

(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 31 日(31.10.2013)



(10) 国際公開番号
WO 2013/161928 A1

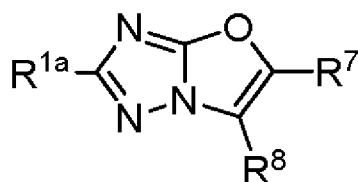
- (51) 国際特許分類:
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/062181
- (22) 国際出願日: 2013 年 4 月 25 日(25.04.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-100687 2012 年 4 月 26 日(26.04.2012) 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: 服部 一成(HATTORI, Kazunari); 〒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). 川瀬 一穂(KAWASE, Kazuho); 〒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). 青木 夏枝(AOKI, Natsue); 〒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). 石田 義人(ISHIDA, Yoshihito); 〒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, Hirotsugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: OXAZOLOTRIAZOLE DERIVATIVE AND DRUG COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: オキサゾロトリアゾール誘導体およびそれらを含有する医薬組成物



(I)

(57) Abstract: Disclosed is the compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (in the formula: R^{1a} is a hydrogen atom or the like; R⁷ is the group represented by -C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a} or the like; R^{3a} and R^{4a} are both hydrogen atoms or join together to form an oxo or the like; R^{5a} is a hydrogen atom or the like; -Y^a- is a single bond or the like; R^{6a} is a hydrogen atom or the like; R⁸ is the group represented by -C(R¹⁶)(R¹⁷)-N(R¹⁸)-X-R¹⁹ or the like; R¹⁶ and R¹⁷ are both hydrogen atoms or join together to form an oxo or the like; R¹⁸ is a hydrogen atom or the like; -X- is a single bond or the like; and R¹⁹ is a hydrogen atom or the like).

(57) 要約: 式 (I): (式中、R^{1a}は、水素原子等; R⁷は、-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}で示される基等; R^{3a}およびR^{4a}は、共に水素原子または一緒になってオキソ等; R^{5a}は、水素原子等; -Y^a-は、単結合等; R^{6a}は、水素原子等; R⁸は、-C(R¹⁶)(R¹⁷)-N(R¹⁸)-X-R¹⁹で示される基等; R¹⁶およびR¹⁷は、共に水素原子または一緒になってオキソ等; R¹⁸は、水素原子等; -X-は、単結合等; R¹⁹は、水素原子等;) で示される化合物またはその製薬上許容される塩。



WO 2013/161928 A1

明 細 書

発明の名称：

オキサゾロトリアゾール誘導体およびそれらを含有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、電位依存性ナトリウムチャンネルNav1.7（以下、Nav1.7と示す。）が関与する疾患または状態を治療するのに有用な化合物、および該化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 電位依存性ナトリウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経、心筋、骨格筋ならびに神経内分泌細胞などの興奮性細胞に存在する。細胞膜電位の脱分極に応答し、活動電位の発生やその伝導に関与する。電位依存性ナトリウムチャンネルは、神経および心筋におけるシグナル発生およびシグナル伝導において重要な働きをすることから、神経系、心臓および筋肉の機能維持に必須である。電位依存性ナトリウムチャンネルの異常は、てんかん（非特許文献1）、慢性疼痛（非特許文献2）、筋緊張症（非特許文献3）および不整脈（非特許文献4）などの疾患に関与することが知られている（非特許文献5）。

電位依存性ナトリウムチャンネルは、イオンチャンネルポアを形成する α サブユニットおよび補助サブユニットである β サブユニットから構成される。 α サブユニットは、それぞれ6つの膜貫通領域（S1～S6セグメント）、ならびにS5およびS6セグメントの間に存在するポアループ領域を持つ、4つの相同ドメインより成る分子量が約260kDaのタンパクである。その4つの相同ドメインの中心に、ナトリウムイオンを透過するチャンネルを形成する。 α サブユニットには、Nav1.1～Nav1.9の9つのサブタイプが存在し、フグ毒であるテトロドトキシン（TTX）によるイオンチャンネル活性阻害の感受性や発現する部位は、それぞれのサブタイプにより異なる事が知られている。例えば、Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.6およびNav1.7は、TTXによりイオンチャネ

ル活性が阻害される。Nav1.5、Nav1.8およびNav1.9は、TTXに対する感受性が低い。Nav1.1、Nav1.2およびNav1.3は神経系、Nav1.4は骨格筋、Nav1.5は心筋、Nav1.6は神経系、ならびにNav1.7、Nav1.8およびNav1.9は主に末梢神経系において発現している。それぞれの発現部位に関連した生体機能に関わっていることが知られている（非特許文献5）。

[0003] 特に、Nav1.7は交感神経系および感覚神経系などの末梢神経系に分布し、TTX感受性ナトリウムチャネルを形成する。近年、痛覚シグナルに特異的に関与する事が明らかとなった。感覚神経におけるNav1.7遺伝子を欠損させたKOマウスでは、機械的および熱性の痛覚閾値が上昇すること、ならびに炎症性疼痛モデルにおいて、痛覚増大が抑制されることが報告されている（非特許文献6）。また、同遺伝子の変異と痛覚との関連は、ヒトにおいても見出されており、四肢末梢の紅潮、痛覚の増大を示す肢端紅痛症の家系解析から、Nav1.7をコードするSCN9Aにgain of function型の変異が起こっていることが報告されている（非特許文献7）。さらに、他の感覚が正常にもかかわらず痛覚のみが消失している無痛症の家系解析よりSCN9Aにloss of function型（ナトリウムチャネル機能の消失）変異が起こっていることが報告されている（非特許文献8）。以上の通り、同ナトリウムチャネルサブタイプと痛覚との特異的な関連が示唆されていることから、Nav1.7阻害剤は様々な疼痛疾患の治療薬として有用であると考えられている。

[0004] また、サブタイプ非特異的ナトリウムチャネル阻害剤であるリドカインやメキシレチンは、臨床において鎮痛作用を示すことが知られており、疼痛治療薬として利用されている（非特許文献9）。一方で、心筋に発現するNav1.5に対しても抑制作用を示すことが知られており（非特許文献10および11）、生命維持において特に重要である心臓機能に影響を与え得るという安全性の懸念を有する。

以上の事から、Nav1.5に対する阻害活性が弱いNav1.7選択的

阻害剤は、強力な鎮痛作用を示し、安全性の懸念を克服した各種疼痛病態の治療薬として非常に有用であると考えられる。

[0005] 非特許文献12、13、および14、ならびに特許文献3および4には、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、Nav1.7阻害作用については記載されていない。特許文献1および2には、Nav1.7阻害作用を有する化合物が記載されているが、本発明化合物と構造が異なる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2010/079443号
特許文献2：国際公開第2012/004743号
特許文献3：国際公開第1996/31517号
特許文献4：日本公開平成02/043540号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Yogeeswari et al., Curr. Drug Targets 2004, 5(7), 589.
非特許文献2：Wood, JN et al., J. Neurobiol. 2004, 61(1), 55.
非特許文献3：Cannon, SC, Kidney Int. 2000, 57(3), 772.
非特許文献4：JACOB TH, J Cardiovasc. Electrophysiol 2010, 21, 107.
非特許文献5：WILLIAM A. CATTERALL, ALAN L. GOLDIN, AND STEPHEN G. WAXMAN Pharmacol Rev 2005, 57, 397.
非特許文献6：Nassar et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(34), 12706.
非特許文献7：Waxman, SG Neurology. 2007, 7, 69(6), 505.
非特許文献8：Cox et al., Nature 2006, 444, 894.
非特許文献9：Tremont-Lukats IW et al., Anesth Analg. 2005, 101, 1738.
非特許文献10：Wang DW et al., Front Pharmacol. 2010, 1, 144.
非特許文献11：Ruan Y et al., Circulation 2007, 116, 1137.
非特許文献12：Bioorganic Med Chem Lett. 2010, 20, 7521.

非置換の芳香族炭素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニルアミノ、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アミノ；

R^7 は、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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または

$-(C(R^9)(R^{10}))_p-R^{11}$ で示される基、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基、もしくは $-C(R^{3a})(R^{4a})-O-Y^a-R^{6a}$ で示される基であり；

R^9 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、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、

アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、または非芳香族複素環スルホニル；

R¹⁰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、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミ

ジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環

スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、または非芳香族複素環スルホニル；

R¹¹は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、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アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルアミノ、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^{3a} および R^{4a} は、共に水素原子、または一緒になって、オキシもしくはチオキシ；

R^{5a} 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アルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、または置換若しくは非置換のアルキルカルボニル；

$-Y^a-$ は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン、置換若しくは非置換のアルケニレン、または置換若しくは非置換のアルキニレン；

R^{6a} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルホ、シアノ、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

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、置換も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、置換も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モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、置換若しくは非置換のモノアルキルカルバモイル、置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル、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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニルであるか；または「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する；

R^8 は、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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または

$-(C(R^{13})(R^{14}))_q-R^{15}$ で示される基、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、もしくは $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基であり；

R¹³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、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、または非芳香族複素環スルホニル；

R¹⁴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、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環

式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、または非芳香族複素環スルホニル；

R¹⁵は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニル

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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、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アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルアミノ、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

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^{16} および R^{17} は、共に水素原子、または一緒になって、オキソもしくはチオキソ；

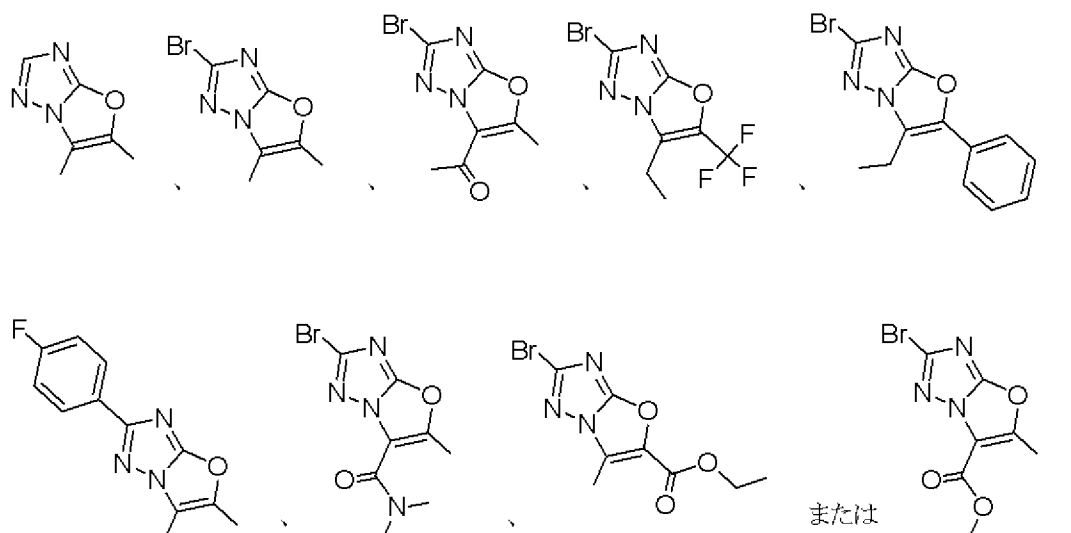
R^{18} は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、または置換若しくは非置換のアルキルカルボニル；

—X—は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン、置換若しくは非置換のアルケニレン、または置換若しくは非置換のアルキニレン；

R^{19} は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルホ、シアノ、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、置換も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、置換も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モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、置換若しくは非置換のモノアルキルカルバモイル、置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル、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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニルであるか；または「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する；
p および q は、それぞれ独立して、1～5の整数）で示される化合物
(ただし、

[化2]



で示される化合物を除く)、
またはその製薬上許容される塩。

[0010] (2)

R^{1a} 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キルオキシ、置換もしくは非置換のジアルキルアミノ、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、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芳香族複素環オキシ、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシである、上記(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(3)

R^7 が、 $-(C(R^9)(R^{10}))_p-R^{11}$ で示される基、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基、または $-C(R^{3a})(R^{4a})-O-Y^a-R^{6a}$ で示される基である、上記(1)または(2)に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(4)

R^9 が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンであり、 R^{10} が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンである、上記(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^{11} が、水素原子またはハロゲンである、上記(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)

p が1である、上記(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。

[0011] (7)

R^{3a} および R^{4a} が、共に水素原子、または一緒になってオキシである、上記(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。

(8)

R^{5a} が、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、上記(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。

(9)

$-Y^a-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンである、上記(1)～(8)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(10)

R^{6a} が、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、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キルスル

ホニル、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、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、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芳香族炭素環アミノ、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノであるか；または「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する、上記（１）～（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。

[0012] (11)

R^8 が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基であるか；または
 $-(C(R^{13})(R^{14}))_q-R^{15}$ で示される基、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、もしくは $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基である、上記（１）～（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^{13} が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、またはアルキルであり、 R^{14} が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、またはアルキルである、上記（１）～（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(13)

R^{15} が、水素原子、ハロゲン、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基である、上記（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。

(14)

q が１または２である、上記（１）～（１３）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0013] (15)

R^{16} および R^{17} が、共に水素原子、または一緒にあってオキシである、上

記(1)～(14)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。

(16)

R^{18} が、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、上記(1)～(15)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)

—X—が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンである、上記(1)～(16)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。

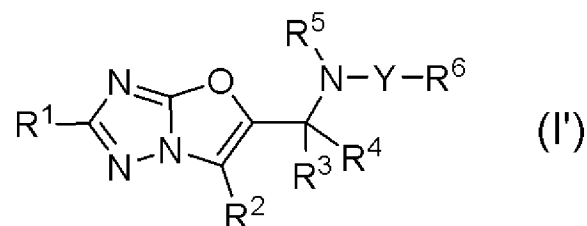
(18)

R^{19} が、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルホ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換も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モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル、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アミノ、もしくは置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニルであるか；または「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する、上記(1)～(17)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。

[0014] (1')

式(1')：

[化3]



(式中、

R¹は、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芳香族炭素環アルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシ、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アミノ、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニルアミノ；

R²は、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ニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキル、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基；

R³およびR⁴は、共に水素原子、または一緒になって、オキソもしくはチオキソ；

R⁵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アルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、または置換若しくは非置換のアルキルカルボニル；

－Y－は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン、置換若しくは非置換

換のアルケニレン、または置換若しくは非置換のアルキニレン；

R⁶は、水素原子、ヒドロキシ、カルボキシ、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モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、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、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、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ；または「-R⁵」基と「-Y-R⁶」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する）で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[0015] (2')

R³およびR⁴が、一緒になってオキシである、上記(1')記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(3')

R¹が、水素、置換若しくは非置換のフェニル、または置換若しくは非置換のフェニルオキシである、上記(1')または(2')に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(4')

R²が、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アルキル、または置換若しくは非置換のフェニルである、上記(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')

R⁵が、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキルである、上記(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')

-Y-が、単結合、または置換若しくは非置換のアルキレンであり、R⁶が

、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、置換若しくは非置換のフェニル、置換若しくは非置換のシクロアルキル、置換若しくは非置換のジヒドロインデニル、または置換若しくは非置換のフェニルオキシである、上記（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'）

「 $-R^5$ 」基と「 $-Y-R^6$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換のピペリジン、または置換もしくは非置換のイソインドリンを形成する、上記（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。

（８'）

R^1 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、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ；

R^2 が、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アルキル、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基；

R^3 および R^4 が、一緒になって、オキシ；

R^5 が、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキル；

$-Y-$ が、単結合、または置換若しくは非置換のアルキレン；

R^6 が、水素原子、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ジアルキルアミノ、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、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ；または「 $-R^5$ 」基と「 $-Y-R^6$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい、上記（１'）記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0016] （１９）

上記（１）～（１８）および（１'）～（８'）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。

(20)

Nav 1. 7 阻害作用を有する上記 (9) 記載の医薬組成物。

(21)

Nav 1. 7 が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記 (1) ～ (18) および (1') ～ (8') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(22)

上記 (1) ～ (18) および (1') ～ (8') 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、Nav 1. 7 が関与する疾患の治療および／または予防方法。

発明の効果

[0017] 本発明に係る化合物は、Nav 1. 7 に対する阻害作用を有し、Nav 1. 7 が関与する疾患または状態の治療剤および／または予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0018] 以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

[0019] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子、および塩素原子が好ましい。

[0020] 「アルキル」とは、炭素数 1 ～ 15、好ましくは炭素数 1 ～ 10、より好ましくは炭素数 1 ～ 6、さらに好ましくは炭素数 1 ～ 4 の直鎖又は分枝状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、ネオペンチル、*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」の態様として、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*-ペンチルが挙げられる。異なる態様として、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチルが挙げられる。

[0021] 「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状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」の態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

[0022] 「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、好ましくは炭素数2～8、さらに好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状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、ノニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。

「アルキニル」の態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。

[0023] 「アルキレン」とは、炭素数1～15、好ましくは炭素数1～10、より好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

[0024] 「アルケニレン」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する、炭素数

2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等が挙げられる。

[0025] 「アルキニレン」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する、炭素数2～15、好ましくは炭素数2～10、より好ましくは炭素数2～6、さらに好ましくは炭素数2～4の直鎖又は分枝状の2価の炭化水素基を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等が挙げられる。

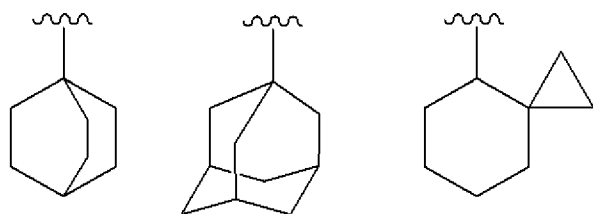
[0026] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または2環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

「芳香族炭素環式基」の態様として、フェニルが挙げられる。

[0027] 「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意味する。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基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化4]



単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数3～16が好ましく、より好ましくは炭素数3～12、さらに好ましくは炭素数4～8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、ジヒドロインデニル、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。

[0028] 「芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の、芳香族環式基を意味する。

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としては、5～8員が好ましく、より好ましくは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、ベンズイソチアゾリル、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、フェノキサチイニル、フェノキサ

ジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

[0029] 「非芳香族複素環式基」とは、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する5～7員非芳香族複素環式基、

それらが独立して2個以上縮合した非芳香族複素環式基、

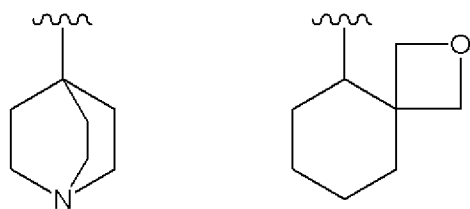
O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する5～7員非芳香族複素環が、1以上の上記「芳香族炭素環式基」における環、上記「非芳香族炭素環式基」における環、もしくは上記「芳香族複素環式基」における環、と縮合した非芳香族複素環式基、または、

上記「芳香族複素環式基」における環が、1以上の上記「非芳香族炭素環式基」における環と縮合した非芳香族複素環式基、

を包含する。

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。

[化5]



単環の非芳香族複素環式基としては、3～8員が好ましく、より好ましくは5員または6員である。例えば、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、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、ジオキサニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオソリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル、ジアゼピ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、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾジオキシニル等が挙げられる。

[0030] 「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意味する。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」の態様として、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、*tert*-ブチルオキシが挙げられる。

[0031] 「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意味する。

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。

[0032] 「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意味する。

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。

[0033] 「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」に結合した基を意味する。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。

[0034] 「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。

[0035] 「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。

[0036] 「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。

[0037] 「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意味する。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、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」の態様として、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が挙げられる。

[0038] 「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意味する。例えば、エチレニルカルボニル、プロペニルカルボニル等が挙げられる。

[0039] 「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意味する。例えば、エチニルカルボニル、プロピニルカルボニル等が挙げられる。

[0040] 「モノアルキルアミノ」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個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルアミノ」の態様として、メチルアミノ、エチルアミノが挙げられる。

[0041] 「ジアルキルアミノ」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2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、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。

「ジアルキルアミノ」の態様として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノが挙げられる。

[0042] 「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意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」の態様として、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

[0043] 「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意味する。例えば、エチレニルスルホニル、プロペニルスルホニル等が挙げられる。

[0044] 「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意味する。例えば、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル等が挙げられる。

[0045] 「モノアルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、tert-ブチルカル

ボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、*sec*-ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルカルボニルアミノ」の態様としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノが挙げられる。

[0046] 「ジアルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキルカルボニル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノ、N, N-ジイソプロピルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルカルボニルアミノ」の態様として、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノが挙げられる。

[0047] 「モノアルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子1個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、*tert*-ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、*sec*-ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルスルホニルアミノ」の態様としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノが挙げられる。

[0048] 「ジアルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキルスルホニル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノ、N, N-ジイソプロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルカルボニルアミノ」の態様として、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノが挙げられる。

[0049] 「アルキルイミノ」とは、上記「アルキル」がイミノ基の窒素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、メチルイミノ、エ

チルイミノ、*n*-プロピルイミノ、イソプロピルイミノ等が挙げられる。

[0050] 「アルケニルイミノ」とは、上記「アルケニル」がイミノ基の窒素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、エチレニルイミノ、プロペニルイミノ等が挙げられる。

[0051] 「アルキニルイミノ」とは、上記「アルキニル」がイミノ基の窒素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、エチニルイミノ、プロピニルイミノ等が挙げられる。

[0052] 「アルキルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がイミノ基の窒素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、メチルカルボニルイミノ、エチルカルボニルイミノ、*n*-プロピルカルボニルイミノ、イソプロピルカルボニルイミノ等が挙げられる。

[0053] 「アルケニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルケニルカルボニル」がイミノ基の窒素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、エチレニルカルボニルイミノ、プロペニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

[0054] 「アルキニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキニルカルボニル」がイミノ基の窒素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、エチニルカルボニルイミノ、プロピニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

[0055] 「アルキルオキシイミノ」とは、上記「アルキルオキシ」がイミノ基の窒素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、メチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ、*n*-プロピルオキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ等が挙げられる。

[0056] 「アルケニルオキシイミノ」とは、上記「アルケニルオキシ」がイミノ基の窒素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、エチレニルオキシイミノ、プロペニルオキシイミノ等が挙げられる。

