} は、それぞれ独立してハロゲン、アルキル、ハロアルキル、オキソ、 $-CN$ 、式： $-OR^{2m}$ 、 $-C(=O)-OR^{2m}$ 、 $-SO_2R^{2m}$ 、 $-E-R^{2m}$ 、もしくは $-N(R^{2m})(R^{2n})$ で示される基、または同一の炭素原子に結合する2つの R^{2k} が一緒になってオキソを形成してもよい（式中、Eは前記と同意義；

R^{2m} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{2n} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル]；

R^5 は、水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、式： $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-OR^{5g}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})(R^{5h})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-R^{5h}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-C(=O)-N(R^{5g})(R^{5h})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-O-C(=O)-N(R^{5g})(R^{5h})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-N(R^{5h})(R^{5k})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-C(=O)-R^{5g}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-C(=O)-G-(R^{5m})_h$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-CN$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-G-(R^{5m})_h$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-SO_2N(R^{5h})(R^{5k})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-SO_2R^{5g}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-OR^{5h}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-$

$G - (R^{5m})_h, - (C(R^{5e})(R^{5f}))_e - C(=O) - OR^{5g}$
 $、 - (C(R^{5e})(R^{5f}))_e - C(=O) - N(R^{5g}) - (CH_2)$
 $)_h - O(R^{5h})、 - (C(R^{5e})(R^{5f}))_e - C(=O) - N(R^{5g}) - (CH_2)_h - N(R^{5h})(R^{5k})、 - (C(R^{5e})(R^{5f}))_e - N(R^{5g}) - C(=O) - (CH_2) - OR^{5h}$ または $- (C(R^{5e})(R^{5f}))_e - N(R^{5g}) - C(=O) - (CH_2) - O - C(=O) - N(R^{5h})(R^{5k})$ で示される基

[式中、 R^{5e} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、

R^{5f} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{5e} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{5f} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{5g} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{5h} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{5k} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{5m} は、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、式： $-OR^{5n}$ 、 $-C(=O) - OR^{5n}$ 、 $-SO_2R^{5n}$ 若しくは $-N(R^{5n})(R^{5p})$ で示される基、または同一の炭素原子に結合する2つの R^{5m} が一緒になってオキソを形成してもよい（式中、 R^{5n} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{5p} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル）；

Gは、芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香族複素環；

eおよびhは、それぞれ独立して0、1、2または3]；

R^6 は、水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アミジノ、グアニジノ、式： $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_f - OR^{6g}$ 、 $-(C(R^{6e})(R^{6f}))_g - N(R^{6g})(R^{6h})$ 、 $-(C($

$R^{6e}) (R^{6f})_g - N(R^{6g}) - C(=O) - R^{6h}$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - C(=O) - N(R^{6g}) (R^{6h})$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - O - C(=O) - N(R^{6g}) (R^{6h})$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_g - N(R^{6g}) - C(=O) - N(R^{6h}) (R^{6k})$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - C(=O) - R^{6g}$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - C(=O) - G - (R^{6m})_k$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - CN$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - G - (R^{6m})_k$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_g - N(R^{6g}) - SO_2 N(R^{6h}) (R^{6k})$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - SO_2 R^{6g}$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_g - N(R^{6g}) - SO_2 R^{6h}$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_g - N(R^{6g}) - C(=O) - OR^{6h}$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_g - N(R^{6g}) - C(=O) - G - (R^{6m})_k$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - C(=O) - OR^{6g}$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - C(=O) - N(R^{6g}) - (CH_2)_f - OR^{6h}$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - C(=O) - N(R^{6g}) - (CH_2)_f - N(R^{6h}) (R^{6k})$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_g - N(R^{6g}) - C(=O) - (CH_2) - OR^{6h}$ 、 $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_g - N(R^{6g}) - C(=O) - (CH_2) - O - C(=O) - N(R^{6h}) (R^{6k})$ または $- (C(R^{6e}) (R^{6f})_f - O - (CH_2)_2 - OR^{6g}$ で示される基 [式中、 R^{6e} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、

R^{6f} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル若しくはハロアルキル、または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{6e} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{6f} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{6g} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{6h} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{6k} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

R^{6m} は、それぞれ独立してハロゲン、アルキル、ハロアルキル、式： $-OR^{6n}$ 、 $-C(=O)-OR^{6n}$ 、 $-SO_2R^{6n}$ もしくは $-N(R^{6n})(R^{6p})$ で示される基、または同一の炭素原子に結合する2つの R^{6m} が一緒になってオキソを形成してもよい（式中、 R^{6n} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル；