[0057] 「アルキニルオキシイミノ」とは、上記「アルキニルオキシ」がイミノ基の窒素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、

エチニルオキシイミノ、プロピニルオキシイミノ等が挙げられる。

- [0058] 「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意味する。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」の態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシが挙げられる。

- [0059] 「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意味する。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。

- [0060] 「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意味する。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。

- [0061] 「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意味する。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、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、*tert*-ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、*sec*-ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシ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」の態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

- [0062] 「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意味する。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等が挙げられる。

- [0063] 「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意味する。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等が挙げられる。

- [0064] 「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意味する。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等が挙げられる。
- [0065] 「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意味する。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等が挙げられる。
- [0066] 「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意味する。例えば、エチニルスルファニル、プロピニルスルファニル等が挙げられる。
- [0067] 「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意味する。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。
- [0068] 「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意味する。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等が挙げられる。
- [0069] 「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意味する。例えば、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル等が挙げられる。
- [0070] 「モノ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 個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等が挙げられる。
- [0071] 「ジ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 2 個と置き換わった基を意味する。2 個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。
- [0072] 「モノアルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子 1 個と置き換わった基を意味する。

例えば、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等が挙げられる。

[0073] 「ジアルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子2個と置き換わった基を意味する。2個のアルキル基は、同一でも異なってもよい。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

[0074] 「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」3個がケイ素原子に結合している基を意味する。3個のアルキルは同一でも異なってもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

[0075] 「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」

、

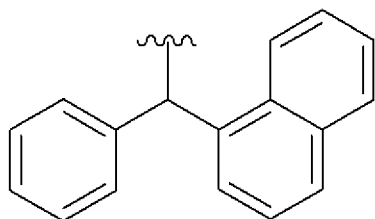
「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、

「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」、ならびに

「芳香族炭素環アルキルアミノ」、「非芳香族炭素環アルキルアミノ」、「芳香族複素環アルキルアミノ」、および「非芳香族複素環アルキルアミノ」のアルキル部分も、上記「アルキル」と同様である。

[0076] 「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

[化6]

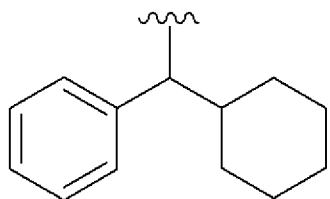


等が挙げられる。

「芳香族炭素環アルキル」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。

[0077] 「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

[化7]

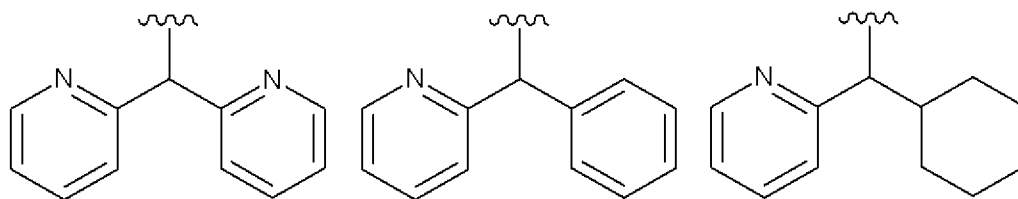


等が挙げられる。

[0078] 「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

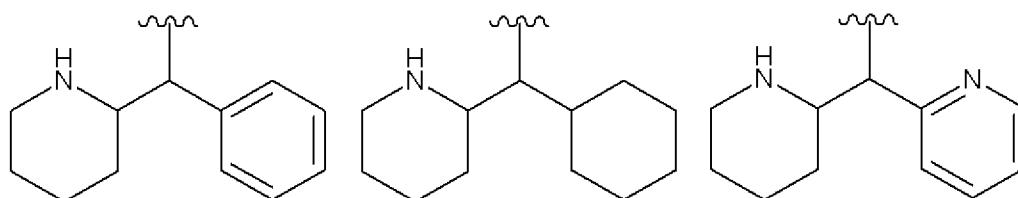
[化8]



等が挙げられる。

[0079] 「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

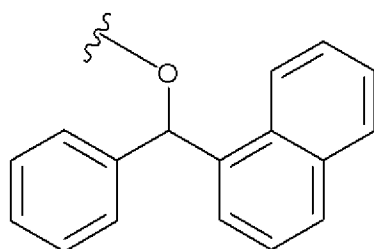
[化9]



等が挙げられる。

[0080] 「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

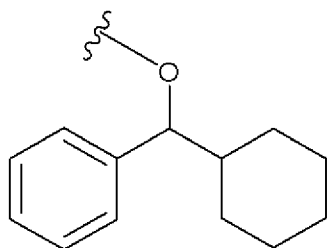
[化10]



等が挙げられる。

[0081] 「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

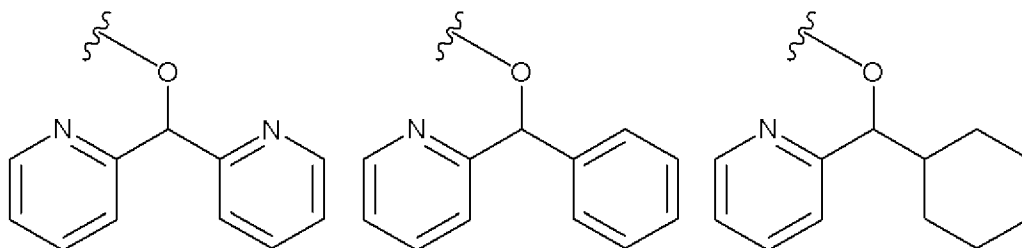
[化11]



等が挙げられる。

[0082] 「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

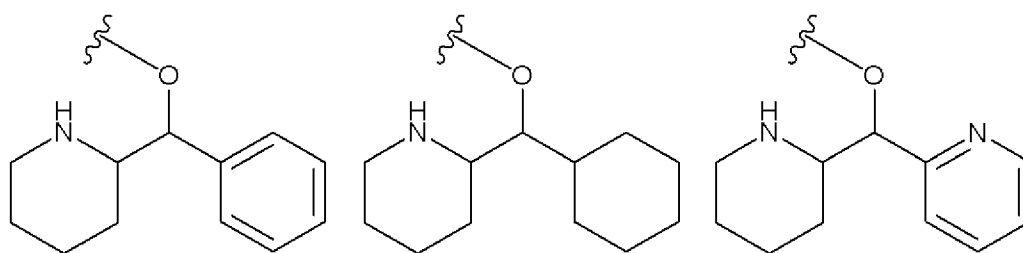
[化12]



等が挙げられる。

- [0083] 「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

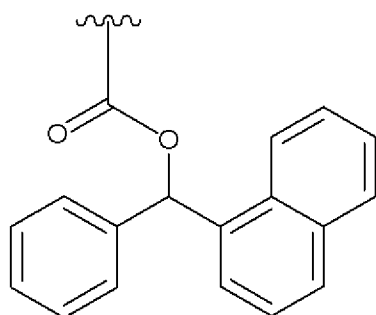
[化13]



等が挙げられる。

- [0084] 「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

[化14]

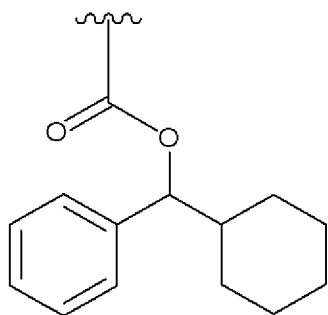


等が挙げられる。

- [0085] 「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

「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

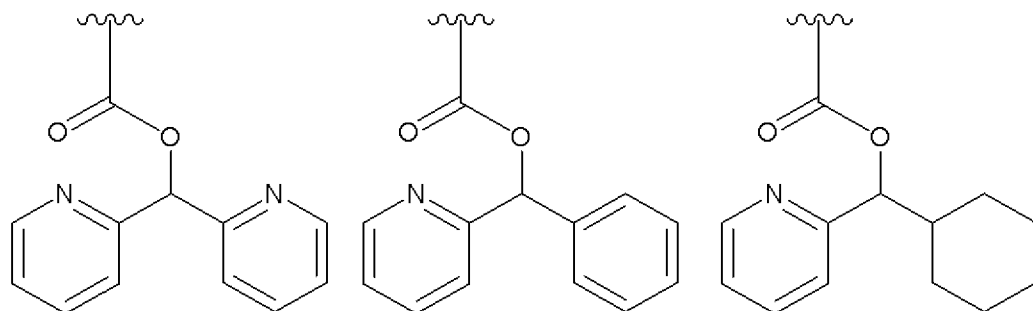
[化15]



等が挙げられる。

[0086] 「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

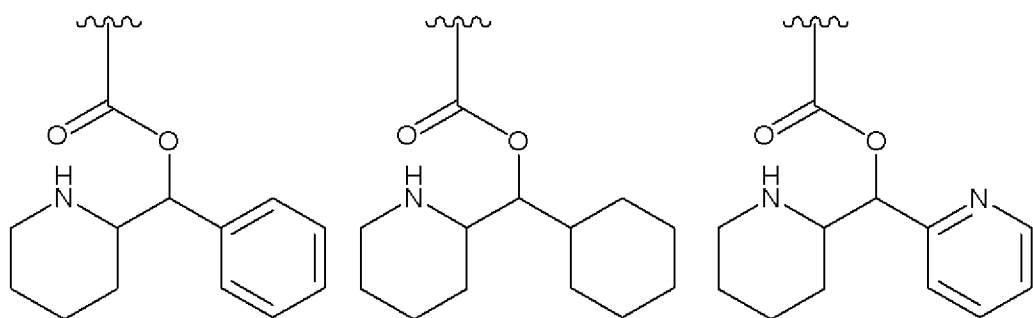
[化16]



等が挙げられる。

[0087] 「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、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

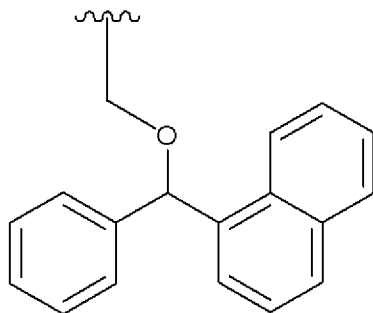
[化17]



等が挙げられる。

[0088] 「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

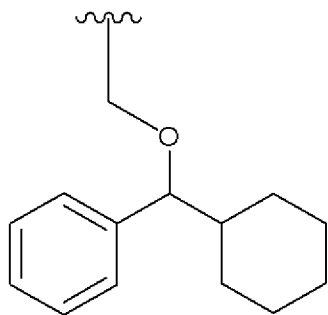
[化18]



等が挙げられる。

[0089] 「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

[化19]

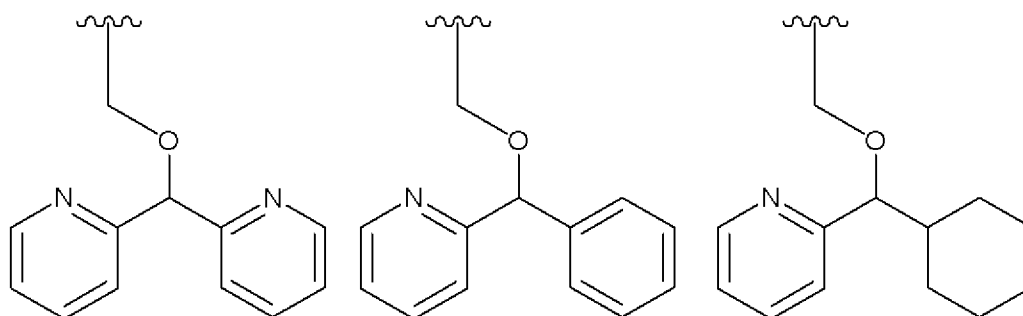


等が挙げられる。

[0090] 「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
オフエ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

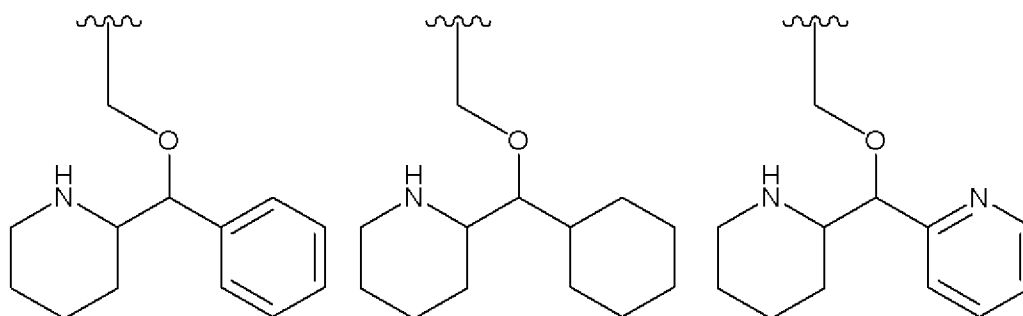
[化20]



等が挙げられる。

[0091] 「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

[化21]



等が挙げられる。

[0092] 「芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族炭素環アルキル」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意味する。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、フェニルプロピニルアミノ、ベンズヒドリルアミノ、トリチルアミノ、ナフチルメチルアミノ、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

[0093] 「非芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族炭素環アルキル」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意味する。例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ等が挙げられる。

[0094] 「芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族複素環アルキル」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意味する。例えば、ピリジルメチルアミノ、フラニルメチルアミノ、イミダゾリルメチルアミノ、インドリルメチルアミノ、ベンゾチオフェニルメチルアミノ、オキサゾリルメチルアミノ、イソキサゾリルメチルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、イソチアゾリルメチルアミノ、ピラゾリルメチルアミノ、イソピラゾリルメチルアミノ、ピロリジニルメチルアミノ、ベンズオキサゾリルメチルアミノ等が挙げられる。

[0095] 「非芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族複素環アルキル」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意味する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルアミノ、モルホリニルエチルアミノ、ピペリジニルメチルアミノ、ピペラジニルメチルアミノ等が挙げられる。

[0096] 「芳香族炭素環カルボニルアミノ」とは、下記「芳香族炭素環カルボニル」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意味する。例えば、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

- [0097] 「非芳香族炭素環カルボニルアミノ」とは、上記「非芳香族炭素環カルボニル」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意味する。例えば、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ、シクロヘキセニルカルボニルアミノ等が挙げられる。
- [0098] 「芳香族複素環カルボニルアミノ」とは、上記「芳香族複素環カルボニル」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意味する。例えば、ピリジルカルボニルアミノ、オキサゾリルカルボニルアミノ等が挙げられる。
- [0099] 「非芳香族複素環カルボニルアミノ」とは、上記「非芳香族複素環カルボニル」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意味する。例えば、ピペリジニルカルボニルアミノ、テトラヒドロフリルカルボニルアミノ等が挙げられる。
- [0100] 「芳香族炭素環スルホニルアミノ」とは、下記「芳香族炭素環スルホニル」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意味する。例えば、フェニルスルホニルアミノ、ナフチルスルホニルアミノ等が挙げられる。
- [0101] 「非芳香族炭素環スルホニルアミノ」とは、上記「非芳香族炭素環スルホニル」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意味する。例えば、シクロプロピルスルホニルアミノ、シクロヘキシルスルホニルアミノ、シクロヘキセニルスルホニルアミノ等が挙げられる。
- [0102] 「芳香族複素環スルホニルアミノ」とは、上記「芳香族複素環スルホニル」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意味する。例えば、ピリジルスルホニルアミノ、オキサゾリルスルホニルアミノ等が挙げられる。
- [0103] 「非芳香族複素環スルホニルアミノ」とは、上記「非芳香族複素環スルホニル」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

換わった基を意味する。例えば、ピペリジニルスルホニルアミノ、テトラヒドロフリルスルホニルアミノ等が挙げられる。

[0104] 「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。

[0105] 「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。

[0106] 「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。

[0107] 「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。

「非芳香族複素環オキシ」とは、「非芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ等が挙げられる。

「非芳香族複素環カルボニル」とは、「非芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「非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、ピペリジニルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルオキシカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族複素環スルファニル」とは、「非芳香族複素環」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、ピペリジニルスルファニル、テトラヒドロフリルスルファニル等が挙げられる。

「非芳香族複素環スルホニル」とは、「非芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルホニル、テトラヒドロフリルスルホニル等が挙げられる。

[0108] 「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モノアルキルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルアミノ」、「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モノアルキルカルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルカルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のモノアルキルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシイミノ」、「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モノアルキルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルスルファモイル」、「置換若しくは非置換のアルキレン」、「置換若しくは非置換のアルケニレン」、「置換若しくは非置換のアルキニレン」、および「置換若しくは非置換のジアルキルスルファモイル」の置換基としては、次の置換基群Aが挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基群Aから選択される1以上の基と結合していても

よい。

置換基群A：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

[0109] 「置換若しくは非置換のアルキル」、および「置換若しくは非置換のアルキルオキシ」の置換基としては、次の置換基群Bが挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基群Bから選択される1以上の基と結合していてもよい。

置換基群B：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルス

ルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

[0110] 「置換若しくは非置換の非芳香族複素環」、「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シクロアルキル」、

「置換若しくは非置換のシクロプロピル」、「置換若しくは非置換のシクロペンチル」、「置換若しくは非置換のシクロヘキシル」、「置換若しくは非置換のシクロヘキセニル」、「置換若しくは非置換のジヒドロインデニル」、「置換若しくは非置換のフェニル」、「置換若しくは非置換のナフチル」、「置換若しくは非置換のピリジル」、「置換若しくは非置換のチアジアゾリル」、「置換若しくは非置換のチアゾリル」、「置換若しくは非置換のピロリジニル」、「置換若しくは非置換のピペリジニル」、「置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル」、「置換若しくは非置換のキノリニル」、「

置換若しくは非置換のイソキノリニル」、「置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル」、「置換若しくは非置換のピロリジン」、「置換若しくは非置換のインドリン」、「置換若しくは非置換のイソインドリン」、「置換若しくは非置換のモルホリン」、「置換若しくは非置換のピペラジン」、「置換若しくは非置換のピペリジン」、「置換若しくは非置換のテトラヒドロキノリン」、「置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリン」、または「置換若しくは非置換のジアゼパン」、

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」、および「置換若しくは非置換のフェニルオキシ」

「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アルキルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルアミノ」、「置換若しくは非置換の芳香族複

素環アルキルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルアミノ」、

「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カルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルアミノ」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニルアミノ」、

「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」、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、次の置換基群Cが挙げられる。環上の任意の位置の原子が次の置換基群Cから選択される1以上の基と結合していてもよい。

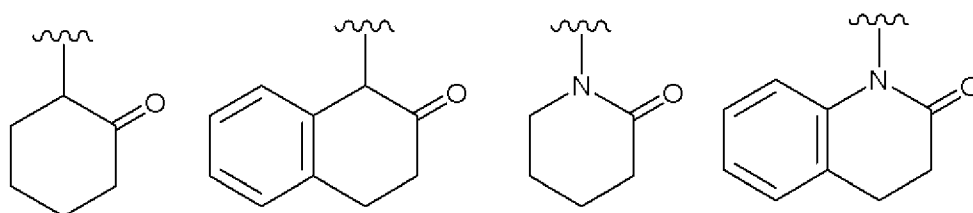
置換基群C：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、ア

ルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、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、非芳香族複素環アルキルオキシアルキル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香

族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

[0111] 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。

[化22]



[0112] 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アルキルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルアミノ」、「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」、「置換若しくは非置換の非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炭素環カルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルア

ミノ」、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アミノ」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

[0113] 「置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキル」および「置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、上記「芳香族炭素環アルキル」および「芳香族炭素環アルキルオキシ」の芳香族炭素環部分が上記置換基群Cから選択される1以上の基で置換されていてもよく、および／または上記「芳香族炭素環アルキル」および「芳香族炭素環アルキルオキシ」のアルキル部分が、上記置換基群Bから選択される1以上の基で置換されていても場合を包含する。

「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキル」および「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、上記「非芳香族炭素環アルキル」および「非芳香族炭素環アルキルオキシ」の非芳香族炭素環部分が上記置換基群Cから選択される1以上の基で置換されていてもよく、および／または上記「非芳香族炭素環アルキル」および「非芳香族炭素環アルキルオキシ」のアルキル部分が、上記置換基群Bから選択される1以上の基で置換されていても場合を包含する。

「置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキル」および「置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ」とは、上記「芳香族複素環アルキル」および「芳香族複素環アルキルオキシ」の芳香族炭素環部分が上記置換基群Cから選択される1以上の基で置換されていてもよく、および／または上記「芳香族複素環アルキル」および「芳香族複素環アルキルオキシ」のアルキル部分が、上記置換基群Bから選択される1以上の基で置換されていても場合を包含する。

「置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキル」および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ」とは、上記「非芳香族複素環アルキル」および「非芳香族複素環アルキルオキシ」の非芳香族炭素環部分が上記置換基群Cから選択される1以上の基で置換されていてもよく、および／

または上記「非芳香族複素環アルキル」および「非芳香族複素環アルキルオキシ」のアルキル部分が、上記置換基群Bから選択される1以上の基で置換されていても場合を包含する。

[0114] 一般式(1')において、「 $-R^5$ 」基と「 $-Y-R^6$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成」するとは、「 $-R^5$ 」基と「 $-Y-R^6$ 」基が該窒素原子を含む非芳香族複素環を形成する場合を包含する。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、アゼチジン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、ジヒドロベンゾイミダゾール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ヘキサヒドロアゼピン、ジアゼパン、インドリン、イソインドリンが挙げられる。

一般式(1)において、「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成」するとは、「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が該窒素原子を含む非芳香族複素環を形成する場合を包含する。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、アゼチジン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、ジヒドロベンゾイミダゾール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ヘキサヒドロアゼピン、ジアゼパン、インドリン、イソインドリンが挙げられる。

一般式(1)において、「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成」するとは、「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が該窒素原子を含む非芳香族複素環を形成する場合を包含する。例えば、ピロール、イミダゾール、

ピラゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、アゼチジン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、ジヒドロベンゾイミダゾール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ヘキサヒドロアゼピン、ジアゼパン、インドリン、イソインドリンが挙げられる。

[0115] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩における、各置換基の具体例を以下に示す。

R^{1a} としては、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、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、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、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芳香族複素環オキシ、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシが挙げられる。

R^{1a} としては、水素原子、ハロゲン、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、または置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシが挙げられる。

R^{1a} としては、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のフェニルで置換されたアルキルオキシ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、置換若しくは非置換のフェニル、置換若しくは非置換のシクロヘキセニル、または置換若しくは非置換のフェニルオキシが挙げられる。

R^{1a} としては、水素原子、置換若しくは非置換のフェニル、または置換若しくは非置換のフェニルオキシが挙げられる。

[0116] R^7 としては、 $-(C(R^9)(R^{10}))_p-R^{11}$ で示される基、 $-C(R$

$^{3a}) (R^{4a}) - N(R^{5a}) - Y^a - R^{6a}$ で示される基、または $-C(R^{3a}) (R^{4a}) - O - Y^a - R^{6a}$ で示される基が挙げられる。

R^7 としては、 $-C(R^{3a}) (R^{4a}) - N(R^{5a}) - Y^a - R^{6a}$ で示される基、または $-C(R^{3a}) (R^{4a}) - O - Y^a - R^{6a}$ で示される基が挙げられる。

[0117] R^9 としては、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンが挙げられる。

R^9 としては、水素原子が挙げられる。

R^{10} としては、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンが挙げられる。

R^{10} としては、水素原子が挙げられる。

R^{11} としては、水素原子またはハロゲンが挙げられる。

R^{11} としては、水素原子が挙げられる。

p としては、1または2が挙げられる。

p としては、1が挙げられる。

[0118] R^{3a} および R^{4a} としては、共に水素原子、または一緒になってオキソが挙げられる。

R^{3a} および R^{4a} としては、共に水素原子が挙げられる。

R^{3a} および R^{4a} としては、一緒になってオキソが挙げられる。

R^{5a} としては、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R^{5a} としては、水素原子またはメチルが挙げられる。

[0119] $-Y^a-$ としては、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンが挙げられる。

R^{6a} としては、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、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キルスルホニル、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、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、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芳香族炭素環アミノ、または置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノが挙げられる。

R^{6a} としては、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、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、が挙げられる。

R^{6a} としては、水素原子、置換若しくは非置換のシクロプロピル、置換若しくは非置換のシクロペンチル、置換若しくは非置換のシクロヘキシル、置換若しくは非置換のジヒドロインデニル、置換若しくは非置換のフェニル、置換若しくは非置換のナフチル、置換若しくは非置換のピリジル、置換若しくは非置換のチアゾリル、置換若しくは非置換のチアジアゾリル、置換若しくは非置換のピロリジニル、置換若しくは非置換のピペリジニル、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換のキノリニル、置換若しくは非置換のイソキノリニル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、または置換若しくは非置換のフェニルオキシが挙げられる。

[0120] 「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する。

「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それら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ピロリジン、置換もしくは非置換のインドリン、置換若しくは非置換のイソインドリン、置換若しくは非置換のモルホリン、置換若しくは非置換のピペラジン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のテトラヒドロキノリン、置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリン、または置換若しくは非置換のジアゼパンを形成する。

「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それら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ピロリジン、置換もしくは非置換のインドリン、置換若しくは非置換のイソインドリン、置換若しくは非置換のピペラジン、置換若しくは非置換のピペリジン、置換若しくは非置換のテトラヒドロ

キノリン、または置換若しくは非置換のテトラヒドロイソキノリンを形成する。

「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒に、置換若しくは非置換のピロリジン、置換もしくは非置換のインドリン、または置換若しくは非置換のピペリジンを形成する。

[0121] R^8 としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基であるか；または $-(C(R^{13})(R^{14}))_q-R^{15}$ で示される基、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、もしくは $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基が挙げられる。

R^8 としては、置換若しくは非置換のフェニルであるか；または $-(C(R^{13})(R^{14}))_q-R^{15}$ で示される基が挙げられる。

R^8 としては、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、または $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基が挙げられる。

[0122] R^{13} としては、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、またはアルキルが挙げられる。

R^{13} としては、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルが挙げられる。

R^{14} としては、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、またはアルキルが挙げられる。

R^{14} としては、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルが挙げられる。

R^{15} としては、水素原子、ハロゲン、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基が挙げられる。

R^{15} としては、水素原子、または置換若しくは非置換のフェニルが挙げられる。

q としては、1または2が挙げられる。

q としては、1が挙げられる。

[0123] 「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒に
なって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する。

「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒に
なって、置換若しくは非置換のピロリジン、置換もしくは非置換のインドリ
ン、置換若しくは非置換のイソインドリン、置換若しくは非置換のモルホリ
ン、置換若しくは非置換のピペラジン、または置換若しくは非置換のピペリ
ジンを形成する。

「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒に
なって、置換若しくは非置換のピロリジン、置換もしくは非置換のインドリ
ン、または置換若しくは非置換のピペリジンを形成する。

[0124] $-X-$ としては、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンが挙げら
れる。

R^{19} としては、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモ
イル、スルホ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは
非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル
、置換も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
モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、置換若しく
は非置換のジアルキルカルバモイル、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アミノ、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環スル
ホニルが挙げられる。

R^{19} としては、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、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基が挙げられる。

R^{19} としては、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しく
は非置換のフェニル、置換若しくは非置換のシクロペンチル、置換若しくは
非置換のシクロヘキシル、置換若しくは非置換のピリジル、または置換若し

くは非置換のピペリジニルが挙げられる。

また、式（１）で示される化合物またはその製薬上許容される塩としては、上記で示した各置換基の定義の一部または全部の組み合わせにより生じる化合物またはその製薬上許容される塩が挙げられる。

[0125] 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は、以下の化合物またはその製薬上許容される塩が挙げられる。

１） R^{1a} が、水素原子であり；

R^7 が、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基であり；

$-Y^a-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{6a} 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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それら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を形成し；

R^8 が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、 $-CH_2-R^{15}$ で示される基、または $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基であり；

R^{15} が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基であり；

$-X-$ が、置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{19} が、水素原子または置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基であり；

R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} は、上記（１）と同意義である化合物またはその製薬上許容される塩。

[0126] ２） R^{1a} が、水素原子であり；

R^7 が、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基であり；
 $-Y^a-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{6a} 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、もしくは置換

若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それら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ピロリジン、置換もしくは非置換のインドリン、または置換若しくは非置換のピペリジンを形成し；

R^8 が、置換若しくは非置換のフェニル、 $-CH_2-R^{15}$ で示される基、または $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基であり；

R^{15} が、置換若しくは非置換のフェニルであり；

$-X-$ が、置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{19} が、水素原子または置換若しくは非置換のフェニルであり；

R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} は、上記（１）と同意義である化合物またはその製薬上許容される塩。

[0127] ３） R^{1a} が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシであり；

R^7 が、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基、または $-C(R^{3a})(R^{4a})-O-Y^a-R^{6a}$ で示される基であり；

$-Y^a-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{6a} 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、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それら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を形成し； R^8 が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、または $-(C(R^{13})(R^{14}))_q-R^{15}$ で示される基であり； q が１または２であり；

R^{13} が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり；

R^{14} が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり；

R^{15} が、水素原子または置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基であり；

R^{3a} 、 R^{4a} 、および R^{5a} は、上記（１）と同意義である化合物またはその製薬上許容される塩。

[0128] 4) R^{1a} が、置換若しくは非置換のフェニル、または置換若しくは非置換のフェニルオキシであり；

R^7 が、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基、または $-C(R^{3a})(R^{4a})-O-Y^a-R^{6a}$ で示される基であり；

$-Y^a-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{6a} 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、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それら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ピロリジン、置換もしくは非置換のインドリン、または置換若しくは非置換のピペリジンを形成し；

R^8 が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、または $-(C(R^{13})(R^{14}))_q-R^{15}$ で示される基であり；

q が1または2であり；

R^{13} が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり；

R^{14} が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキルであり；

R^{15} が、水素原子または置換若しくは非置換のフェニルであり；

R^{3a} 、 R^{4a} 、および R^{5a} は、上記(1)と同意義である化合物またはその製薬上許容される塩。

[0129] 5) R^{1a} が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシであり；

R^7 が、 $-C(R^9)(R^{10})-R^{11}$ で示される基であり；

R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンであり；

R^8 が、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、または $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基であり；

$-X-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{19} 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、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成し；

R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} は、上記（１）と同意義である化合物またはその製薬上許容される塩。

[0130] 6) R^{1a} が、置換若しくは非置換のフェニル、または置換若しくは非置換のフェニルオキシであり；

R^7 が、 $-CH_3$ で示される基であり；

R^8 が、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、または $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基であり；

$-X-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{19} 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、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それら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ピロリジン、置換もしくは非置換のインドリン、または置換若しくは非置換のピペリジンを形成し；

R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} は、上記（１）と同意義である化合物またはその製薬上許容される塩。

[0131] 7) R^{1a} が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシであり；

R^7 が、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基、または $-C(R^{3a})(R^{4a})-O-Y^a-R^{6a}$ で示される基であり；

$-Y^a-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{6a} が、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、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^8 が、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、または
 $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基であり；

$-X-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{19} が、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、ま
 たは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} は、上記（１）と同意義である
 化合物またはその製薬上許容される塩。

[0132] 8) R^{1a} が、置換若しくは非置換のフェニル、または置換若しくは非置換のフ
 ェニルオキシであり；

R^7 が、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基、また
 は $-C(R^{3a})(R^{4a})-O-Y^a-R^{6a}$ で示される基であり；

$-Y^a-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{6a} が、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、ま
 たは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^8 が、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、また
 は $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基であり；

$-X-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンであり；

R^{19} が、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、ま
 たは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であり；

R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} は、上記（１）と同意義である
 化合物またはその製薬上許容される塩。

[0133] 式（１）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（１）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（１）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。

[0134] 式（１）で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（１）で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（１）で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式（１）で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *I s o t o p e s i n t h e P h y s i c a l a n d B i o m e d i c a l S c i e n c e s , V o l . 1 , L a b e l e d C o m p o u n d s (P a r t A) , C h a p t e r 6* （１９８７年）を参照にできる。¹⁴C-標識化合物は、¹⁴C炭素有する原料を用いることによって調製できる。

[0135] 式（１）で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式（１）で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸

、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0136] 本発明の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物(例えば、水和物等)および/または結晶多形を形成する場合があります。本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式(1)で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子(例えば、水分子等)と配位していてもよい。式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

[0137] 本発明の式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があります。本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式(1)で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式(1)で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0138] 式(1)で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル

基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックسد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。

[0139] 上記一般式(1)で表される化合物は、Nav1.7に対する阻害作用を有し、Nav1.7が関与する疾患および／または状態の治療剤および／または予防剤として有用である。Nav1.7は、疼痛に関与すると考えられており(非特許文献6～8等)、Nav1.7が関与する疾患および／または状態として、例えば、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性痛覚、内臓痛、術後疼痛を含む侵害受容性疼痛、内臓、消化管、頭蓋部、筋骨格系、脊椎、泌尿生殖器系、心血管系および中枢神経系に関連する癌性疼痛、ならびに背部痛および口腔顔面痛を含む複合的な痛みのタイプが挙げられる。

[0140] より好ましい本発明化合物は、選択的なNav1.7阻害作用を有する医薬組成物である。特に、サブタイプ非特異的ナトリウムチャネル阻害剤であるリドカインやメキシレチンは、心筋に発現するNav1.5に対しても抑制作用を示すことが知られており(非特許文献10および11)、生命維持において特に重要である心臓機能に影響を与え得るという安全性の懸念を有する。このため、特にNav1.5阻害に対するNav1.7阻害選択性を確保することが期待される。

[0141] (本発明の化合物の製造法)

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

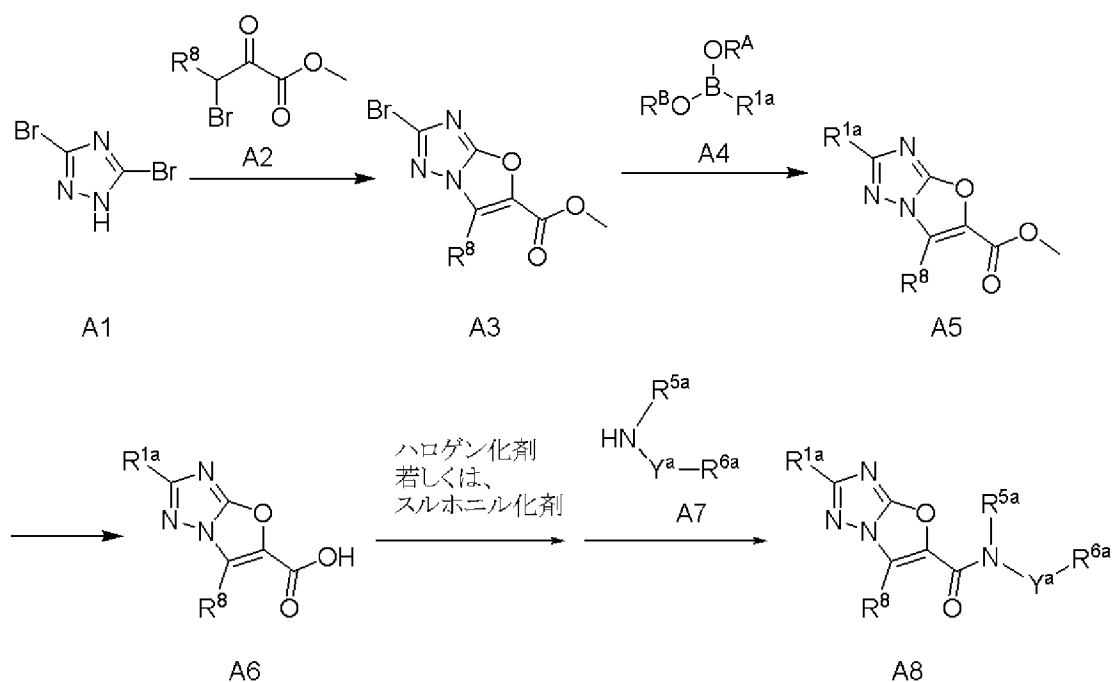
本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

下記すべての工程において、反応の障害となる置換基（例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボニル、カルボキシル等）を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene(John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

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

[0142] A法

[化23]



(式中、R^AおよびR^Bは、それぞれ独立して、水素、もしくは置換若しくは

非置換のアルキルであるか、または一緒になって置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成する； R^{1a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^8 、および $-Y^a-$ は、上記（１）と同意義である。）

工程 1

化合物 A 1 に、化合物 A 2、および塩基を作用させることにより、化合物 A 3 を得ることが出来る。

塩基としては、トリエチルアミン、DIEA、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、DBU等が挙げられ、化合物 A 1 に対して 1～10 モル当量用いることが出来る。

反応温度は、 0°C ～ 120°C 、好ましくは 60°C ～ 100°C である。

反応時間は、0.1 時間～72 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、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、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 A 3、およびボロン酸またはボロン酸エステル A 4 を反応させることにより、化合物 A 5 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）パラジウムなどが挙げられ、化合物 A 3 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 3 ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸 3 カリウム、リン酸水素カリウム等が挙げられ、化合物 A 3 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 A 4 は、化合物 A 3 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°C ～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、 $0.1\sim 48$ 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、テトラヒドロフラン、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。

工程 3

化合物 A 5 に水酸化物を作用させることにより、化合物 A 6 を得ることが出来る。

水酸化物としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられ、化合物 A 5 に対して $1\sim 10$ モル当量用いることが出来る。

反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、 0.1 時間～ 72 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、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、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 4 - 1

化合物 A 6 に、ハロゲン化剤を反応させることにより、ハロゲン化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 A 6 に対して $1\sim 5$ モル当量用いることができる。

反応温度は、 $-80^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 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、テトラヒドロフラン、トルエン、ジ

クロロメタン、ジメチルアセトアミド等が用いることができる。

または、化合物A 6に、トリエチルアミン、D I E A、ピリジン等の塩基の存在下、スルホニル化剤を反応させることにより、スルホニル化合物を得ることができる。

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 6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、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、ジメチルアセトアミド等が用いることができる。

工程4-2

得られたハロゲン化物、またはスルホニル化合物に、塩基の存在下、化合物A 7を反応させることにより、化合物A 8を得ることができる。

塩基としては、ピリジン、D I E A、トリエチルアミン、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。

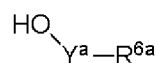
反応温度は、 0°C ～ 150°C 、好ましくは 20°C ～ 100°C である。

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、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、ジメチルアセトアミド等が挙げられる。

また、化合物A 7の代わりに、以下に示す化合物A 9を用いて、同様の合成を行うことが可能である。

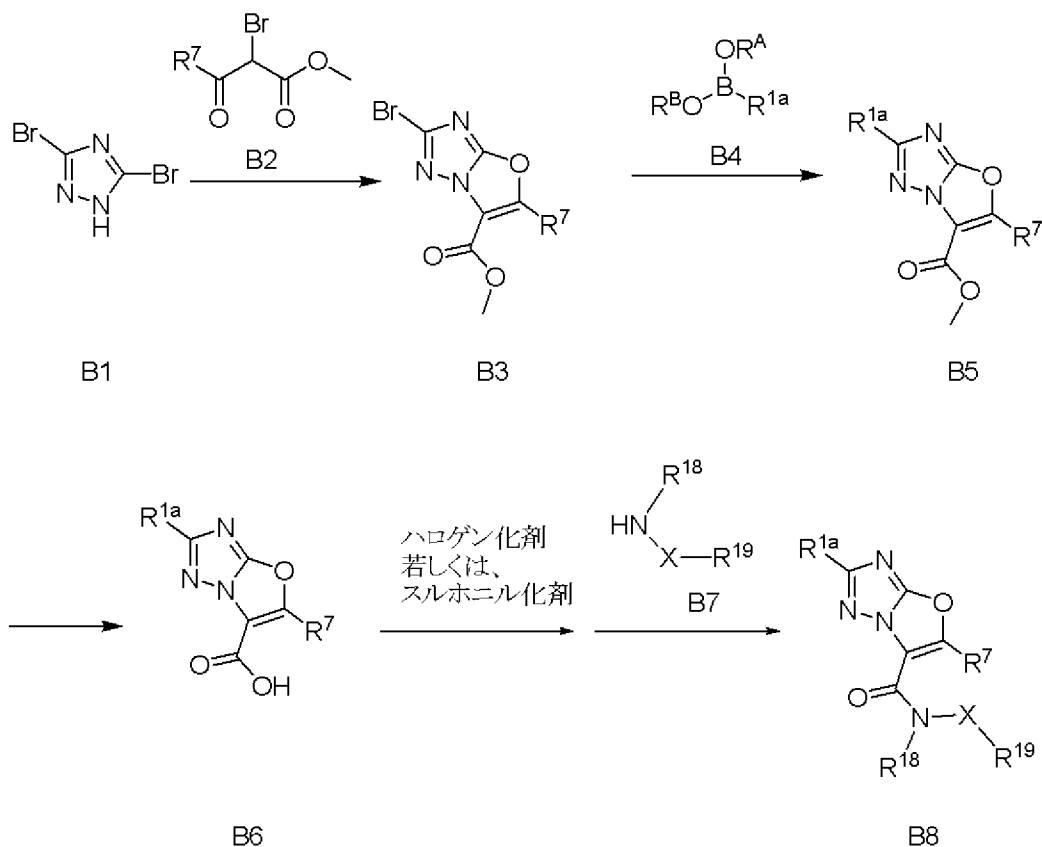
[化24]



A9

[0143] B法

[化25]



(式中、 R^A および R^B は、それぞれ独立して、水素、もしくは置換若しくは非置換のアルキルであるか、または一緒になって置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成する； R^{1a} 、 R^7 、 R^{18} 、 R^{19} 、および $-X-$ は、上記(1)と同意義である。)

工程 1

化合物 B 1 および化合物 B 2 を用いて、A 法第 1 工程に記載と同様の方法により、化合物 B 3 を得ることが出来る。

工程 2

化合物 B 3 および化合物 B 4 を用いて、A 法第 2 工程に記載と同様の方法により、化合物 B 5 を得ることが出来る。

工程 3

化合物 B 5 を用いて、A 法第 3 工程に記載と同様の方法により、化合物 B

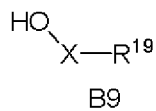
6を得ることが出来る。

工程 4

化合物 B 6 および化合物 B 7 を用いて、A 法第 4 - 1 工程および第 4 - 2 工程に記載と同様の方法により、化合物 B 8 を得ることが出来る。

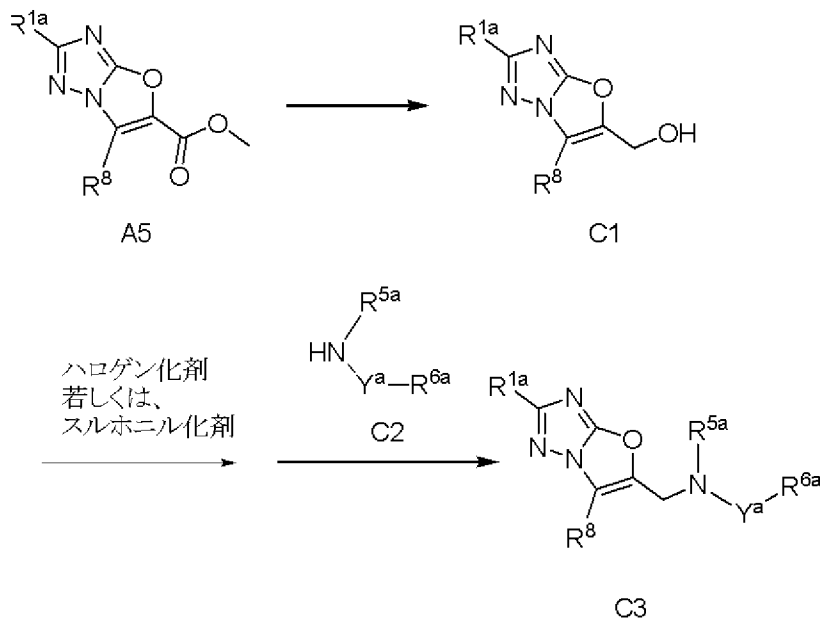
また、化合物 B 7 の代わりに、求核剤として以下に示す化合物 B 9 を用いて、同様の合成を行うことが可能である。