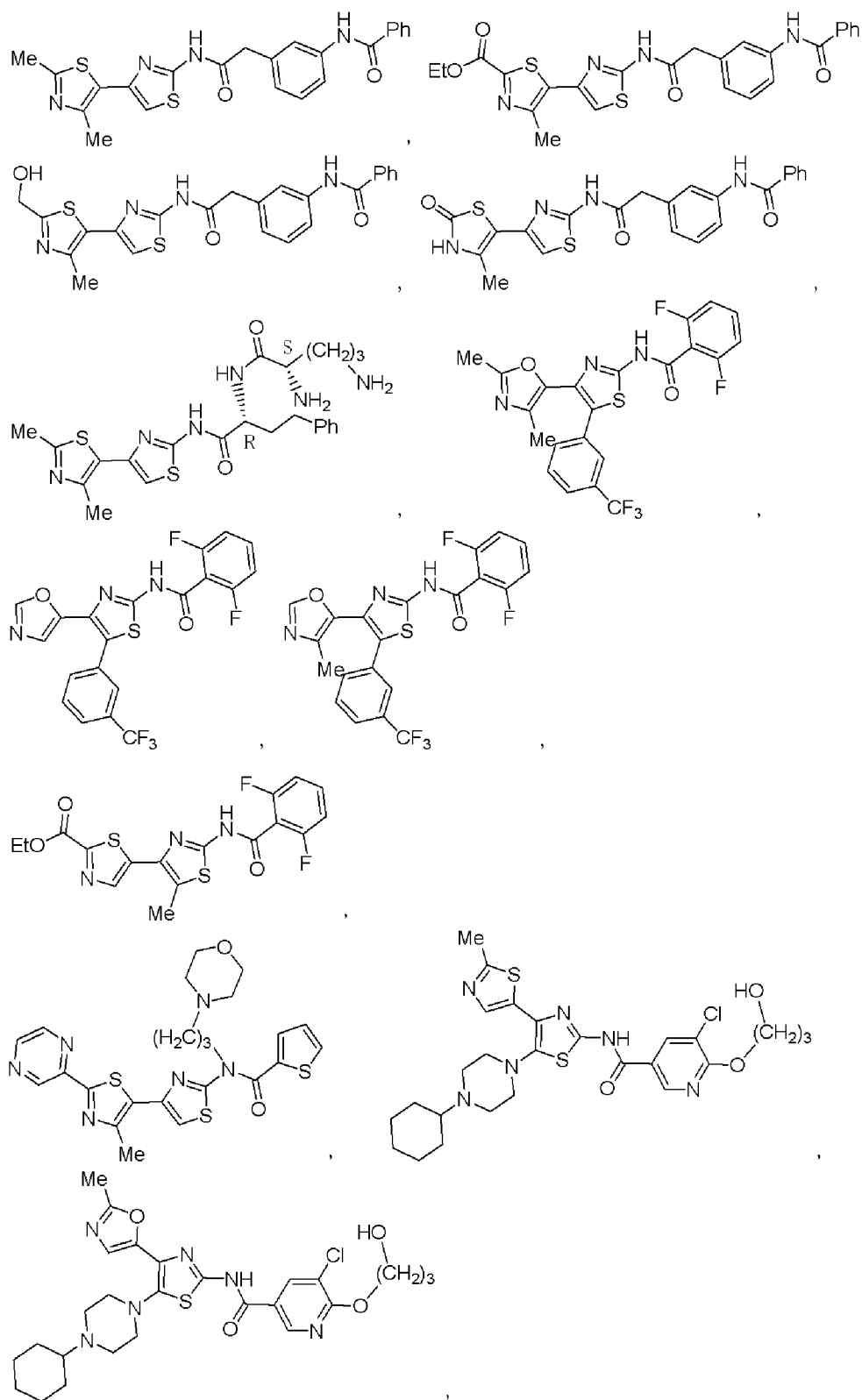
R^{6p} は、水素原子、アルキルまたはハロアルキル）；

f および k は、それぞれ独立して0、1、2または3；

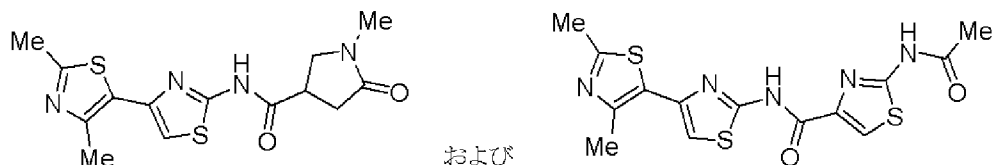
g は、1または2]

で示される化合物（ただし、以下に示される化合物：

[化5]



[化6]



を除く) またはその製薬上許容される塩。

[請求項8]

—X—が—N(R³)—または—S—であり、=Y—が=CH—であり、—Z—が—S—である、請求項7記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項9]

aが0、1または2であり、

bが0、1、2または3であり、

R^{2d}が、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、式： $-OR^{2g}$ 、 $-O-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-C(=O)-R^{2g}$ 、 $-C(=O)-OR^{2g}$ 、 $-C(=O)-N(R^{2g})(R^{2h})$ 、 $-C(=O)-N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2-E-(R^{2k})_d$ 、 $-N(R^{2g})-(C(R^{2e})(R^{2f}))_c-E-(R^{2k})_d$ 、 $-N(R^{2g})-C(=O)-R^{2h}$ 、 $-N(R^{2g})-C(=O)-E-(R^{2k})_d$ または $-E-(R^{2k})_d$ で示される基〔式中、cは0、1または2〕である、請求項7記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項10]