[化26]



[0144] C 法

[化27]



(式中、 R^{1a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、 R^8 、および $-\text{Y}^a-$ は、上記(1)と同意義である。)

工程 1

化合物 A 5 に、還元剤を反応させることにより、化合物 C 1 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、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられ、

化合物 A 5 に対して、1～10 モル当量用いることができる。

反応温度は、0℃～還流温度、好ましくは 20℃～還流温度である。

反応時間は、0.2 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、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、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、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。

工程 2-1

化合物 C 1 に、ハロゲン化剤、および塩基を作用させることにより、ハロゲン化物を得ることが出来る。

ハロゲン化剤としては、5 塩化リン、オキシ塩化リン、メタンスルホニルクロライド、4-ートルエンスルホニルクロライド、等が挙げられ、化合物 C 1 に対して、1～10 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、DIEA、ピリジン、DMAP、DBU 等が挙げられ、化合物 C 1 に対して 1～10 モル当量用いることが出来る。

反応温度は、-20℃～100℃、好ましくは 20℃～60℃である。

反応時間は、0.1 時間～72 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、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

または、化合物 C 1 に、スルホニル化剤、および塩基を作用させることにより、スルホニル化合物を得ることができる。

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

塩基としては、トリエチルアミン、DIEA、ピリジン、DMAP、DBU 等が挙げられ、化合物 C 1 に対して 1～10 モル当量用いることが出来る。

。

反応温度は、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 20°C ～ 60°C である。

反応時間は、0.1時間～72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、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程2-2

得られたハロゲン化物、またはスルホニル化合物に、求核剤C2および塩基を作用させることにより、化合物C3を得ることが出来る。

求核剤は、得られたハロゲン化物またはスルホニル化合物に対し、1～10モル当量用いることが出来る。

塩基としては、トリエチルアミン、DIEA、ピリジン、DMAP、DBU等が挙げられ、得られたハロゲン化物またはスルホニル化合物に対し、1～10モル当量用いることが出来る。

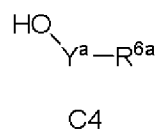
反応温度は、 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 20°C ～ 60°C である。

反応時間は、0.1時間～72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、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

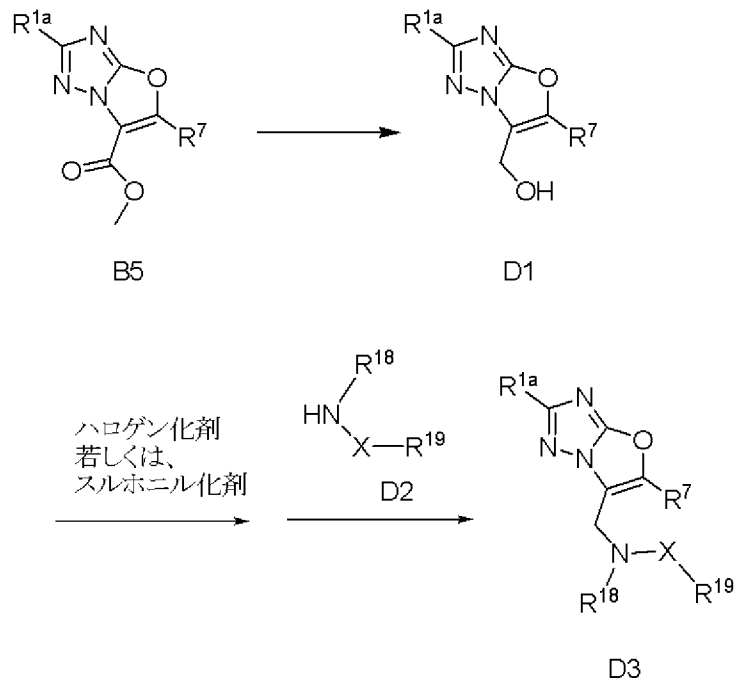
また、求核剤C2の代わりに、求核剤として、以下に示す化合物C4を用いて、同様の合成を行うことが可能である。

[化28]



[0145] D法

[化29]



(式中、R^{1a}、R⁷、R¹⁸、R¹⁹、および-X-は、上記(1)と同意義である。)

工程 1

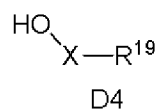
化合物 B 5 を用いて、C 法第 1 工程に記載と同様の方法により、化合物 D 1 を得ることが出来る。

工程 2

化合物 D 1 および求核剤 D 2 を用いて、C 法第 2 - 1 工程および第 2 - 2 工程に記載と同様の方法により、化合物 D 3 を得ることが出来る。

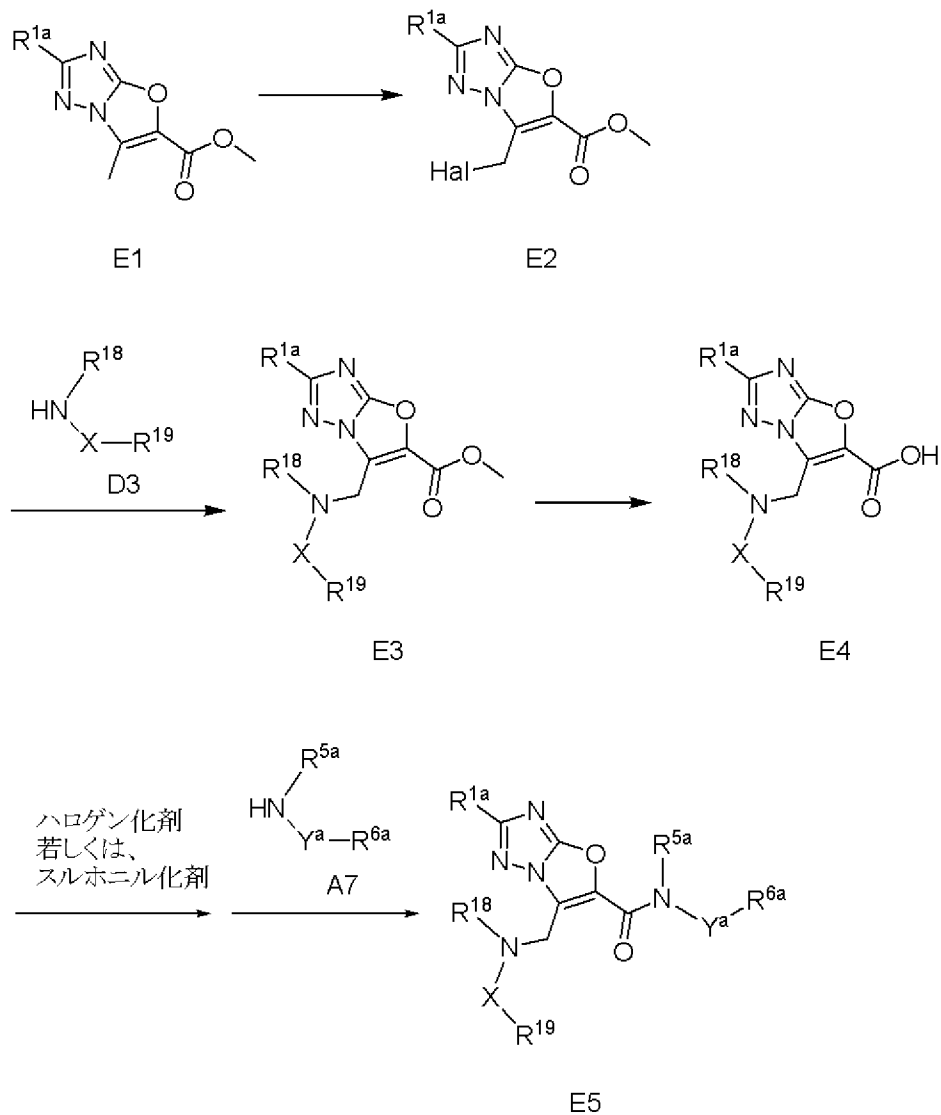
また、求核剤 D 2 の代わりに、求核剤として以下に示す化合物 D 4 を用いて、同様の合成を行うことが可能である。

[化30]



[0146] E 法

[化31]



(式中、H a l はハロゲンであり；R^{1a}、R^{5a}、R^{6a}、R¹⁸、R¹⁹、-X-、および-Y^a-は、上記(1)と同意義である。)

工程 1

A法第1工程および第2工程に記載と同様の方法により得られる化合物E1に、ハロゲン化剤、およびラジカル開始剤を作用させることにより、化合物E2を得ることが出来る。

ハロゲン化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、臭素、ヨウ素等が挙げられ、化合物E1に対して1～10モル当量用いることが出来る。

ラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル、ジ-*tert*-ブチルペルオキシド、過酸化ベンゾイル等が挙げられ、化合物E 1 に対して1 ～1 0 モル当量用いることが出来る。

反応温度は、0℃～1 0 0℃、好ましくは2 0℃～8 0℃である。

反応時間は、0. 1 時間～7 2 時間、好ましくは0. 5 時間～1 2 時間である。

反応溶媒としては、四塩化炭素、ベンゼン等が挙げられる。

工程 2

化合物E 2 および求核剤D 3 を用いて、D 法第3 工程に記載と同様の方法により、化合物E 3 を得ることが出来る。

工程 3

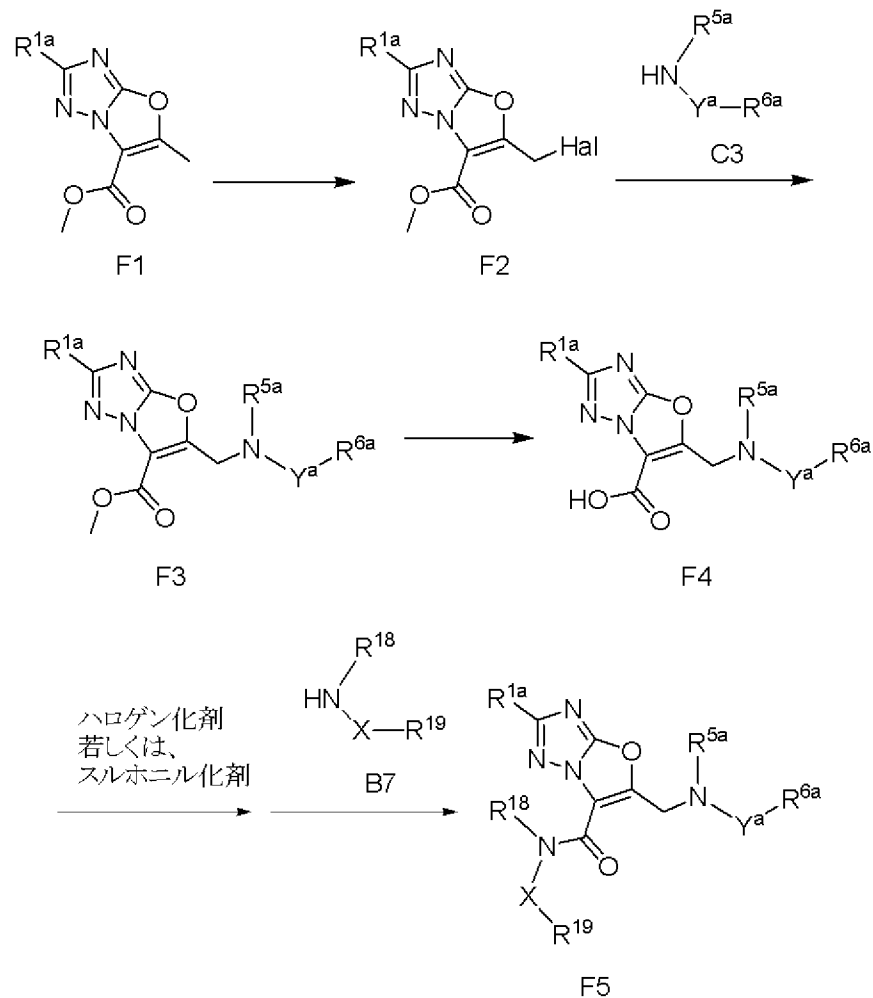
化合物E 3 を用いて、A 法第3 工程に記載と同様の方法により、化合物E 4 を得ることが出来る。

工程 4

化合物E 4 および化合物A 7 を用いて、A 法第4 - 1 工程および第4 - 2 工程に記載と同様の方法により、化合物E 5 を得ることが出来る。

[0147] F 法

[化32]



(式中、H a l はハロゲンであり；R^{1a}、R^{5a}、R^{6a}、R¹⁸、R¹⁹、—X—、および—Y^a—は、上記（１）と同意義である。)

工程 1

B法第 1 工程および第 2 工程に記載と同様の方法により得られる化合物 F 1 を用いて、E 法第 1 工程に記載と同様の方法により、化合物 F 2 を得ることが出来る。

工程 2

化合物 F 2 および求核剤 C 3 を用いて、C 法第 3 工程に記載と同様の方法により、化合物 F 3 を得ることが出来る。

工程 3

化合物 F 3 を用いて、A 法第 3 工程に記載と同様の方法により、化合物 F

4を得ることが出来る。

工程 4

化合物 F 4 および化合物 B 7 を用いて、A 法第 4 - 1 工程および第 4 - 2 工程に記載と同様の方法により、化合物を得ることが出来る。

[0148] より好ましい本発明化合物は、N a v 1 . 7 阻害作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有する。

a) C Y P 酵素（例えば、C Y P 1 A 2、C Y P 2 C 9、C Y P 2 C 1 9、C Y P 2 D 6、C Y P 3 A 4 等）に対する阻害作用が弱い。

b) 高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。

c) 代謝安定性が高い。

d) C Y P 酵素（例えば、C Y P 3 A 4）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。

e) 変異原性を有さない。

f) 心血管系のリスクが低い。

g) 高い溶解性を示す。

h) N a v 1 . 7 に対する高い選択性を有している。

[0149] 本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

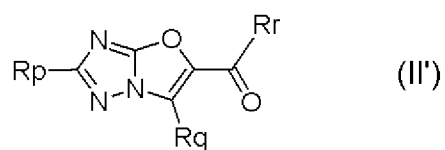
[0150] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

[0151] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、

投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

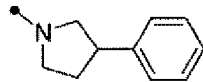
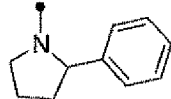
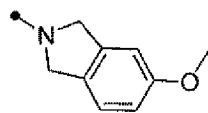
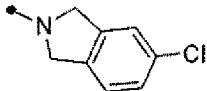
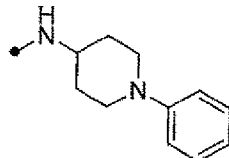
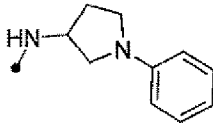
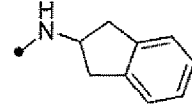
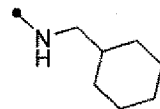
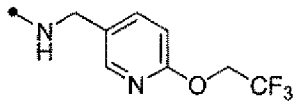
[0152] 本発明化合物の具体的な態様としては、以下の一般式（II'）において、以下に示すR_r、R_pおよびR_qを有する化合物が挙げられる。

[化33]



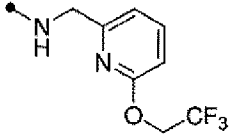
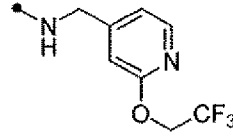
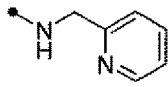
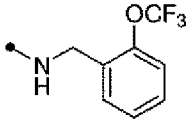
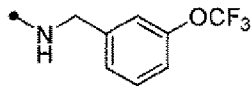
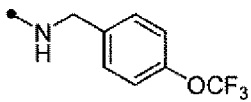
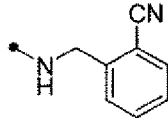
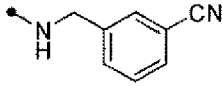
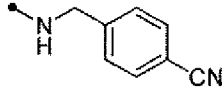
[0153]

[表1]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-001	H	Bn	
P-002	H	Bn	
P-003	H	Bn	
P-004	H	Bn	
P-005	H	Bn	
P-006	H	Bn	
P-007	H	Bn	
P-008	H	Bn	
P-009	H	Bn	

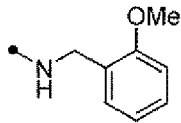
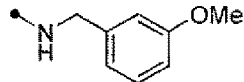
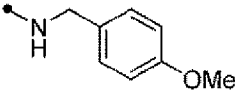
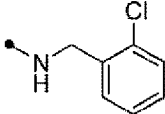
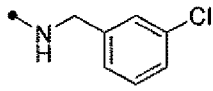
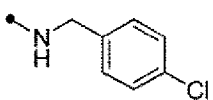
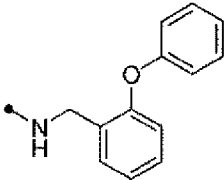
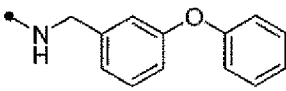
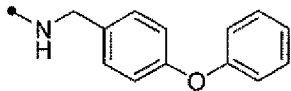
[0154]

[表2]

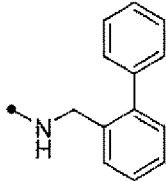
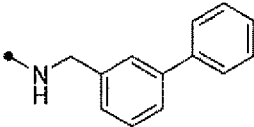
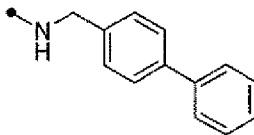
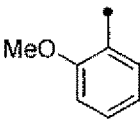
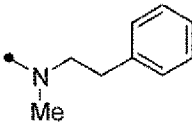
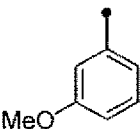
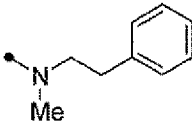
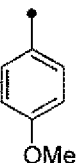
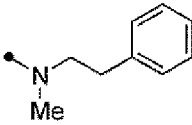
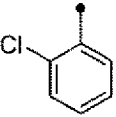
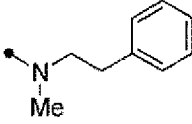
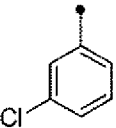
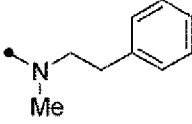
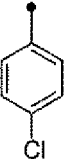
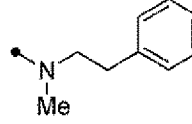
化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-010	H	Bn	
P-011	H	Bn	
P-012	H	Bn	
P-013	H	Bn	
P-014	H	Bn	
P-015	H	Bn	
P-016	H	Bn	
P-017	H	Bn	
P-018	H	Bn	

[0155]

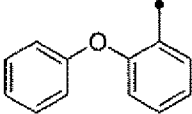
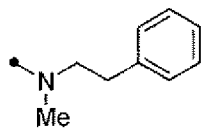
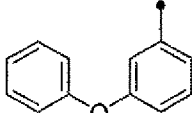
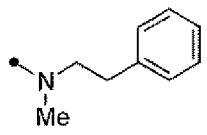
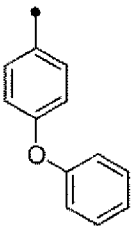
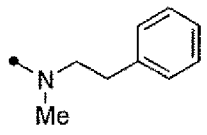
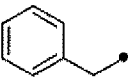
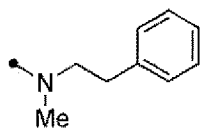
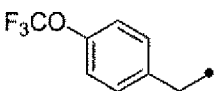
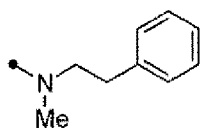
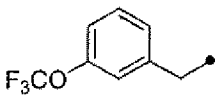
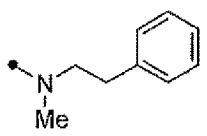
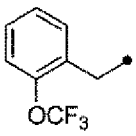
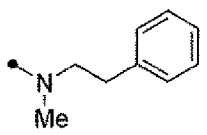
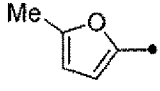
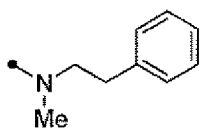
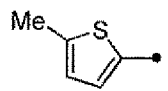
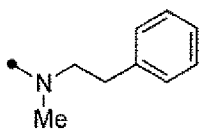
[表3]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-019	H	Bn	
P-020	H	Bn	
P-021	H	Bn	
P-022	H	Bn	
P-023	H	Bn	
P-024	H	Bn	
P-025	H	Bn	
P-026	H	Bn	
P-027	H	Bn	

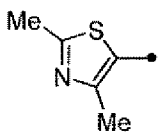
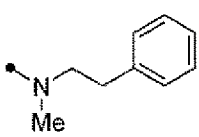
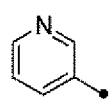
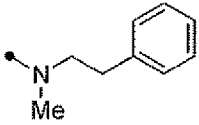
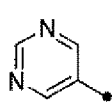
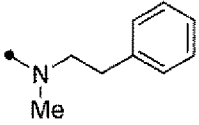
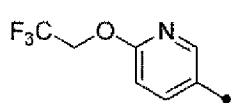
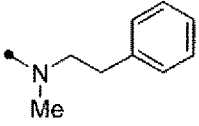
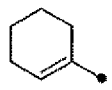
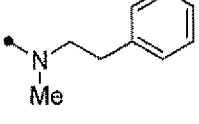
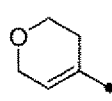
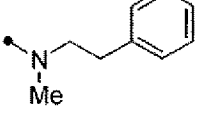
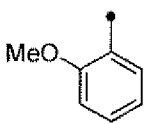
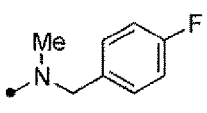
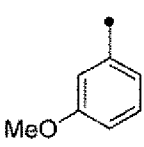
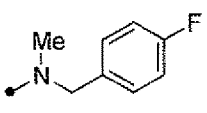
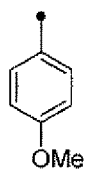
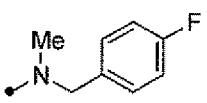
[表4]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-028	H	Bn	
P-029	H	Bn	
P-030	H	Bn	
P-031		Me	
P-032		Me	
P-033		Me	
P-034		Me	
P-035		Me	
P-036		Me	

[0157] [表5]

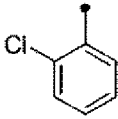
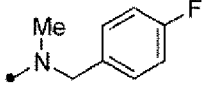
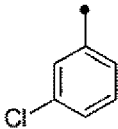
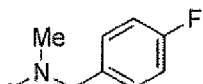
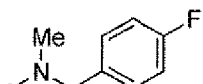
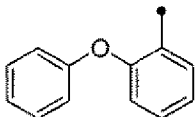
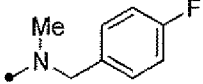
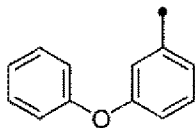
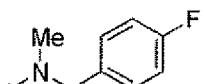
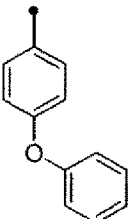
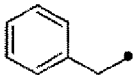
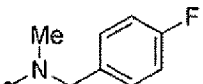
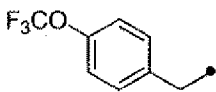
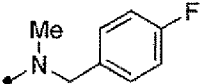
化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-037		Me	
P-038		Me	
P-039		Me	
P-040		Me	
P-041		Me	
P-042		Me	
P-043		Me	
P-044		Me	
P-045		Me	

[0158] [表6]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-046		Me	
P-047		Me	
P-048		Me	
P-049		Me	
P-050		Me	
P-051		Me	
P-052		Me	
P-053		Me	
P-054		Me	

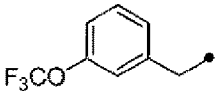
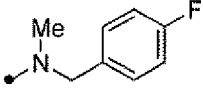
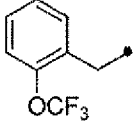
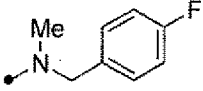
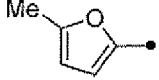
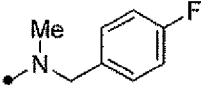
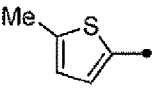
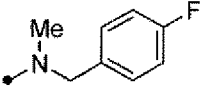
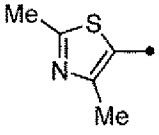
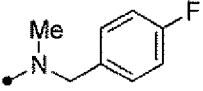
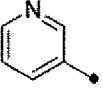
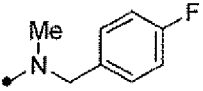
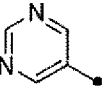
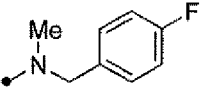
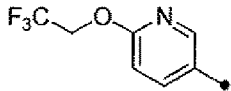
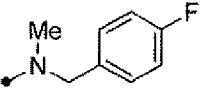
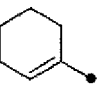
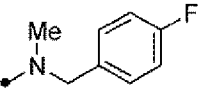
[0159]

[表7]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-055		Me	
P-056		Me	
P-057		Me	
P-058		Me	
P-059		Me	
P-060		Me	
P-061		Me	
P-062		Me	

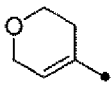
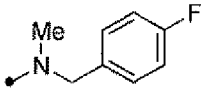
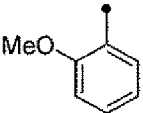
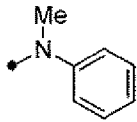
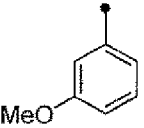
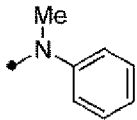
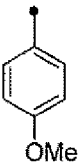
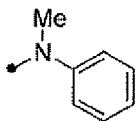
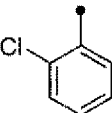
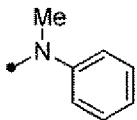
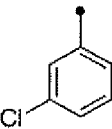
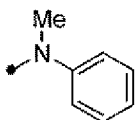
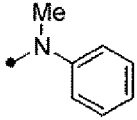
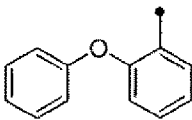
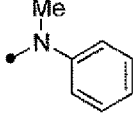
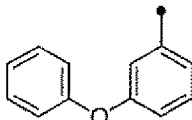
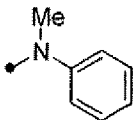
[0160]

[表8]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-063		Me	
P-064		Me	
P-065		Me	
P-066		Me	
P-067		Me	
P-068		Me	
P-069		Me	
P-070		Me	
P-071		Me	

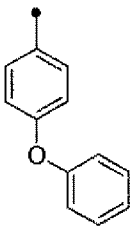
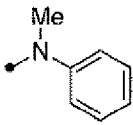
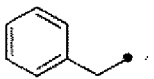
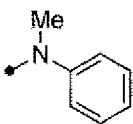
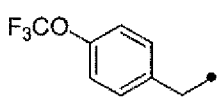
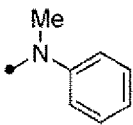
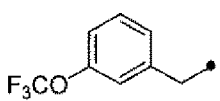
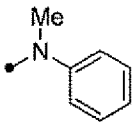
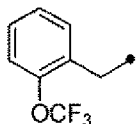
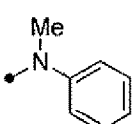
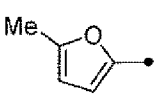
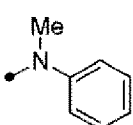
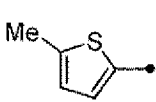
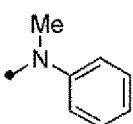
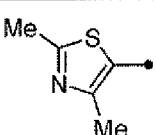
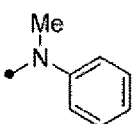
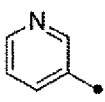
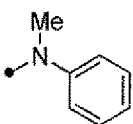
[0161]

[表9]

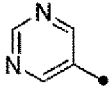
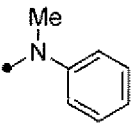
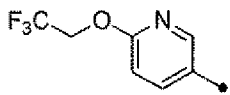
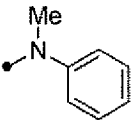
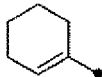
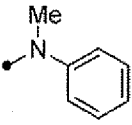
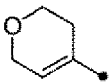
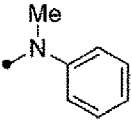
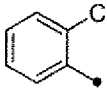
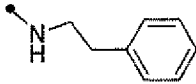
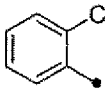
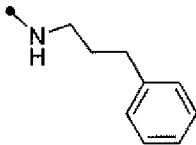
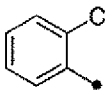
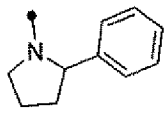
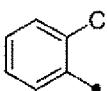
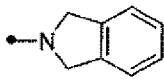
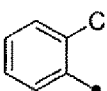
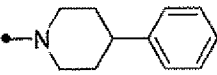
化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-072		Me	
P-073		Me	
P-074		Me	
P-075		Me	
P-076		Me	
P-077		Me	
P-078		Me	
P-079		Me	
P-080		Me	

[0162]

[表10]

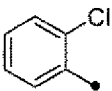
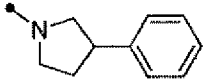
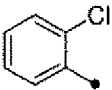
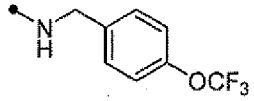
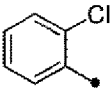
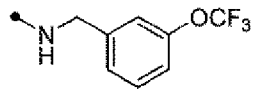
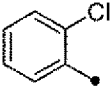
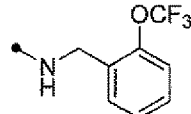
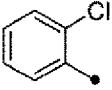
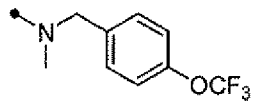
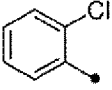
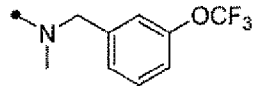
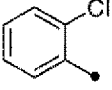
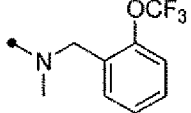
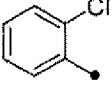
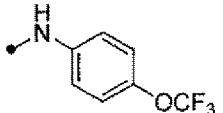
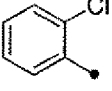
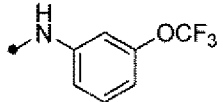
化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-081		Me	
P-082		Me	
P-083		Me	
P-084		Me	
P-085		Me	
P-086		Me	
P-087		Me	
P-088		Me	
P-089		Me	

[0163] [表11]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-090		Me	
P-091		Me	
P-092		Me	
P-093		Me	
P-094		Me	
P-095		Me	
P-096		Me	
P-097		Me	
P-098		Me	

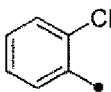
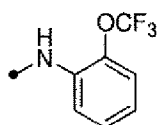
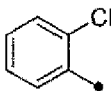
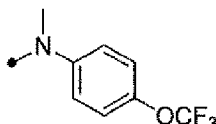
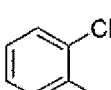
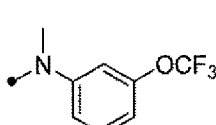
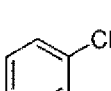
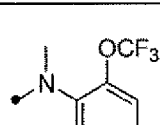
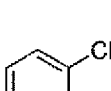
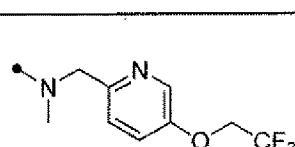
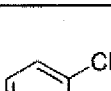
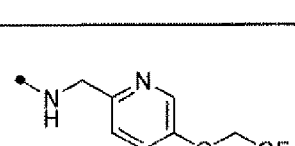
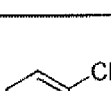
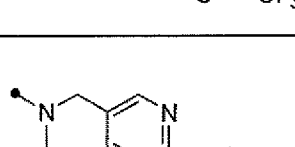
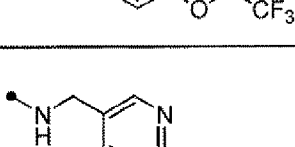
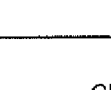
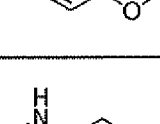
[0164]

[表12]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-099		Me	
P-100		Me	
P-101		Me	
P-102		Me	
P-103		Me	
P-104		Me	
P-105		Me	
P-106		Me	
P-107		Me	

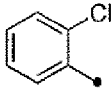
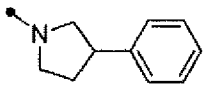
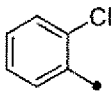
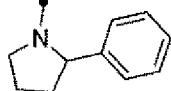
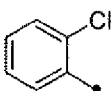
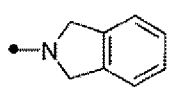
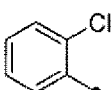
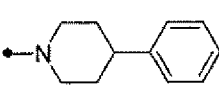
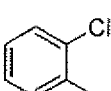
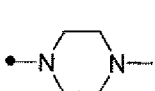
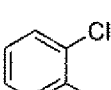
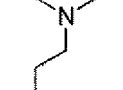
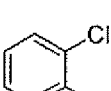
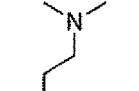
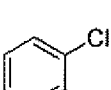
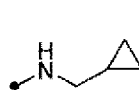
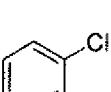
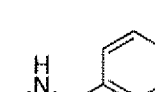
[0165]

[表13]

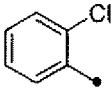
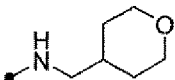
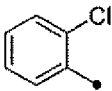
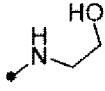
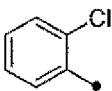
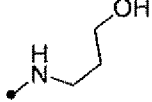
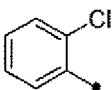
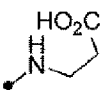
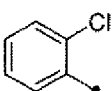
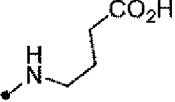
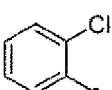
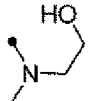
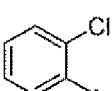
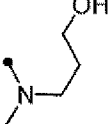
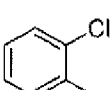
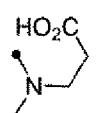
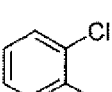
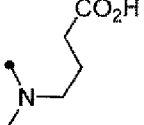
化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-108		Me	
P-109		Me	
P-110		Me	
P-111		Me	
P-112		Me	
P-113		Me	
P-114		Me	
P-115		Me	
P-116		Me	

[0166]

[表14]

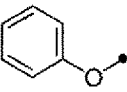
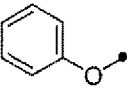
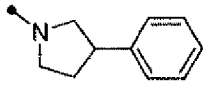
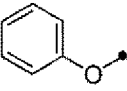
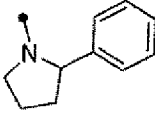
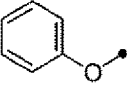
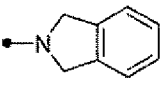
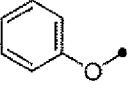
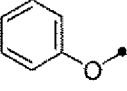
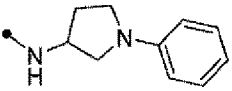
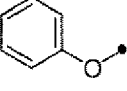
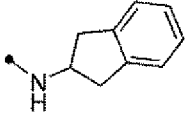
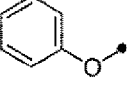
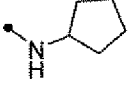
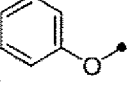
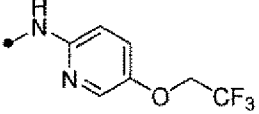
化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-117		Bn	
P-118		Bn	
P-119		Bn	
P-120		Bn	
P-121		Bn	
P-122		Bn	
P-123		Bn	
P-124		Bn	
P-125		Bn	

[表15]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-126		Bn	
P-127		Bn	
P-128		Bn	
P-129		Bn	
P-130		Bn	
P-131		Bn	
P-132		Bn	
P-133		Bn	
P-134		Bn	

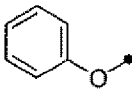
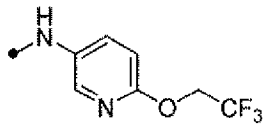
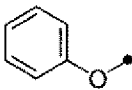
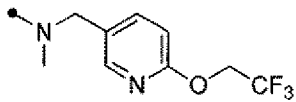
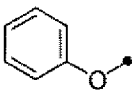
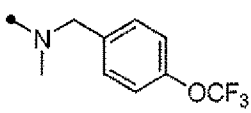
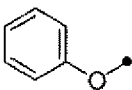
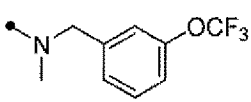
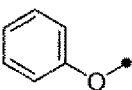
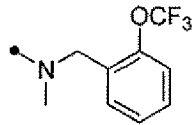
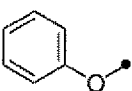
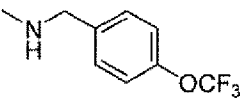
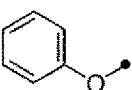
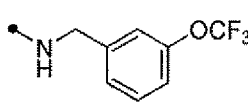
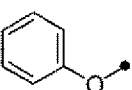
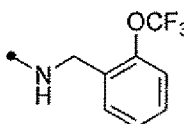
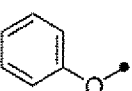
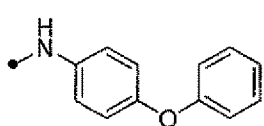
[0168]

[表16]

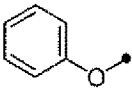
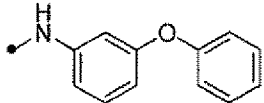
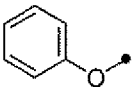
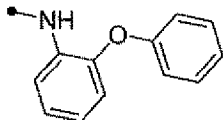
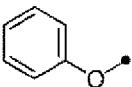
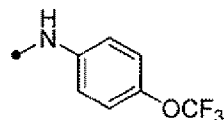
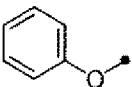
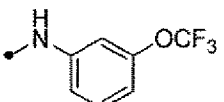
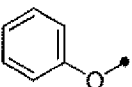
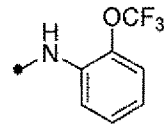
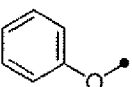
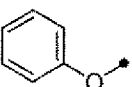
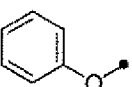
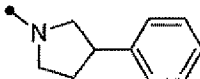
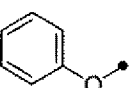
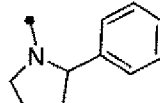
化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-135		Me	
P-136		Me	
P-137		Me	
P-138		Me	
P-139		Me	
P-140		Me	
P-141		Me	
P-142		Me	
P-143		Me	

[0169]

[表17]

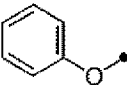
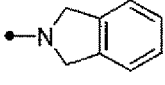
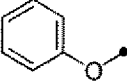
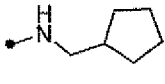
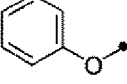
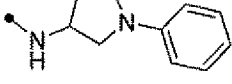
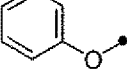
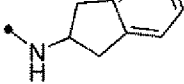
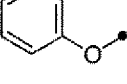
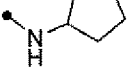
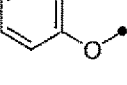
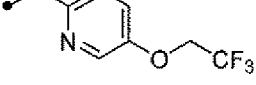
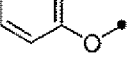
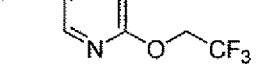
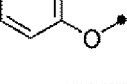
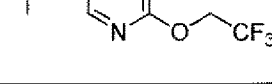
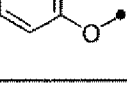
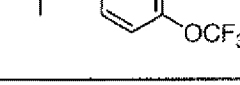
化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-144		Me	
P-145		Me	
P-146		Me	
P-147		Me	
P-148		Me	
P-149		Me	
P-150		Me	
P-151		Me	
P-152		Me	

[表18]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-153		Me	
P-154		Me	
P-155		Me	
P-156		Me	
P-157		Me	
P-158		Me	
P-159		iPr	
P-160		iPr	
P-161		iPr	

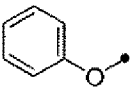
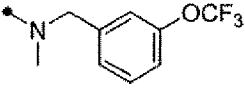
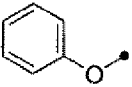
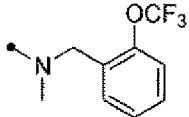
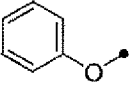
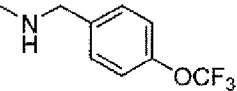
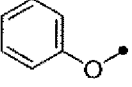
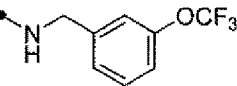
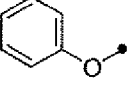
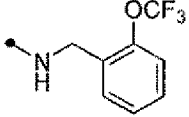
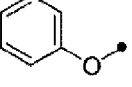
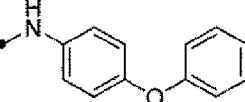
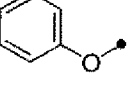
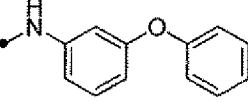
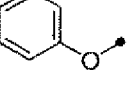
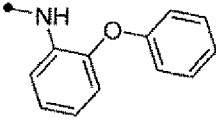
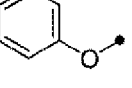
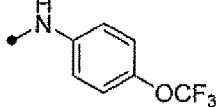
[0171]

[表19]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-162		iPr	
P-163		iPr	
P-164		iPr	
P-165		iPr	
P-166		iPr	
P-167		iPr	
P-168		iPr	
P-169		iPr	
P-170		iPr	

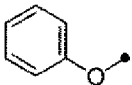
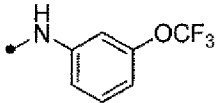
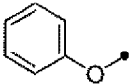
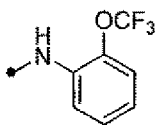
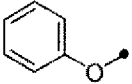
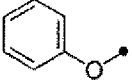
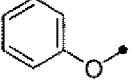
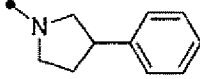
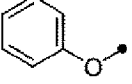
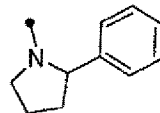
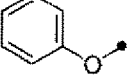
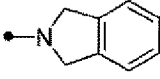
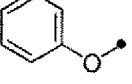
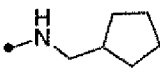
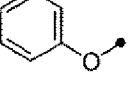
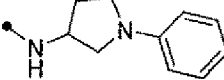
[0172]

[表20]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-171		iPr	
P-172		iPr	
P-173		iPr	
P-174		iPr	
P-175		iPr	
P-176		iPr	
P-177		iPr	
P-178		iPr	
P-179		iPr	

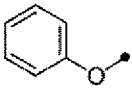
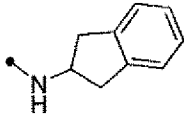
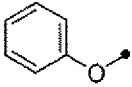
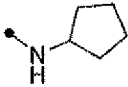
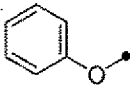
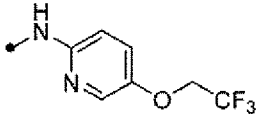
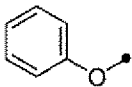
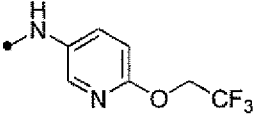
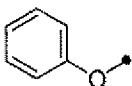
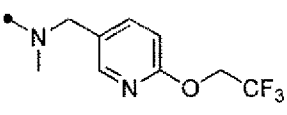
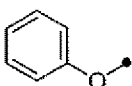
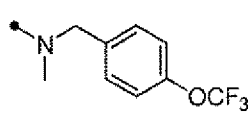
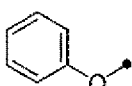
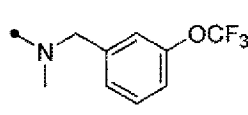
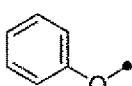
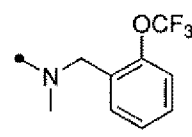
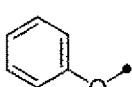
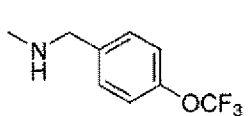
[0173]

[表21]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-180		iPr	
P-181		iPr	
P-182		iPr	
P-183		Bn	
P-184		Bn	
P-185		Bn	
P-186		Bn	
P-187		Bn	
P-188		Bn	