R³が、水素原子または式： $-E-(R^{3c})_d$ (式中、Eはベンゼン環) である、請求項7記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項11]

R⁵がアルキル、式： $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-OR^{5g}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-R^{5h}$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-O-C(=O)-N(R^{5g})(R^{5h})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-N(R^{5g})-C(=O)-N(R^{5h})(R^{5k})$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-CN$ 、 $-(C(R^{5e})(R^{5f}))_e-$

$f))_e - G - (R^{5m})_h, - (C(R^{5e})(R^{5f}))_e - N(R^{5g}) - C(=O) - OR^{5h}, - (C(R^{5e})(R^{5f}))_e - N(R^{5g}) - C(=O) - G - (R^{5m})_h$, または $- (C((R^{5e})(R^{5f}))_e - N(R^{5g}) - C(=O) - (CH_2) - OR^{5h}$ で示される基 [式中、G は非芳香族複素環；e は 1、2 または 3] である、請求項 7 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項 12] R^6 がアルキル、式： $- (C(R^{6e})(R^{6f}))_f - OR^{6g}, - (C((R^{6e})(R^{6f}))_g - N(R^{6g})(R^{6h}),$ または $- C(R^{6e})(R^{6f}) - CN$ で示される基であり、
f が 0、1 または 2 である、請求項 7 記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項 13] 請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

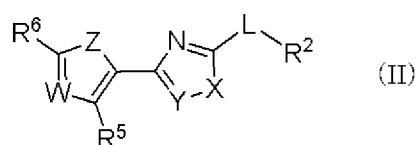
[請求項 14] TRPV4 阻害作用を有する請求項 13 記載の医薬組成物。

[請求項 15] 請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、TRPV4 受容体の関与する疾患の治療または予防方法。

[請求項 16] TRPV4 受容体の関与する疾患を治療または予防するための、請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の化合物、またはその製薬上許容される塩。

[請求項 17] 一般式 (I) :

[化 7]



(式中、 $-L-$ は、 $-N(R^1)-$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)-C(=NR^{1c})-$ 、 $-N(R^1)-C(=O)-$ 、 $-N(R^1)-SO_2-$ 、 $-(CR^{1a}R^{1b})_m-C(=O)-N(R^1)-$

1) $-$, $-SO_2-N(R^1)-$ または $-(CR^{1a}R^{1b})_m-O-$ [式中、 R^1 は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R^{1a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族

炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、同一の炭素原子に結合する R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環；

R^{1b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスル

ィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル、同一の炭素原子に結合する R^{1a} および R^{1b} が一緒になって、オキシ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環または置換若しくは非置換の非芳香族複素環；

R^{1c} は、水素原子、ヒドロキシ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルキルオキシまたは置換若しくは非置換のアミノ

m は 0 ～ 3 の整数] で示される基；

$-X-$ は $-N(R^3)-$ 、 $-O-$ または $-S-$ ；

$=Y-$ は $=C(R^4)-$ または $=N-$;

$-Z-$ は $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ または $-S-$;

$=W-$ は $=C(R^8)-$ または $=N-$;

R^2 は、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、または

式： $-(CR^{2a}R^{2b})_n-R^{2c}$ [式中、 R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケ

ニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

R^{2b} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カル

ボキシ、スルファニル、シアノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若し

くは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

同一の炭素原子に結合する R^{2a} および R^{2b} が一緒になって、オキシノ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環、若しくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2a} および／または隣接する炭素原子に結合する2つの R^{2b} が一緒になって、単結合を形成してもよい；

R^{2c} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカル

ボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

nは1～3の整数]で示される基；

R³およびR⁷は、それぞれ独立して水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、または置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

R⁴、R⁵およびR⁸はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、スルフィノ、スルホ、シアノ、ニトロ、アジド、アミジノ、グアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のイミノ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のア

ルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

R⁶は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ホルミル、ホルミルオキシ、スルファニル、チオホルミル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、置換若しくは非置換のアミジノ、置換若しくは非置換のグアニジノ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換の

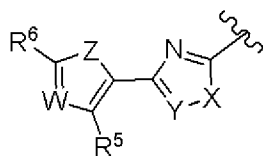
換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルファニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル、置換若

しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル；

ただし、 $-L-$ が $-N(R^1)-C(=O)-CH_2-$ である場合、 R^6 の置換若しくは非置換のアミノは、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基で表されるアミノ基であり、

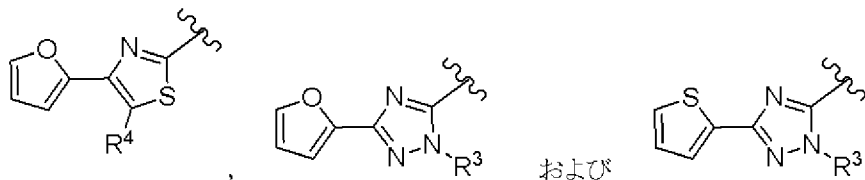
$-L-$ が $-N(R^1)-$ または $-N(R^1)-C(=O)-$ である場合は、

[化8]



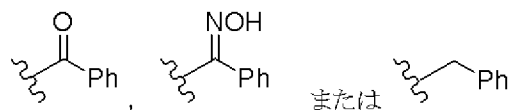
で示される基が、

[化9]



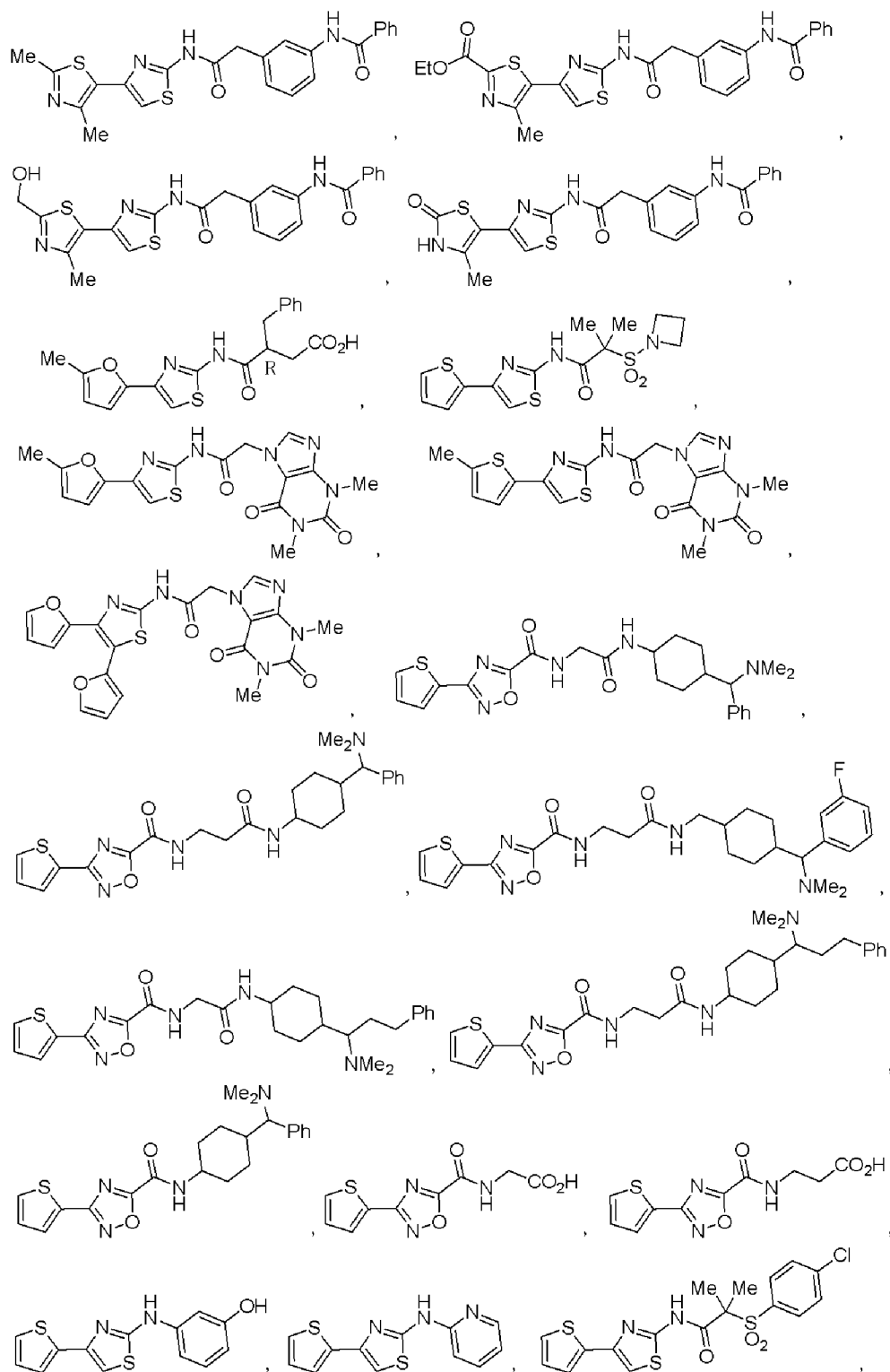
[式中、 R^3 は水素原子、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル、または置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル； R^4 は

[化10]