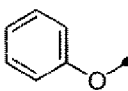
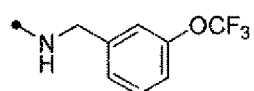
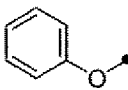
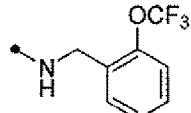
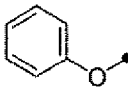
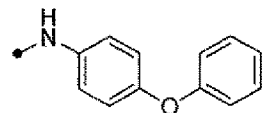
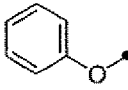
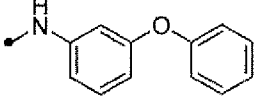
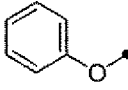
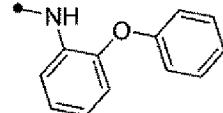
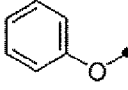
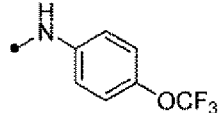
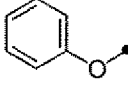
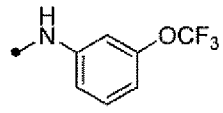
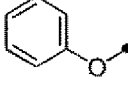
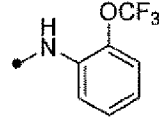
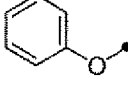
[0174]

[表22]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-189		Bn	
P-190		Bn	
P-191		Bn	
P-192		Bn	
P-193		Bn	
P-194		Bn	
P-195		Bn	
P-196		Bn	
P-197		Bn	

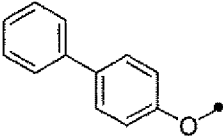
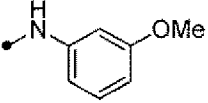
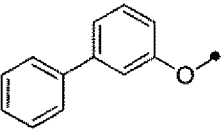
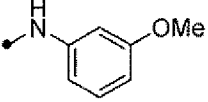
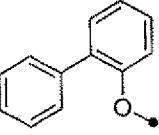
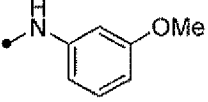
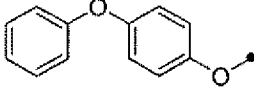
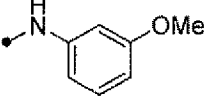
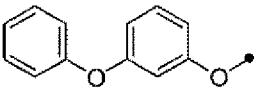
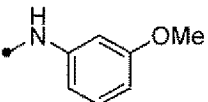
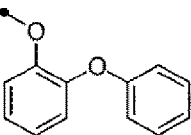
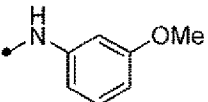
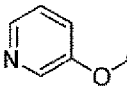
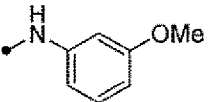
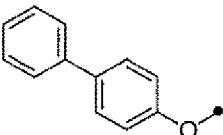
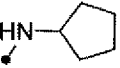
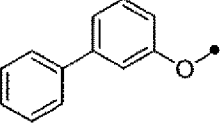
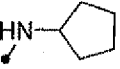
[0175]

[表23]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-198		Bn	
P-199		Bn	
P-200		Bn	
P-201		Bn	
P-202		Bn	
P-203		Bn	
P-204		Bn	
P-205		Bn	
P-206		Bn	

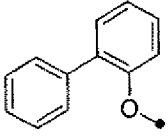
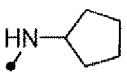
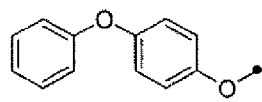
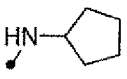
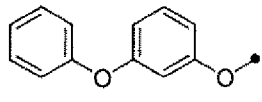
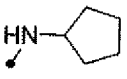
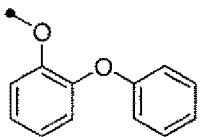
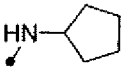
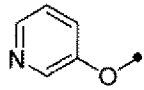
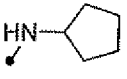
[0176]

[表24]

化合物番号	Rp	Rq	Rr
P-207		iPr	
P-208		iPr	
P-209		iPr	
P-210		iPr	
P-211		iPr	
P-212		iPr	
P-213		iPr	
P-214		iPr	
P-215		iPr	

[0177]

[表25]

化合物番号	R _p	R _q	R _r
P-216		iPr	
P-217		iPr	
P-218		iPr	
P-219		iPr	
P-220		iPr	

(上記表中、B nはベンジル、M eはメチル、および i P rはイソプロピルを示す。)

[0178] 以下に本発明の実施例および参考例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0179] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

A I B N : アゾビスイソブチロニトリル

D M S O : ジメチルスルホキシド

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

D I E A : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

H A T U : O-(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

I B X : 2-ヨードキシ安息香酸

NBS : N-ブロモスクシンイミド

$\text{PdCl}_2(\text{dtpf})$: [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物

THF : テトラヒドロフラン

[0180] 各実施例で得られたNMR分析は、400MHzで行い、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CDCl_3 を用いて測定した。

下記表に示された化合物のLC/MS : 分析液体クロマトグラフィー/質量分析は、以下の分析条件[1] - [11]のいずれかにより測定した。各化合物の分析条件番号を、以下の表に示した。また、LC/MSの分析結果を保持時間(分)および[M+H]⁺として、以下の別表に示した。

分析条件[1]

カラム : ウォーターズ アクイティーBEH C18 50×2.1mm i.d. 1.7μm

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

グラジエント : 0分 20%B、0.25分 20%B、1.5分 80%B、2.25分 80%B、2.3分 20%B、2.5分 20%B

温度 : 45度

流速 : 0.834mL/min

検出器 : DAD210-400nm

注入量 : 0.5μL

分析条件[2]

カラム : ウォーターズ アクイティーBEH C18 50×2.1mm i.d. 1.7μm

移動相 : [A]は10mmol/L炭酸アンモニウム水溶液、[B]はアセトニトリル

グラジエント : 0分 20%B、0.25分 20%B、1.5分 80%B、2.25分 80%B、2.3分 20%B、2.5分 20%B

温度：45度

流速：0.834 mL/min

検出器：DAD 210-400 nm

注入量：0.5 μ L

分析条件 [3]

カラム：ウォーターズ アクイティーBEH C18 50×2.1 mm i
d 1.7 μ m

移動相：[A]は10 mmol/L炭酸アンモニウム水溶液、[B]はアセ
トニトリル

グラジエント：0分 5%B、0.25分 5%B、1.5分 60%B、
2.25分 60%B、2.3分 5%B、2.5分 5%B

温度：45度

流速：0.834 mL/min

検出器：DAD 210-400 nm

注入量：0.5 μ L

分析条件 [4]

カラム：ウォーターズ アクイティーBEH C18 50×2.1 mm i
d 1.7 μ m

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

グラジエント：0分 20%B、0.25分 20%B、1.5分 80%
B、2.25分 80%B、2.3分 20%B、2.5分 20%B

温度：45度

流速：0.834 mL/min

検出器：DAD 210-400 nm

注入量：0.5 μ L

分析条件 [5]

カラム：ウォーターズ アクイティーBEH C18 50×2.1 mm i

d 1.7 μ m

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

グラジエント：0分 40%B、0.25分 40%B、1.5分 100%B、2.25分 100%B、2.3分 40%B、2.5分 40%B

温度：45度

流速：0.834 mL/min

検出器：DAD 210-400 nm

注入量：0.5 μ L

分析条件 [6]

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

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。

流速：1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm

分析条件 [7]

カラム：ウォーターズ アクイティーBEH C18 5.0 x 2.1 mm i.d. 1.7 μ m

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。

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

分析条件 [8]

カラム：ウォーターズ アクイティーBEH C18 50×2.1 mm i.d. 1.7 μm

移動相：[A]は10 mmol/L炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]はアセトニトリル

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。

流速：0.8 mL/分

UV検出波長：254 nm

分析条件[9]

カラム：ウォーターズ X-Bridge-C18 (3.5 μm i.d. 4.6×50 mm)

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。

温度：40度

流速：2.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

分析条件[10]

カラム：ウォーターズ X-Bridge-C18 (3.5 μm i.d. 4.6×50 mm)

移動相：[A]は10 mmol/L炭酸アンモニウム含有水溶液、[B]はアセトニトリル

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。

温度：40度

流速：2.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

分析条件 [1 1]

カラム：ウォータース X-Bridge-C18 (3.5 μ m i.d.
. 4.6 x 50 mm)

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：5.0分間で5%–100%溶媒[B] のリニアグラジエントを行い、1.0分間、100%溶媒[B] を維持した。

温度：40度

流速：2.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

[0181]

[表26]

化合物 番号	分析条件 番号	化合物 番号	分析条件 番号	化合物 番号	分析条件 番号
I-001	[2]	I-046	[1]	I-091	[1]
I-002	[1]	I-047	[1]	I-092	[1]
I-003	[2]	I-048	[1]	I-093	[1]
I-004	[3]	I-049	[1]	I-094	[1]
I-005	[1]	I-050	[1]	I-095	[1]
I-006	[1]	I-051	[1]	I-096	[1]
I-007	[1]	I-052	[1]	I-097	[1]
I-008	[1]	I-053	[1]	I-098	[1]
I-009	[1]	I-054	[1]	I-099	[1]
I-010	[2]	I-055	[1]	I-100	[1]
I-011	[3]	I-056	[1]	I-101	[1]
I-012	[1]	I-057	[1]	I-102	[3]
I-013	[1]	I-058	[1]	I-103	[1]
I-014	[1]	I-059	[1]	I-104	[3]
I-015	[1]	I-060	[1]	I-105	[3]
I-016	[1]	I-061	[1]	I-106	[1]
I-017	[1]	I-062	[1]	I-107	[1]
I-018	[1]	I-063	[3]	I-108	[1]
I-019	[1]	I-064	[2]	I-109	[2]
I-020	[2]	I-065	[1]	I-110	[2]
I-021	[3]	I-066	[1]	I-111	[1]
I-022	[1]	I-067	[3]	I-112	[2]
I-023	[1]	I-068	[1]	I-113	[1]
I-024	[1]	I-069	[1]	I-114	[1]
I-025	[1]	I-070	[1]	I-115	[2]
I-026	[1]	I-071	[3]	I-116	[2]
I-027	[1]	I-072	[1]	I-117	[3]
I-028	[1]	I-073	[1]	I-118	[1]
I-029	[1]	I-074	[1]	I-119	[1]
I-030	[1]	I-075	[1]	I-120	[1]
I-031	[1]	I-076	[1]	I-121	[1]
I-032	[3]	I-077	[1]	I-122	[1]
I-033	[1]	I-078	[1]	I-123	[1]
I-034	[3]	I-079	[1]	I-124	[1]
I-035	[2]	I-080	[1]	I-125	[2]
I-036	[2]	I-081	[1]	I-126	[3]
I-037	[2]	I-082	[1]	I-127	[1]
I-038	[2]	I-083	[1]	I-128	[1]
I-039	[1]	I-084	[1]	I-129	[2]
I-040	[1]	I-085	[1]	I-130	[1]
I-041	[3]	I-086	[3]	I-131	[1]
I-042	[1]	I-087	[2]	I-132	[2]
I-043	[1]	I-088	[1]	I-133	[1]
I-044	[1]	I-089	[1]	I-134	[2]
I-045	[1]	I-090	[2]	I-135	[1]

[0182] [表27]

化合物 番号	分析条件 番号	化合物 番号	分析条件 番号	化合物 番号	分析条件 番号
I-136	[1]	I-181	[3]	I-226	[1]
I-137	[2]	I-182	[1]	I-227	[1]
I-138	[1]	I-183	[1]	I-228	[1]
I-139	[3]	I-184	[3]	I-229	[1]
I-140	[3]	I-185	[1]	I-230	[1]
I-141	[3]	I-186	[1]	I-231	[1]
I-142	[1]	I-187	[1]	I-232	[1]
I-143	[1]	I-188	[1]	I-233	[1]
I-144	[2]	I-189	[1]	I-234	[1]
I-145	[1]	I-190	[1]	I-235	[2]
I-146	[1]	I-191	[2]	I-236	[1]
I-147	[1]	I-192	[1]	I-237	[1]
I-148	[2]	I-193	[1]	I-238	[1]
I-149	[1]	I-194	[1]	I-239	[1]
I-150	[1]	I-195	[2]	I-240	[2]
I-151	[1]	I-196	[1]	I-241	[1]
I-152	[2]	I-197	[2]	I-242	[1]
I-153	[1]	I-198	[1]	I-243	[1]
I-154	[3]	I-199	[1]	I-244	[1]
I-155	[1]	I-200	[1]	I-245	[3]
I-156	[1]	I-201	[1]	I-246	[2]
I-157	[1]	I-202	[2]	I-247	[2]
I-158	[1]	I-203	[3]	I-248	[6]
I-159	[1]	I-204	[2]	I-249	[6]
I-160	[1]	I-205	[1]	I-250	[6]
I-161	[1]	I-206	[1]	I-251	[2]
I-162	[2]	I-207	[1]	I-252	[2]
I-163	[2]	I-208	[3]	I-253	[2]
I-164	[2]	I-209	[1]	I-254	[2]
I-165	[2]	I-210	[1]	I-255	[2]
I-166	[1]	I-211	[1]	I-256	[2]
I-167	[2]	I-212	[1]	I-257	[2]
I-168	[1]	I-213	[1]	I-258	[2]
I-169	[2]	I-214	[1]	I-259	[2]
I-170	[1]	I-215	[2]	I-260	[2]
I-171	[1]	I-216	[3]	I-261	[2]
I-172	[2]	I-217	[2]	I-262	[2]
I-173	[1]	I-218	[1]	I-263	[2]
I-174	[1]	I-219	[3]	I-264	[2]
I-175	[2]	I-220	[1]	I-265	[6]
I-176	[1]	I-221	[1]	I-266	[6]
I-177	[3]	I-222	[1]	I-267	[6]
I-178	[1]	I-223	[3]	I-268	[7]
I-179	[1]	I-224	[1]	I-269	[7]
I-180	[1]	I-225	[1]	I-270	[7]

[0183] [表28]

化合物 番号	分析条件 番号	化合物 番号	分析条件 番号	化合物 番号	分析条件 番号
I-271	[7]	I-316	[7]	I-361	[7]
I-272	[6]	I-317	[7]	I-362	[7]
I-273	[6]	I-318	[7]	I-363	[7]
I-274	[6]	I-319	[7]	I-364	[7]
I-275	[6]	I-320	[6]	I-365	[7]
I-276	[6]	I-321	[6]	I-366	[9]
I-277	[6]	I-322	[6]	I-367	[9]
I-278	[6]	I-323	[6]	I-368	[9]
I-279	[6]	I-324	[6]	I-369	[8]
I-280	[6]	I-325	[6]	I-370	[8]
I-281	[6]	I-326	[10]	I-371	[8]
I-282	[6]	I-327	[10]	I-372	[8]
I-283	[6]	I-328	[6]	I-373	[8]
I-284	[6]	I-329	[6]	I-374	[8]
I-285	[6]	I-330	[7]	I-375	[8]
I-286	[6]	I-331	[7]	I-376	[8]
I-287	[6]	I-332	[10]	I-377	[8]
I-288	[6]	I-333	[7]	I-378	[8]
I-289	[7]	I-334	[7]	I-379	[8]
I-290	[7]	I-335	[7]	I-380	[8]
I-291	[7]	I-336	[7]	I-381	[8]
I-292	[6]	I-337	[7]	I-382	[8]
I-293	[6]	I-338	[7]	I-383	[8]
I-294	[6]	I-339	[7]	I-384	[8]
I-295	[6]	I-340	[7]	I-385	[8]
I-296	[6]	I-341	[7]	I-386	[8]
I-297	[6]	I-342	[10]	I-387	[8]
I-298	[6]	I-343	[11]	I-388	[8]
I-299	[6]	I-344	[9]	I-389	[8]
I-300	[6]	I-345	[7]	I-390	[8]
I-301	[10]	I-346	[7]	I-391	[8]
I-302	[10]	I-347	[7]	I-392	[8]
I-303	[7]	I-348	[7]	I-393	[8]
I-304	[7]	I-349	[7]	I-394	[8]
I-305	[7]	I-350	[7]	I-395	[8]
I-306	[7]	I-351	[7]	I-396	[8]
I-307	[7]	I-352	[7]	I-397	[8]
I-308	[7]	I-353	[7]	I-398	[8]
I-309	[7]	I-354	[7]	I-399	[8]
I-310	[7]	I-355	[7]	I-400	[8]
I-311	[7]	I-356	[7]	I-401	[8]
I-312	[7]	I-357	[7]	I-402	[8]
I-313	[7]	I-358	[7]	I-403	[8]
I-314	[7]	I-359	[7]	I-404	[8]
I-315	[7]	I-360	[7]	I-405	[8]

[0184] [表29]

化合物 番号	分析条件 番号	化合物 番号	分析条件 番号
I-406	[8]	I-451	[4]
I-407	[8]	I-452	[1]
I-408	[11]	I-453	[1]
I-409	[11]	I-454	[1]
I-410	[7]	I-455	[1]
I-411	[7]	I-456	[1]
I-412	[9]	I-457	[1]
I-413	[9]	I-458	[1]
I-414	[9]	I-459	[5]
I-415	[1]	I-460	[1]
I-416	[1]	I-461	[1]
I-417	[1]	I-462	[1]
I-418	[1]	I-463	[1]
I-419	[1]	I-464	[1]
I-420	[1]	I-465	[1]
I-421	[1]	I-466	[1]
I-422	[1]	I-467	[1]
I-423	[1]	I-468	[1]
I-424	[1]	I-469	[1]
I-425	[1]	I-470	[1]
I-426	[1]	I-471	[1]
I-427	[1]	I-472	[1]
I-428	[1]	I-473	[1]
I-429	[1]	I-474	[1]
I-430	[1]	I-475	[1]
I-431	[1]	I-476	[1]
I-432	[1]	I-477	[1]
I-433	[1]	I-478	[4]
I-434	[1]	I-479	[1]
I-435	[1]	I-480	[1]
I-436	[1]	I-481	[1]
I-437	[1]	I-482	[1]
I-438	[1]	I-483	[1]
I-439	[1]	I-484	[9]
I-440	[1]		
I-441	[4]		
I-442	[1]		
I-443	[1]		
I-444	[1]		
I-445	[1]		
I-446	[1]		
I-447	[1]		
I-448	[1]		
I-449	[1]		
I-450	[1]		

[0185] 下記表に示された化合物の分取HPLCによる分取精製は、以下の分析用LC/MSの条件にて測定し、保持時間を特定した後に、以下の酸性条件および/または塩基性条件にて実施した。

(分析用LC/MSの条件)

カラム：ウォーターズ エックスセレクト 30×2.1 mm CSH 3.5 μm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液、[B]は0.1%

ギ酸含有水溶液グラジエント：0分98% B、1.6分 2% B、3分 2% B

流速：1 mL/分

UV検出波長：220–320 nm

(酸性条件)

カラム：ウォーターズ エックスセレクト 150 × 19 mm 5 μm CSHとウォーターズ エックスセレクト 10 × 19 mm 5 μm の組み合わせ

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

分析用LC/MSの保持時間が2分以下の場合：

グラジエント：0分95% B、3分 95% B、12分 0% B、17.5分 0% B

分析用LC/MSの保持時間が2分以上の場合：

グラジエント：0分60% B、4分 60% B、10分 0% B、17.5分 0% B

流速：2.5 mL/分

(塩基性条件)

カラム：ウォーターズ エックスセレクト 150 × 19 mm 5 μm CSHとウォーターズ エックスセレクト 10 × 19 mm 5 μm の組み合わせ

移動相：[A]は10 mmol/L アンモニア含有アセトニトリル溶液、[B]は0.1% 10 mmol/L アンモニア含有水溶液

分析用 LC/MS の保持時間が 2 分以下の場合：

グラジエント：0分95% B、3分 95% B、12分 0% B、17.5分 0% B

分析用 LC/MS の保持時間が 2 分以上の場合：

グラジエント：0分60% B、4分 60% B、10分 0% B、17.5分 0% B

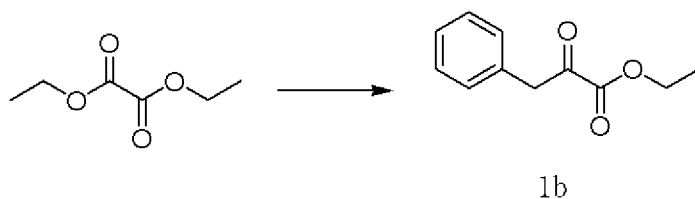
流速：2.5 mL/分

[0186] 実施例 1

(1) 化合物 5, 7 および 9 の合成

(1-1-A) 化合物 1b の合成

[化34]

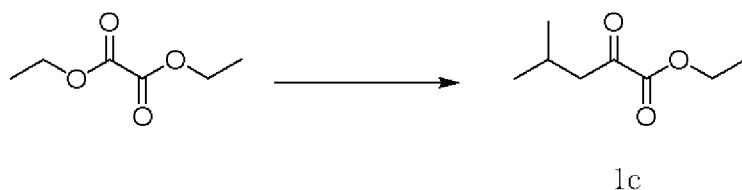


シュウ酸ジエチル (0.4 mol) にジエチルエーテル (200 mL) を加え、 -70°C に冷却した。窒素雰囲気下、ベンジルマグネシウムクロリド (0.4 mol) を液温 -50°C 以下を保ちながら滴下した。 0°C まで昇温し、塩酸を加えた。有機層を分離し、水層をジエチルエーテルで洗浄した。有機層を乾燥、減圧濃縮し、化合物 1b (47.5 g、収率 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.22 (5 H, m), 4.28 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2 H, s), 1.32 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0187] (1-1-B) 化合物 1c の合成

[化35]



シュウ酸ジエチル (1.56 mol) にカリウム-tert-ブトキシド (1.72 mol) のジエチルエーテル (1.5 L) 懸濁液を、 10°C で加

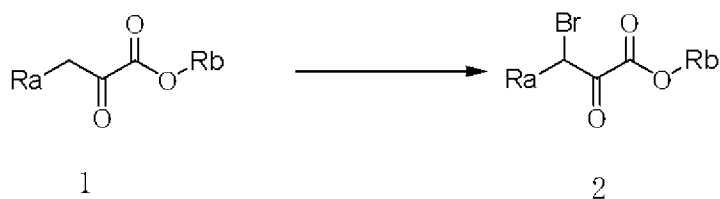
えた。室温まで昇温し、エチルイソバレエート（１．５ｍｏｌ）を１０分間かけて加えた。室温下で一晩攪拌した後、１０度まで冷却し、希塩酸（１Ｌ）により反応停止した。２層を分離し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を乾燥、減圧濃縮し、得られた残渣（２４２ｇ）に６ｍｏｌ／Ｌ硫酸とエタノール（６００ｍＬ）の混合液を加え、二日間加熱還流した。冷却した後、ジエチルエーテルで希釈、２層を分離し、水層をジエチルエーテルで洗浄した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、減圧濃縮し、化合物１ｃ（１２８ｇ、収率５４％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.31 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.71 (2 H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.20 (1 H, sept, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.98 (6 H, d, $J = 6.8$ Hz).