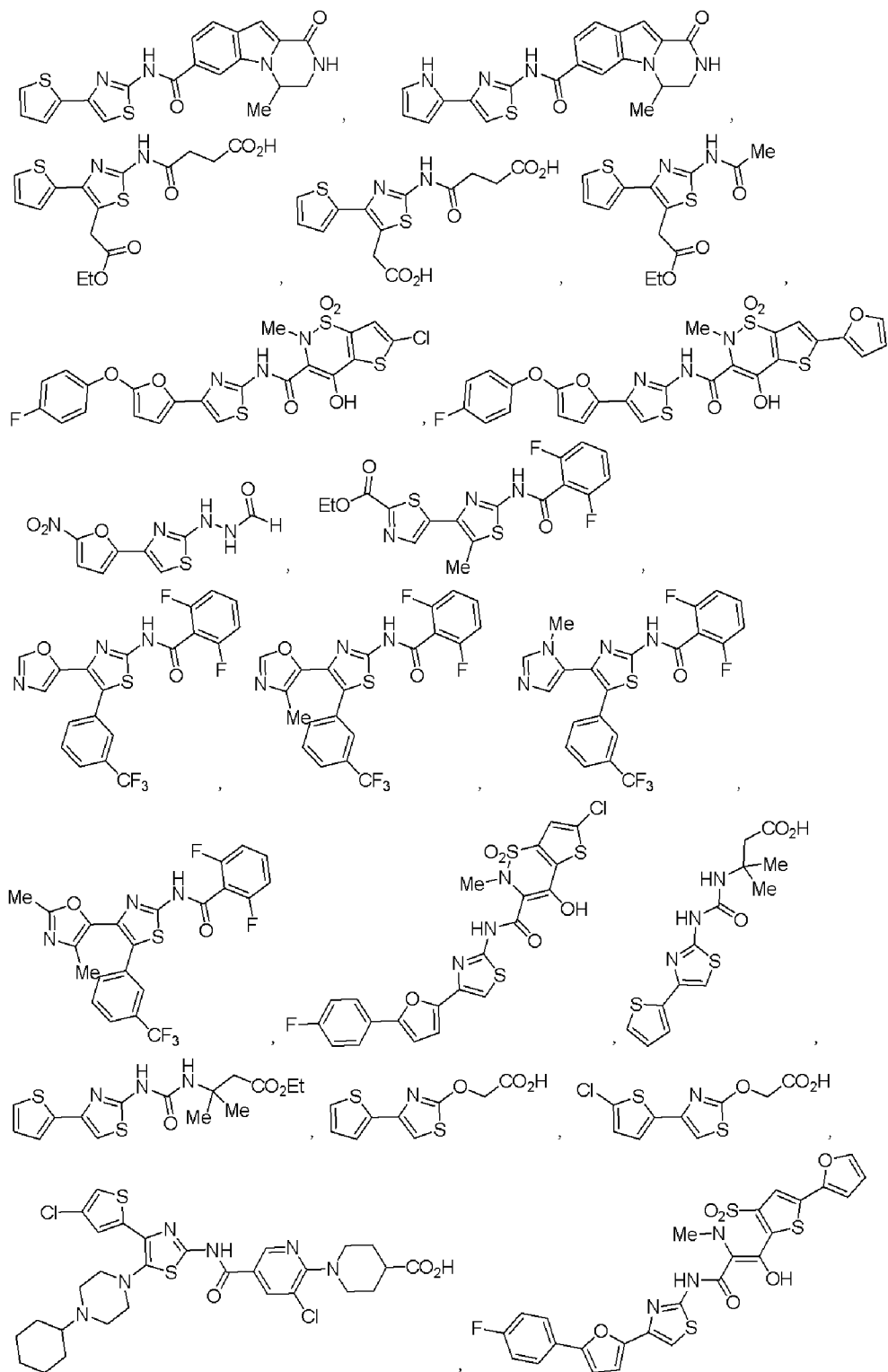


]で示される基ではない)で示される化合物(ただし、以下に示される化合物：

[化11]



[化12]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/058722

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 1996-2013

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/088111 A1 (Mitsubishi Pharma Corp.), 07 November 2002 (07.11.2002), claims 1 to 23; example 73 & JP 4261914 B & US 2004/0158071 A1 & EP 1389616 A1 & WO 2002/088111 A1 & CA 2445348 A & CN 1505626 A & AT 517884 T & ES 2366114 T	1-14, 16, 17
X	DE 2614189 A (HOECHST AG), 20 October 1977 (20.10.1977), page 4; Tabelle 3, Nr.9 (Family: none)	1-14, 16, 17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June, 2013 (13.06.13)

Date of mailing of the international search report

25 June, 2013 (25.06.13)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/058722

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2008-509923 A (Genentech, Inc.), 03 April 2008 (03.04.2008), claims 1, 37; paragraph [0274], tables, the lowest paragraph & US 2006/0052416 A1 & US 2009/0048313 A1 & EP 1781287 A & EP 2168578 A2 & WO 2006/020767 A2 & CA 2575466 A & KR 10-2007-0049655 A & CN 101048158 A & AR 50917 A & AU 2005272815 A & MX 2007001727 A & RU 2007109073 A & ES 2401138 T	1-14,16,17
X	JP 2008-502720 A (Mpx Pharmaceuticals, Inc.), 31 January 2008 (31.01.2008), claims 1, 13, 21, 24 & US 2006/0003944 A1 & US 2008/0076741 A1 & EP 1758920 A & WO 2005/113579 A1 & CA 2571828 A & AU 2005245962 A	1-14,16,17
X	WO 2003/062233 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 July 2003 (31.07.2003), claim 1; pages 98 to 99; table 33 & JP 4120586 B & JP 2008-111001 A & US 2005/0153977 A1 & US 2010/0222329 A1 & US 2010/0222361 A1 & US 2013/0079351 A & EP 1466912 A1 & EP 2314586 A1 & CA 2472711 A & CN 1639157 A	1-14,16,17
X	AKERBLOM, E.B. et al., Nitrofuryl triazole derivatives as potential urinary tract antibacterial agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1973, Vol.16, No.4, p.312-319	1-14,16,17
X	JP 2009-524677 A (Synta Pharmaceuticals Corp.), 02 July 2009 (02.07.2009), claims 1, 129, 132, 137; paragraphs [0287], [0290] to [0292] & US 2007/0254925 A1 & EP 1983980 A & WO 2007/087427 A2 & CA 2639910 A & AU 2007208225 A & TW 200806643 A	1-14,16,17
X	JP 2002-53566 A (Japan Tobacco Inc.), 19 February 2002 (19.02.2002), claims 1, 11 (Family: none)	1-14,16,17
X	WO 2011/076732 A1 (EUROSCREEN S.A.), 30 June 2011 (30.06.2011), claims 1, 11 to 14 (Family: none)	1-14,16,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/058722

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2011-503080 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 27 January 2011 (27.01.2011), claims 1, 11, 12 & US 2010/0331304 A1 & EP 2217565 A & WO 2009/061652 A1 & CA 2704684 A	1-14,16,17
X	JP 2010-530901 A (Hydra Biosciences, Inc.), 16 September 2010 (16.09.2010), claims 1 to 21; paragraphs [0003], [0012] & US 2009/0143377 A1 & US 2013/0059869 A & EP 2170309 A & WO 2009/002933 A1 & AU 2008268463 A & CA 2691468 A & CN 101801362 A	1-14,16,17
X	JP 2010-527329 A (Gruenenthal GmbH), 12 August 2010 (12.08.2010), claims 1, 21 to 23 & US 2008/0306084 A1 & EP 2139851 A & WO 2008/131946 A2 & DE 102007020493 A & CA 2685503 A	1-14,16,17
X	WO 2008/101029 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC.), 21 August 2008 (21.08.2008), claim 1 (Family: none)	1-14,16,17
X	JP 2009-544755 A (Boehringer Ingelheim International GmbH), 17 December 2009 (17.12.2009), claims 1, 11, 12 & US 2008/0039464 A1 & US 2011/0071127 A1 & EP 2081905 A & WO 2008/014199 A2 & AR 62125 A & CL 21992007 A & CA 2657247 A & PE 4092008 A & TW 200821306 A	1-14,16,17
X	JP 2009-520720 A (Gruenenthal GmbH), 28 May 2009 (28.05.2009), claims 1, 33, 34 & JP 4896157 B & US 2009/0286833 A1 & EP 1989174 A & WO 2007/079930 A1 & DE 102005061428 A & CA 2634567 A & CN 101384544 A & RU 2008129644 A & AU 2006334746 A & AT 518824 T & DK 1989174 T & ES 2368594 T	1-14,16,17
X	US 2006/0276453 A1 (GOLDBERG, D. et al.), 07 December 2006 (07.12.2006), claims 1, 13 to 15 (Family: none)	1-14,16,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/058722

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/099673 A1 (ICAGEN, INC.), 27 October 2005 (27.10.2005), claims 1, 20 & EP 1740155 A & WO 2005/099673 A1 & CA 2562242 A & AU 2005232753 A	1-14, 16, 17
X	JP 2007-523113 A (Abbott GmbH & Co. KG.), 16 August 2007 (16.08.2007), claims 1, 20 to 22 & US 2007/0299074 A1 & US 2011/0237589 A1 & EP 1716127 A & EP 2366392 A1 & EP 2366697 A1 & EP 2380885 A1 & WO 2005/082871 A2 & DE 102004008141 A & DE 102004008141 A1 & MX PA06009434 A	1-14, 16, 17
X	FR 2152345 A1 (Roussel-UCLAF), 27 April 1973 (27.04.1973), REVENDEICATION 1-14 (Family: none)	1-14, 16, 17
X	JP 2009-504741 A (Icagen, Inc.), 05 February 2009 (05.02.2009), claims 1, 9, 10 & US 2007/0078145 A1 & US 2010/0041707 A1 & EP 1922068 A & WO 2007/021941 A2 & CA 2620179 A	1-14, 16, 17
X	JP 6-501919 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 March 1994 (03.03.1994), claims 1, 9 & US 5571810 A & GB 9012936 A & GB 9012936 A0 & EP 593761 A & WO 1991/019708 A1 & PT 97906 A & AU 7973191 A & IL 98393 D & ZA 9104241 A & IE 911942 A & CN 1059142 A	1-14, 16, 17
X	JP 57-95972 A (Pfizer Inc.), 15 June 1982 (15.06.1982), claims 1, 14 & US 4374843 A & EP 50458 A2 & DE 3168067 D & SU 1153829 A & AR 228674 A & NO 813442 A & NZ 198629 A & PH 17562 A & AU 3206284 A & AU 7628781 A & ES 506216 A & CA 1156239 A & DD 202293 A & IN 163162 A & ZA 8107047 A & GR 75098 A & KR 10-1985-0001858 B1	1-14, 16, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/058722