[0188] (１－２) 化合物２の合成

化合物２は、以下のスキームおよび反応操作に従って合成することができる。

[化36]

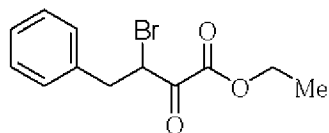


(式中、Raは、メチル、イソプロピル、フェニルまたはベンジル；
Rbは、メチルまたはエチル)

化合物１（０．８５ｍｏｌ）を四塩化炭素（５００ｍＬ）に溶解し、０度に冷却する。ブロミン（０．８５ｍｏｌ）の四塩化炭素（５０ｍＬ）溶液を滴下し、室温で３時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を乾燥、減圧留去し、化合物２を得ることができる。

例えば、化合物２a（１０８ｇ、収率９７％）を得た。

[化37]



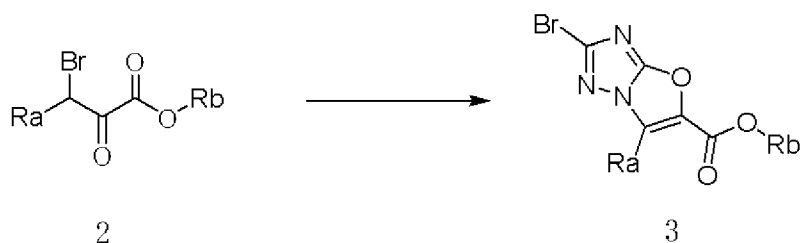
2a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.24 (5 H, m), 5.26 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.35 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.53 (1 H, dd, $J = 14.4$ & 7.6 Hz), 3.25 (1 H, dd, $J = 14.4$ & 7.6 Hz), 1.36 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0189] (1 – 3) 化合物3の合成

化合物3は、以下のスキームおよび反応操作に従って合成することができる。

[化38]



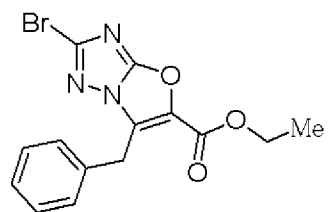
(式中、Raは、メチル、イソプロピル、フェニルまたはベンジル；

Rbは、メチルまたはエチル)

化合物2 (1当量)、3, 5-ジブロモトリアゾール(1当量)、炭酸カリウム(3当量)にアセトニトリル(～0.35 M)を加え、還流下、1時間攪拌する。得られた反応液を氷水に加えて固体を得る。固体をろ過し、水で洗浄、乾燥し、化合物3を得ることができる。

例えば、化合物3a (16.7 g、収率62%)を得た。

[化39]



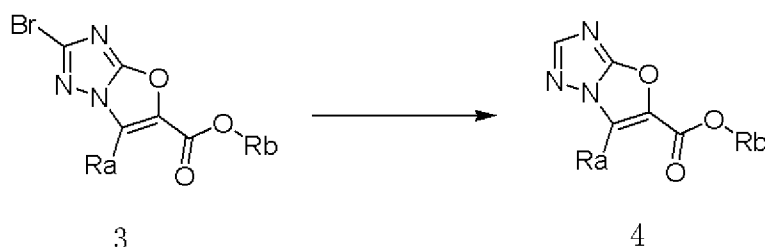
3a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39–7.24 (5 H, m) 4.46 (2 H, s) 4.40 (2 H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.33 (3 H, t, $J = 7.0$ Hz).

[0190] (1 – 4) 化合物4の合成

化合物4は、以下のスキームおよび反応操作に従って合成することができる。

[化40]

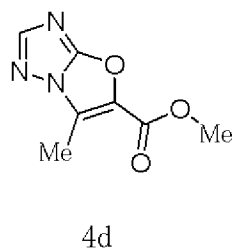


(式中、Raは、メチル、イソプロピル、フェニルまたはベンジル；
Rbは、メチルまたはエチル)

化合物3 (1当量)、トリエチルアミン (2当量)、10%パラジウム炭素、にエタノール (0.25 M) を加え、水素圧 10～15 bar 下、室温で 3～20 時間攪拌する。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄する。有機層を乾燥、減圧留去し、固体化により精製を行い、化合物4を得ることができる。

例えば、化合物4d (8.5 g、収率 51%) を得た。

[化41]

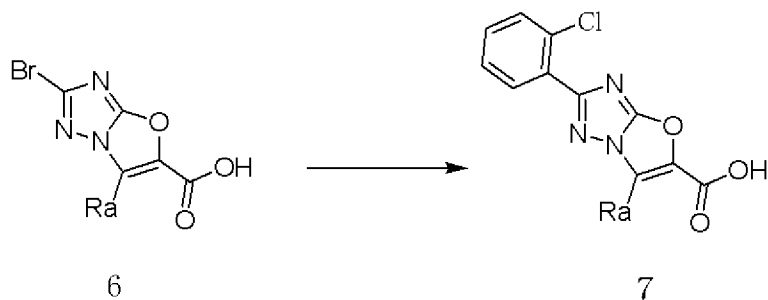


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (1 H, s), 3.90 (3 H, s), 2.68 (3 H, s).

[0191] (1 – 5 – A) 化合物5の合成

化合物5は、以下のスキームおよび反応操作に従って合成することができる。

[化46]

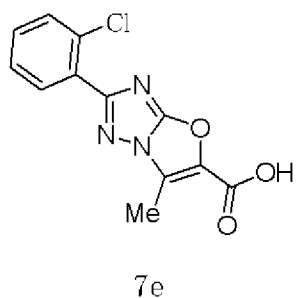


(式中、Ra は、メチル、イソプロピル、フェニルまたはベンジル)

化合物6 (60 mmol)、2-クロロフェニルボロン酸 (90 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.5 mmol)、炭酸カリウム (192 mmol) にジオキサン (200 mL)、水 (70 mL) を加え、還流下2時間攪拌する。冷却し、水で希釈し、セライトろ過により触媒を除く。水層に塩酸を加え酸性とし、得られた固体をろ過、水で洗浄し、乾燥し、化合物7を得ることができる。

例えば、化合物7e (13.0 g、収率77%) を得た。

[化47]

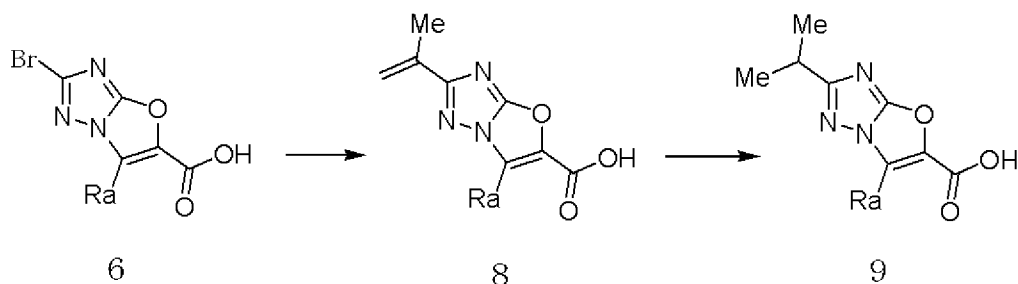


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.00 (1 H, br s), 7.93–7.90 (1 H, m), 7.63–7.60 (1 H, m), 7.54–7.46 (2 H, m), 2.71 (3 H, s).

[0194] (1-6-B) 化合物9の合成

化合物9は、以下のスキームおよび反応操作に従って合成することができる。

[化48]



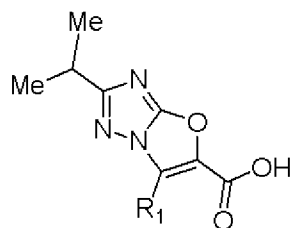
(式中、Raは、メチル、イソプロピル、フェニルまたはベンジル)

化合物6 (50 mmol)、イソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (60 mmol)、炭酸カリウム (145 mmol) にジオキサン (170 mL)、水 (60 mL) を加える。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2.25 mmol) を加え、還流下18時間、窒素雰囲気下で攪拌する。冷却し、セライトろ過し、溶媒を減圧留去する。残渣に水、メタノールを加え、アンバーライト15によって、pH7に調整する。混合物をろ過し、メタノールを減圧留去し、希塩酸によりpH2に調整する。溶媒を20 mL程度まで濃縮する。得られた固体をろ過、水で洗浄し、粗製の化合物8を得ることができる。

粗製の化合物 8 (6.27 mmol)、10%パラジウム炭素 (0.1 g) に工業用変性アルコール (25 mL) を加える。15 bar の水素気圧下、室温で一晩攪拌する。反応が終了していない場合、10%パラジウム炭素 (0.1 g) を追加し、15 bar の水素気圧下、40℃で24時間攪拌する。反応液をセライトろ過後、減圧濃縮する。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で3回洗浄する。水層を2 mL / L の塩酸で pH 1 に調整し、酢酸エチル (50 mL) で3回抽出する。有機層を乾燥、減圧濃縮し、化合物 9 を得ることができる。

例えば、化合物 9 d (0.75 g、収率 57%) を得た。

[化49]



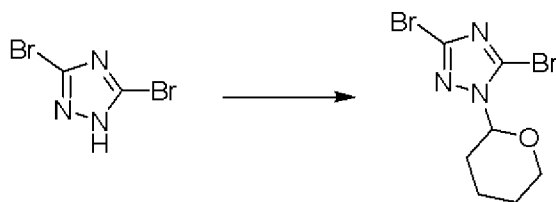
9d

^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 14.00 (1 H, br s), 3.03 (1 H, sept, $J = 7.2$ Hz), 2.63 (3 H, s), 1.28 (6 H, d, $J = 7.2$ Hz).

[0195] (2) 化合物 17 の合成

(2-1) 化合物 10 の合成

[化50]



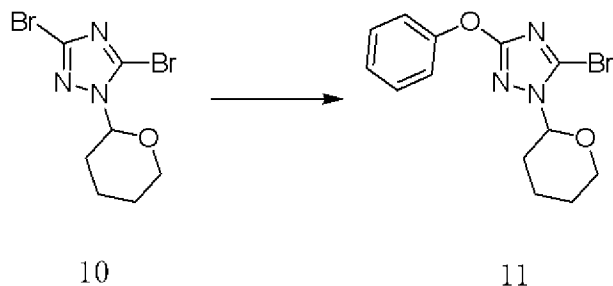
10

3, 5-ジブロモトリアゾール (0.526 mol、119.3 g)、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (0.631 mol、53 g)、4-トルエンスルホン酸 (1 g) をテトラヒドロフラン (500 mL) 中、室温下一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、得られた固体をろ過、乾燥し、化合物 10 (154 g、収率94%) を得た。

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.54 (1 H, dd, $J = 9.6$ & 3.2 Hz), 3.92-3.89 (1 H, m), 3.69-3.63 (1 H, m), 2.15-2.00 (1 H, m), 2.00-1.91 (2 H, m), 1.72-1.70 (1 H, m), 1.69-1.56 (2 H, m).

[0196] (2-2) 化合物 11 の合成

[化51]

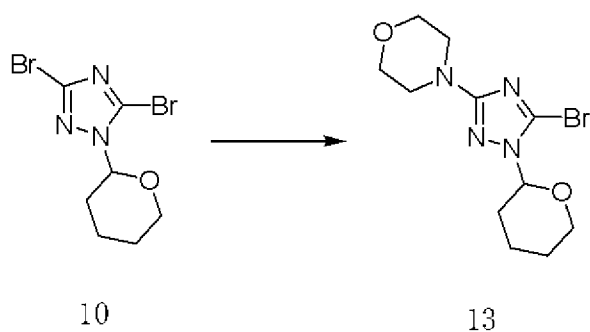


化合物10 (0.16 mol、50 g)、フェノール (0.18 mol)、炭酸セシウム (0.32 mol) をジメチルホルムアミド (400 mL) 中、還流下攪拌した。反応液を冷却後、水に注いだ。得られた固体をろ過し、乾燥し、化合物11 (48.7 g、収率94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49–7.45 (2 H, m), 7.35–7.29 (3 H, m), 5.53 (1 H, dd, $J = 9.6$ & 2.4 Hz), 3.95–3.92 (1 H, m), 3.68–3.62 (1 H, m), 2.15–2.07 (1 H, m), 1.99–1.92 (2 H, m), 1.71–1.65, (1 H, br s), 1.55–1.52 (2 H, m).

[0197] (2–3) 化合物13の合成

[化52]



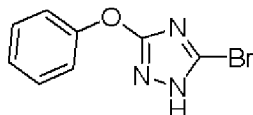
化合物10 (0.29 mol、90 g)、モルホリン (0.87 mol、75 mL) をアセトニトリル (900 mL) 中、還流下6時間攪拌した。反応液を冷却後、氷水に注ぎ、一晚攪拌した。得られた固体をろ過し、水で洗浄後、乾燥し、化合物13を得た (91 g、収率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.24 (1 H, dd, $J = 9.6$ & 2.4 Hz), 3.93–3.90 (1 H, m), 3.78–3.57 (4 H, m), 3.29–3.24 (4 H, m), 3.14–3.10 (1 H, m)

, 2.13-2.06 (1 H, m), 1.95-1.91 (1 H, m), 1.82-1.78 (1 H, m), 1.68-1.63 (1 H, m), 1.55-1.49 (2 H, m).

[0198] (2-4-A) 化合物 12 の合成

[化53]



12

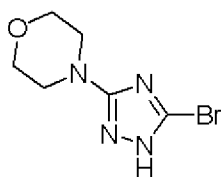
化合物 11 をメタノール中、濃塩酸を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液した。有機層を乾燥、減圧濃縮し、化合物 12 (30 g、収率 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.27 (1 H, br s), 7.44-7.41 (2 H, m), 7.26-7.22 (3 H, m).

[0199] (2-4-B) 化合物 14 の合成

化合物 13 をメタノール中、濃塩酸を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液した。有機層を乾燥、減圧濃縮し、化合物 14 (48 g、収率 71%) を得た。

[化54]



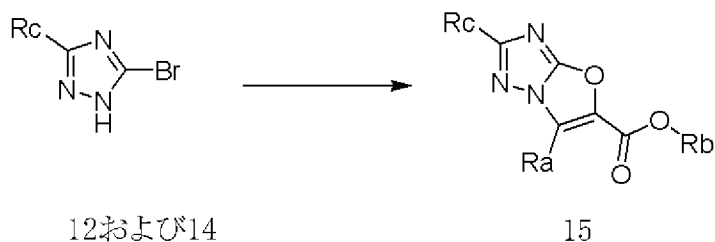
14

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (1H, br s), 3.81-3.79 (4 H, m), 3.43-3.40 (4H, m).

[0200] (2-5) 化合物 15 の合成

化合物 15 は、以下のスキームおよび反応操作に従って合成することができる。

[化55]

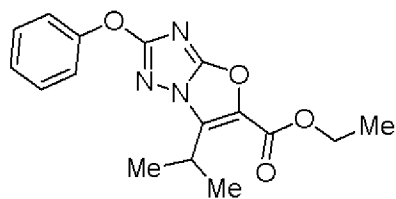


(式中、R_aは、メチル、イソプロピル、フェニルまたはベンジル；R_bは、メチルまたはエチル；R_cは、フェノキシまたはモルホリノ)

化合物2 (1 当量)、化合物12または14 (1 当量)、炭酸カリウム (3 当量) をアセトニトリル (0.5 mol/L) 中、還流下1~20時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ、攪拌する。固体が析出した場合は、ろ過、水で洗浄し、乾燥する。そうでない場合は、酢酸エチルを用いて抽出する。

例えば、化合物15c (6.8 g、収率21%、反応時間1時間、酢酸エチルで抽出後、分取LC/MSにて精製) を得た。

[化56]

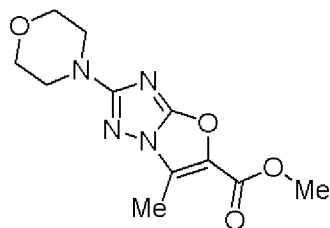


15c

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46–7.42 (2 H, m) 7.30–7.23 (3 H, m), 4.37 (2 H, q, J = 7.0 Hz), 3.83 (1 H, sept, J = 7.2 Hz), 1.38 (6 H, d, J = 7.2 Hz), 1.33 (3 H, t, J = 7.0 Hz).

例えば、化合物15d (4.9 g、収率22%、反応時間1時間) を得た。

[化57]

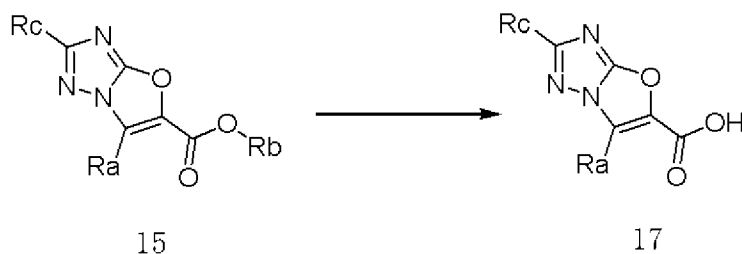


15d

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (3 H, s), 3.70–3.67 (4 H, m), 3.40–3.37 (4 H, m), 2.59 (3 H, s).

[0201] (2-6) 化合物 17 の合成

[化58]



15

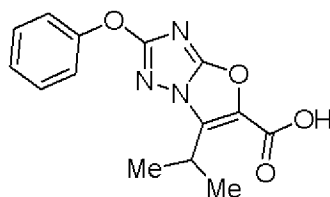
17

(式中、Ra は、メチル、イソプロピル、フェニルまたはベンジル；Rb は、メチルまたはエチル；Rc は、フェノキシまたはモルホリノ)

化合物 15 (1 当量)を工業用変性エタノール(0.8 mol/L)に室温下、懸濁する。0.8 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液(2 当量)を加え、室温下、反応液が均一に溶解するまで攪拌する。反応液を水に注ぎ、塩酸を用いて酸性とする。得られた固体をろ過、水で洗浄し、乾燥する。

例えば、化合物 17c (4.3 g、収率 69%、反応時間 2 時間、若干加熱)を得た。

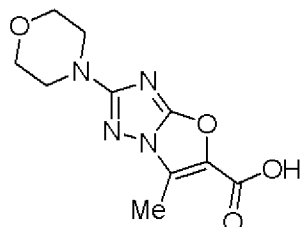
[化59]



17c

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44–7.40 (2 H, m), 7.27–7.25 (2 H, m), 7.23–7.20 (1 H, m), 4.00 (1 H, sept, $J = 6.8$), 1.34 (6 H, d, $J = 6.8$ Hz).
例えば、化合物 17d (1 g、収率 92%、反応時間 20 分) を得た。

[化60]



17d

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 13.50 (1 H, br s), 3.69–3.66 (4 H, m), 3.37–3.35 (4 H, m), 2.57 (3 H, s).

[0202] (3) 本実施例化合物のライブラリ合成

(3-1) 酸クロライドの合成

化合物 5, 7, 9 または 17 (24.5 mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン (50 mL) に溶解する。反応液を 0 度に冷却し、塩化オキサリル (36.8 mmol) を注意深く加えた後、ジメチルホルムアミドを一滴加える。反応液を室温下 1 時間攪拌する。反応が終了していない場合、塩化オキサリルを追加する。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタンを用いて、3 度溶媒を減圧濃縮する。得られた残渣をジクロロメタンに溶かし、0.167 mol/L 溶液とし、この溶液を用いて以下、アミンカップリングを行う。

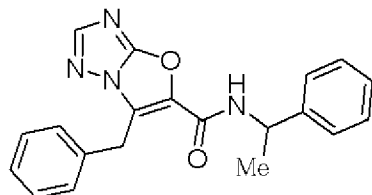
アミンカップリング

反応バイアルに、対応するアミン (0.65 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mmol) を加える。酸クロライド溶液 (0.5 mmol) を加え、バイアルに蓋をし、室温下 16 時間攪拌する。水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の 1 : 1 の混合液 (3 mL) を加え、分液を行う。水層をジクロロメタン (3 mL) により 2 度抽出し、有機層を合わせて減圧濃縮する。残渣をジメチルホルムアミド (2.5 mL)、あるいはジメチルホ

ホルムアミド/ジメチルスルホキシドの 1 対 4 の混合液 (2.5 mL)、またはジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、ろ過した後、分取 LC/MS により精製する。

上記の方法にしたがって、化合物 I-168 を得た。

[化61]

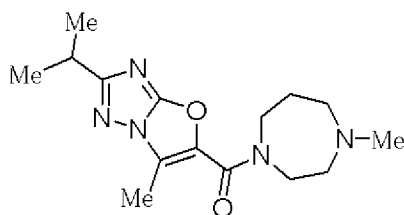


I-168

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.20 (1 H, s), 7.43–7.20 (10 H, m), 5.17–5.21 (1 H, m), 4.48 (2 H, d, $J = 15.1$ Hz), 1.50 (3 H, d, $J = 7.1$ Hz).

上記の方法にしたがって、化合物 I-137 を得た。

[化62]

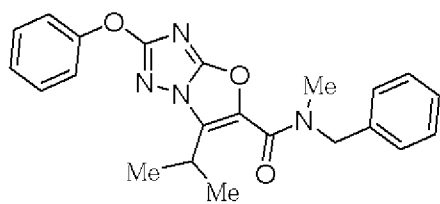


I-137

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (2 H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.76 (1 H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.71 (1 H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.21–3.07 (1 H, m), 2.79 (1 H, t, $J = 4.5$ Hz), 2.77–2.69 (1 H, m), 2.71 (3 H, s), 2.61 (2 H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.39 (3 H, d, $J = 5.4$ Hz), 2.10–1.94 (2 H, m), 1.38 (6 H, d, $J = 6.9$ Hz).