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ATTIMARAD,M. et al., Synthesis of 2-N-acylamino-4-arylthiazole-5-acetic acids/esters for their anti-inflammatory and analgesic activities, Asian Journal of Chemistry, 2004, Vol.16, No.1, p.179-182	1-14,16,17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/058722

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.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 15 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/058722

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D277/24(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i, C07D277/42(2006.01)i, C07D277/46(2006.01)i, C07D277/48(2006.01)i, C07D277/50(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i, C07D417/04(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))

C07D277/24, A61K31/427, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61P1/04, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/10, A61P11/06, A61P13/02, A61P13/10, A61P17/00, A61P19/08, A61P19/10, A61P25/04, A61P27/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/08, A61P43/00, C07D277/20, C07D277/42, C07D277/46, C07D277/48, C07D277/50, C07D277/56, C07D417/04, C07D417/14

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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 1 3 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 3 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 3 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/REGISTRY(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X	WO 2002/088111 A1（三菱ウェルファーマ株式会社）2002. 11. 07, 請求項 1-23, 実施例 73 & JP 4261914 B & US 2004/0158071 A1 & EP 1389616 A1 & WO 2002/088111 A1 & CA 2445348 A & CN 1505626 A & AT 517884 T & ES 2366114 T	1-14, 16, 17	
X	DE 2614189 A (HOECHST AG) 1977. 10. 20, 第 4 頁及び Tabelle 3 Nr. 9 (ファミリーなし)	1-14, 16, 17	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「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		「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	
「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		「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	
「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）		「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	
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」 同一パテントファミリー文献	
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 1 3 . 0 6 . 2 0 1 3		国際調査報告の発送日 2 5 . 0 6 . 2 0 1 3	
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） 鳥居 福代 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 3 4 3 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2008-509923 A (ジェネンテック・インコーポレーテッド) 2008. 04. 03, 請求項 1, 37, 【0274】 表の最下段 & US 2006/0052416 A1 & US 2009/0048313 A1 & EP 1781287 A & EP 2168578 A2 & WO 2006/020767 A2 & CA 2575466 A & KR 10-2007-0049655 A & CN 101048158 A & AR 50917 A & AU 2005272815 A & MX 2007001727 A & RU 2007109073 A & ES 2401138 T	1-14, 16, 17
X	JP 2008-502720 A (エムベックス・ファーマシューティカルズ・イ ンコーポレーテッド) 2008. 01. 31, 請求項 1, 13, 21, 24 & US 2006/0003944 A1 & US 2008/0076741 A1 & EP 1758920 A & WO 2005/113579 A1 & CA 2571828 A & AU 2005245962 A	1-14, 16, 17
X	WO 2003/062233 A1 (山之内製薬株式会社) 2003. 07. 31, 請求項 1 及び第 98-99 頁 表 33 & JP 4120586 B & JP 2008-111001 A & US 2005/0153977 A1 & US 2010/0222329 A1 & US 2010/0222361 A1 & US 2013/0079351 A & EP 1466912 A1 & EP 2314586 A1 & CA 2472711 A & CN 1639157 A	1-14, 16, 17
X	AKERBLOM, E. B. et al., Nitrofuryltriazole derivatives as potential urinary tract antibacterial agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1973, Vol.16, No.4, p.312-319	1-14, 16, 17
X	JP 2009-524677 A (シンタ ファーマシューティカルズ コーポレ ーション) 2009. 07. 02, 請求項 1, 129, 132, 137, 【0287】, 【0290】 ~ 【0292】 & US 2007/0254925 A1 & EP 1983980 A & WO 2007/087427 A2 & CA 2639910 A & AU 2007208225 A & TW 200806643 A	1-14, 16, 17
X	JP 2002-53566 A (日本たばこ産業株式会社) 2002. 02. 19, 請求項 1, 11 (ファミリーなし)	1-14, 16, 17
X	WO 2011/076732 A1 (EUROSCREEN S. A.) 2011. 06. 30, Claim 1, 11-14 (ファミリーなし)	1-14, 16, 17

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2011-503080 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナシ ョナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツン グ) 2011.01.27, 請求項 1, 11, 12 & US 2010/0331304 A1 & EP 2217565 A & WO 2009/061652 A1 & CA 2704684 A	1-14, 16, 17
X	JP 2010-530901 A (ハイドラ バイオサイエンシズ インコーポレ イテッド) 2010.09.16, 請求項 1-21, 【0003】 , 【0012】 & US 2009/0143377 A1 & US 2013/0059869 A & EP 2170309 A & WO 2009/002933 A1 & AU 2008268463 A & CA 2691468 A & CN 101801362 A	1-14, 16, 17
X	JP 2010-527329 A (グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト・ ベシュレンクテル・ハフツング) 2010.08.12, 請求項 1, 21-23 & US 2008/0306084 A1 & EP 2139851 A & WO 2008/131946 A2 & DE 102007020493 A & CA 2685503 A	1-14, 16, 17
X	WO 2008/101029 A2 (XENON PHARMACEUTICALS INC.) 2008.08.21, Claim 1 (ファミリーなし)	1-14, 16, 17
X	JP 2009-544755 A (ベーリンガー インゲルハイム インターナシ ョナル ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツン グ) 2009.12.17, 請求項 1, 11, 12 & US 2008/0039464 A1 & US 2011/0071127 A1 & EP 2081905 A & WO 2008/014199 A2 & AR 62125 A & CL 21992007 A & CA 2657247 A & PE 4092008 A & TW 200821306 A	1-14, 16, 17
X	JP 2009-520720 A (グリュネンタール・ゲゼルシャフト・ミト・ ベシュレンクテル・ハフツング) 2009.05.28, 請求項 1, 33, 34 & JP 4896157 B & US 2009/0286833 A1 & EP 1989174 A & WO 2007/079930 A1 & DE 102005061428 A & CA 2634567 A & CN 101384544 A & RU 2008129644 A & AU 2006334746 A & AT 518824 T & DK 1989174 T & ES 2368594 T	1-14, 16, 17

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	US 2006/0276453 A1 (GOLDBERG, D. et al.) 2006.12.07, Claim 1, 13-15 (ファミリーなし)	1-14, 16, 17
X	WO 2005/099673 A1 (ICAGEN, INC.) 2005.10.27, Claim 1, 20 & EP 1740155 A & WO 2005/099673 A1 & CA 2562242 A & AU 2005232753 A	1-14, 16, 17
X	JP 2007-523113 A (アボット・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・ コンパニー・カー・ゲー) 2007.08.16, 請求項 1, 20-22 & US 2007/0299074 A1 & US 2011/0237589 A1 & EP 1716127 A & EP 2366392 A1 & EP 2366697 A1 & EP 2380885 A1 & WO 2005/082871 A2 & DE 102004008141 A & DE 102004008141 A1 & MX PA06009434 A	1-14, 16, 17
X	FR 2152345 A1 (Rousset-UCLAF) 1973.04.27, REVENDEICATION 1-14 (ファミリーなし)	1-14, 16, 17
X	JP 2009-504741 A (アイシーエージェン インコーポレイテッド) 2009.02.05, 請求項 1, 9, 10 & US 2007/0078145 A1 & US 2010/0041707 A1 & EP 1922068 A & WO 2007/021941 A2 & CA 2620179 A	1-14, 16, 17
X	JP 6-501919 A (藤沢薬品工業株式会社) 1994.03.03, 請求項 1, 9 & US 5571810 A & GB 9012936 A & GB 9012936 A0 & EP 593761 A & WO 1991/019708 A1 & PT 97906 A & AU 7973191 A & IL 98393 D & ZA 9104241 A & IE 911942 A & CN 1059142 A	1-14, 16, 17
X	JP 57-95972 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 1982.06.15, 請求項 1, 14 & US 4374843 A & EP 50458 A2 & DE 3168067 D & SU 1153829 A & AR 228674 A & NO 813442 A & NZ 198629 A & PH 17562 A & AU 3206284 A & AU 7628781 A & ES 506216 A & CA 1156239 A & DD 202293 A & IN 163162 A & ZA 8107047 A & GR 75098 A & KR 10-1985-0001858 B1	1-14, 16, 17

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	ATTIMARAD, M. et al., Synthesis of 2-N-acylamino-4-arylthiazole-5-acetic acids/esters for their anti-inflammatory and analgesic activities, Asian Journal of Chemistry, 2004, Vol.16, No.1, p.179-182	1-14, 16, 17

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（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 15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項15は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

発明の属する分野の分類

C07D277/24(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/501(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/04(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i,
C07D277/42(2006.01)i, C07D277/46(2006.01)i, C07D277/48(2006.01)i,
C07D277/50(2006.01)i, C07D277/56(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i,
C07D417/14(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D277/24, A61K31/427, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/496, A61K31/497, A61K31/501, A61K31/506, A61K31/5377, A61P1/04, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/10, A61P11/06, A61P13/02, A61P13/10, A61P17/00, A61P19/08, A61P19/10, A61P25/04, A61P27/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P35/04, A61P37/08, A61P43/00, C07D277/20, C07D277/42, C07D277/46, C07D277/48, C07D277/50, C07D277/56, C07D417/04, C07D417/14