上記の方法にしたがって、化合物 I-081 を得た。

[化63]

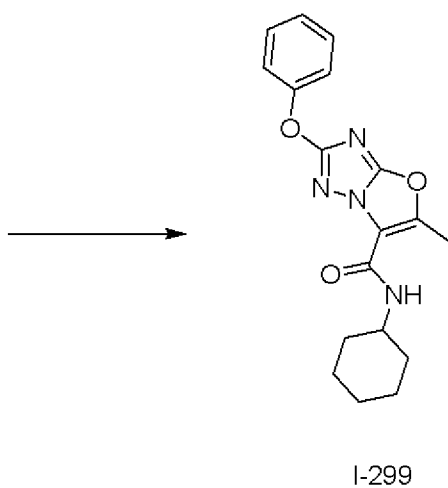
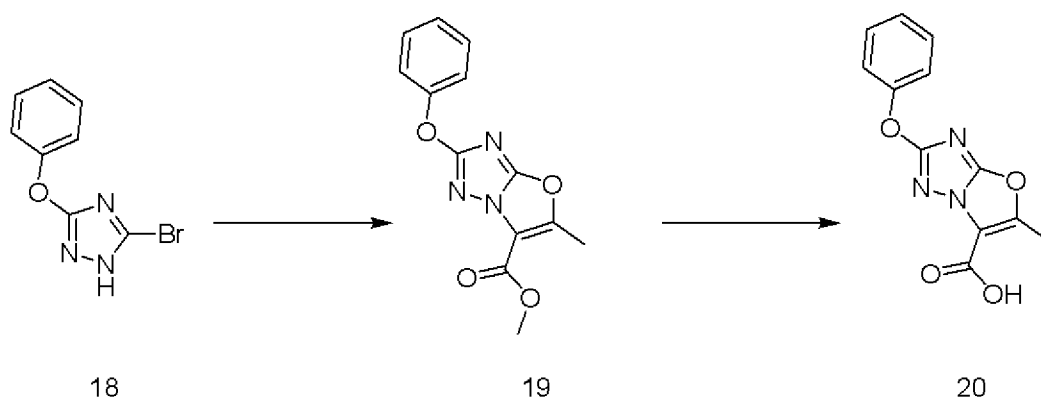


I-081

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.26 (8 H, m), 7.21 (2 H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.72 (2 H, br s), 3.88 (1 H, br s), 3.14 (2 H, br s), 3.02 (1 H, br s), 1.48 (6 H, d, $J = 7.0$ Hz).

[0203] 実施例 2

[化64]



I-299

工程 1

メチル 2-クロロ-3-オキソブタノエート (2.07 g、13.7 mmol)

o l) のアセトニトリル (40 mL) 溶液に、化合物 18 (3.0 g、12.5 mmol)、および DIEA (6.55 mL, 37.5 mmol) を加え、95℃にて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、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で精製し、化合物 19 (1.07 g、収率31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (2 H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.23–7.20 (3 H, m), 3.90 (3 H, s), 2.69 (3 H, s).

工程 2

化合物 19 (190 mg、0.695 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (390 μ L, 0.78 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、2 mol/L 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮し、化合物 20 (55 mg、収率30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (2 H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.24–7.20 (3 H, m), 2.67 (3 H, s).

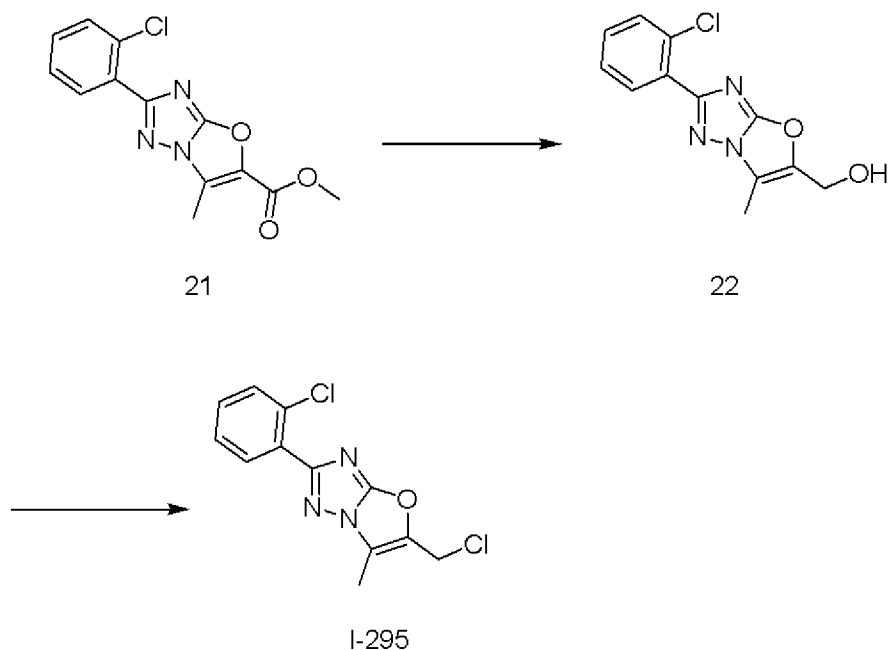
工程 3

化合物 20 (30 mg、0.116 mmol)、およびシクロヘキシルアミン (14 mg、0.139 mmol) のピリジン (0.4 mL) 溶液に、HATU (53 mg、0.139 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、2 mol/L 塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、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で精製し、化合物 1-299 (36 mg、収率91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (2 H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.27–7.21 (3 H, m), 3.84 (1 H, brs), 2.65 (3 H, s), 1.80 (2 H, m), 1.62 (2 H, m), 1.51 (1 H, m), 1.39–1.29 (4 H, m), 1.23 (1 H, m).

[0204] 実施例 3

[化65]



工程 1

化合物 21 (600 mg、2.06 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (4.3 mL、1 mol/L ヘキサン溶液) を滴下した。室温にて 4 時間攪拌した後、反応液に酢酸エチルを加え、酒石酸カリウムナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 22 (469 mg、収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.60 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.51–7.46 (2 H, m), 5.55 (1 H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.56 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 2.44 (3 H, s).

工程 2

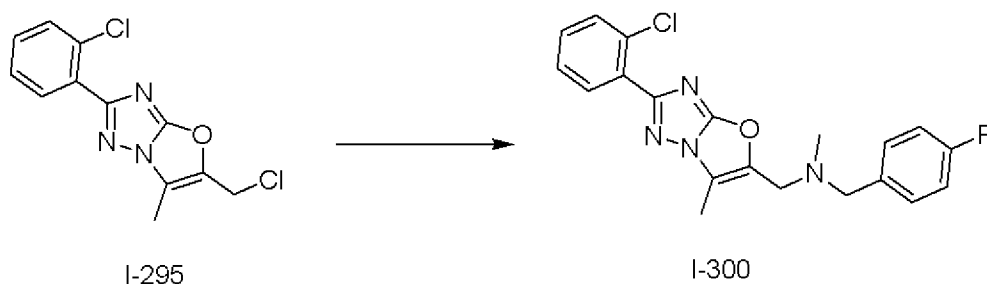
化合物 22 (450 mg、1.71 mmol)、および 4-トリエンシルホニルクロリド (586 mg、3.07 mmol) を、THF (2.0 mL)、アセトニトリル (0.5 mL) に溶解した。DIEA (745 μL , 4

、27 mmol)を加え、60℃にて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物I-295 (320 mg、収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.61 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.50–7.44 (2 H, m), 5.14 (2 H, s).

[0205] 実施例4

[化66]

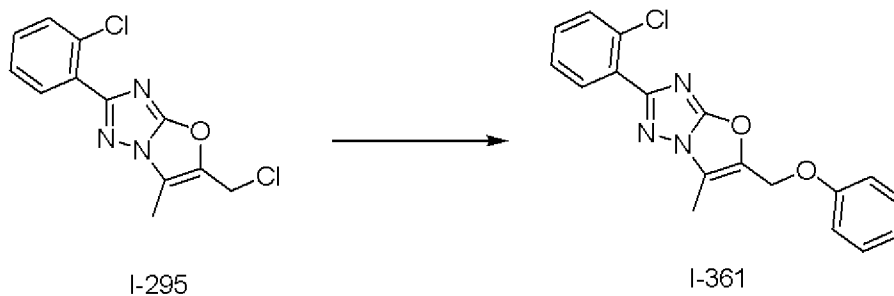


1-(4-フルオロフェニル)-N-メチルメタンアミン (22.2 mg、0.16 mmol) のDMF (0.3 mL) 溶液に、DIEA (37 μL 、0.21 mmol)、および化合物I-295 (30 mg、0.11 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物I-300 (37.2 mg、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.59 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.50–7.44 (2 H, m), 7.37 (2 H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.14 (2 H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.73 (2 H, s), 3.59 (2 H, s), 2.39 (3 H, s), 2.22 (3 H, s).

[0206] 実施例5

[化67]

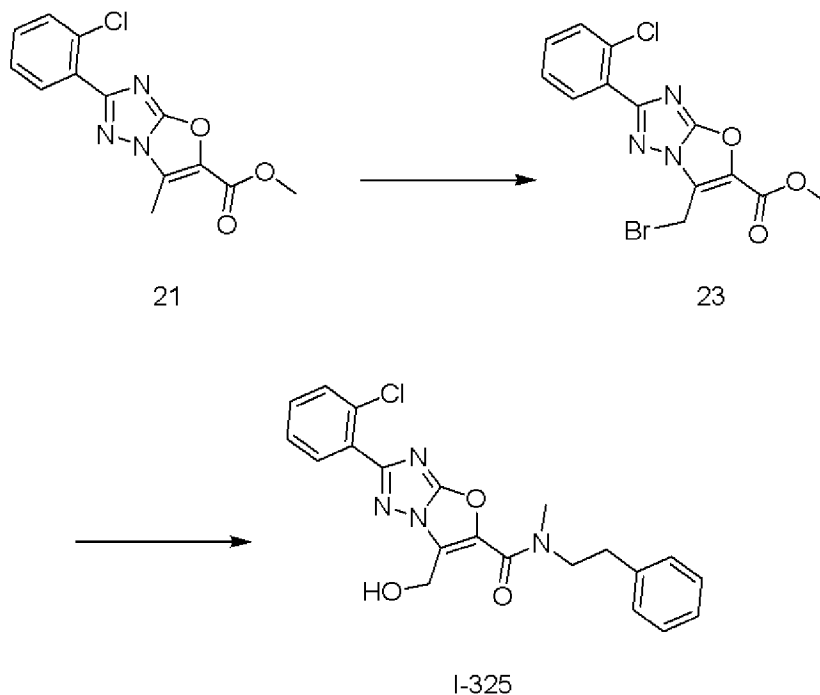


化合物 I-295 (30.0 mg、0.106 mmol) の DMF (1 mL) 溶液に、フェノール (12.0 mg、0.128 mmol)、および炭酸カリウム (29.4 mg、0.213 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 I-361 (32.2 mg、収率 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 2.53 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 7.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.07–7.10 (m, 2H), 7.32–7.37 (m, 2H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.59–7.62 (m, 1H), 7.85–7.89 (m, 1H).

[0207] 実施例 6

[化68]



工程 1

化合物 21 (2.0 g、6.86 mmol) の四塩化炭素 (25 mL) 溶液に NBS (1.34 g、7.54 mmol)、および AIBN (225 mg、1.37 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、80℃にて3日間攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 23 (1.91 g、収率 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (1 H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.64 (1 H, m), 7.57–7.48 (2 H, m), 5.10 (2 H, s), 3.98 (3 H, s).

工程 2

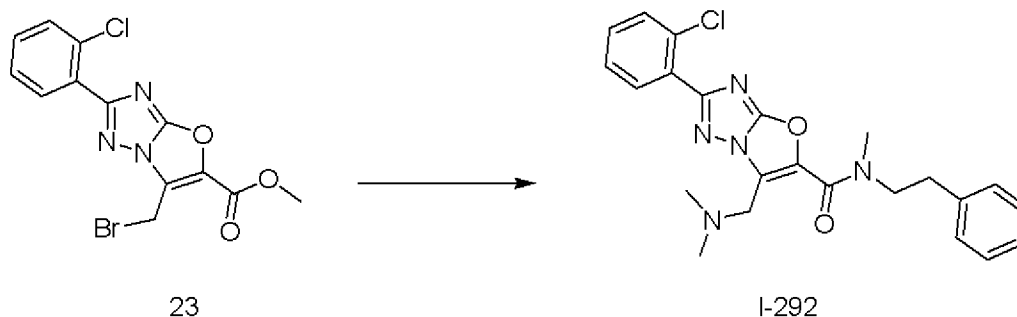
化合物 23 (50 mg、0.135 mmol) の DMF (0.3 mL) 溶液に、酢酸ナトリウム (55 mg、0.675 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣に、THF (0.5 mL)、2 mmol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (150 μL , 0.3 mmol) を加え

、室温にて2時間攪拌した。2 m o l / L 塩酸水溶液で中和し、反応液を減圧濃縮、乾燥した。得られた残渣に、N-メチル-2-フェニルエタンアミン (37 m g、0.27 m m o l)、ピリジン (0.4 m L)、HATU (67 m g、0.18 m m o l) を加えた。室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製し、化合物 I-325 (29 m g、収率52%) を得た。

LC-MS(ESI): $m/z = 411$ $[M+H]^+$

[0208] 実施例7 化合物 I-292 の合成

[化69]



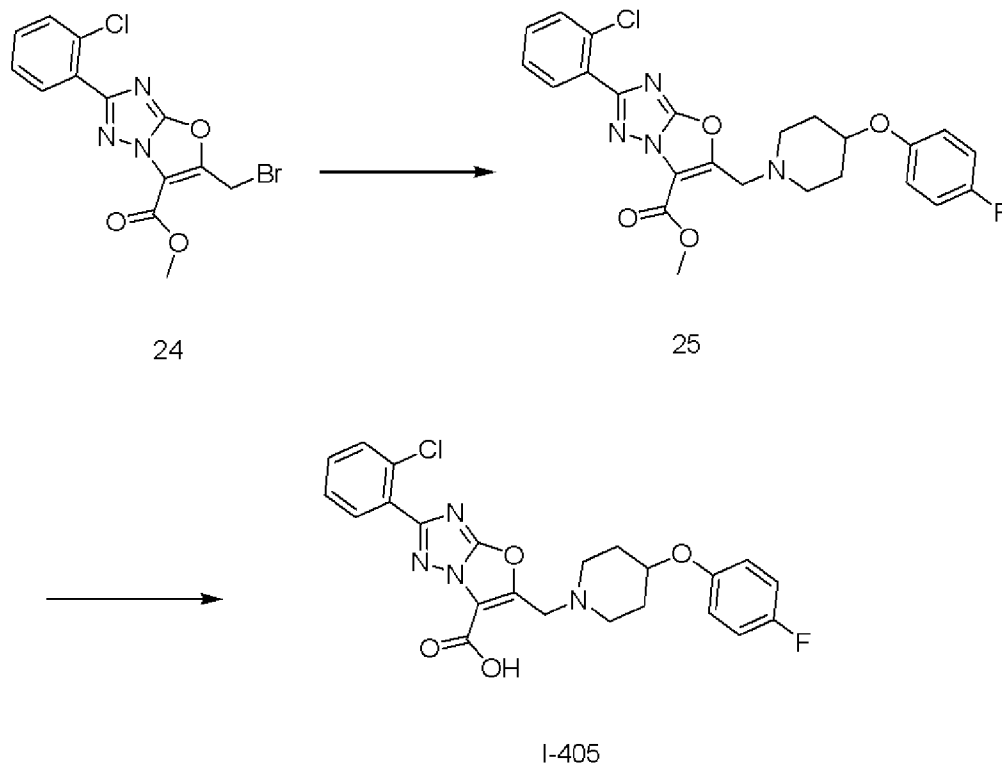
化合物23 (40 m g、0.108 m m o l) のDMF (0.3 m L) 溶液に、50%ジメチルアミン水溶液 (30 μ L、0.32 m m o l) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣に、THF (0.5 m L)、2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液 (65 μ L、0.13 m m o l) を加え、室温にて2時間攪拌した。2 m o l / L 塩酸水溶液で中和し、反応液を減圧濃縮、乾燥した。得られた残渣に、N-メチル-2-フェニルエタンアミン (29 m g、0.21 m m o l)、ピリジン (0.5 m L)、およびHATU (53 m g、0.14 m m o l) を加えた。室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、3%クエン酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣を分取HPLCにより精製し、化合物 I-292 (15 m g、収率32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (1 H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.62 (1 H, m), 7

.51 (2 H, m), 7.42–7.10 (5 H, m), 3.90–3.62 (4 H, m), 3.19 (1 H, s), 3.11–2.78 (4 H, m), 2.24 (6 H, s).

[0209] 実施例 8

[化70]



工程 1

4-(4-フルオロフェノキシ)ピペリジン (23.7 mg、0.121 mmol) に、実施例 6 記載の化合物 23 と同様の反応により得られる化合物 24 (30.0 mg、0.081 mmol) の THF (0.6 mL) 溶液、および DIEA (28 μ L、0.162 mmol) を加え、室温にて 4 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、クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取 HPLC (10 mmol/L 炭酸アンモニウム含有水溶液–アセトニトリル) により精製し、化合物 25 (15.5 mg、収率 39%) を得た。

LC-MS(ESI): m/z = 485.1 $[M+H]^+$

工程 2

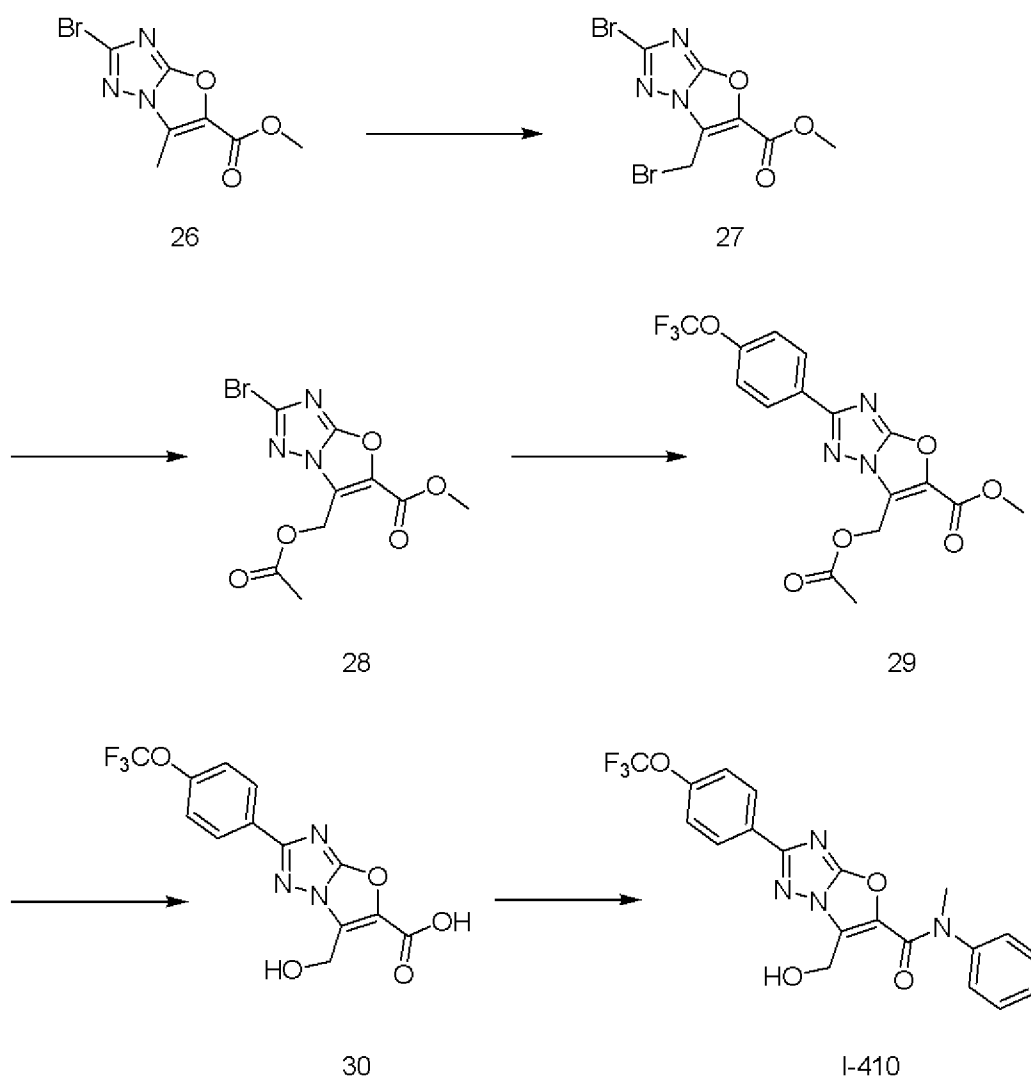
化合物 25 (15.5 mg、0.032 mmol) を THF (0.6 mL

）に溶解し、2 m o l / L 水酸化ナトリウム水溶液（0. 3 0 9 m L、0. 6 1 8 m m o l）を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に、クロロホルム（1 m L）と塩化アンモニウム水溶液（1 m L）を加え、析出物を濾取した。残渣を水で洗浄し、減圧下乾燥して、化合物 I - 4 0 5（1 1. 2 m g、収率 7 4 %）を得た。

LC-MS(ESI): $m/z = 471.3$ $[M+H]^+$

[0210] 実施例 9

[化71]



工程 1

化合物 2 6（5. 5 g、2 1. 1 m m o l）の四塩化炭素（8 2 m L）溶液に、N B S（4. 1 4 g、2 3. 3 m m o l）、および A I B N（3 4 7

mg、2.1 mmol)を加え、窒素雰囲気下、75℃にて12時間加熱還流した。反応液を濃縮し、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物27 (5.96 g、収率83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.03 (2 H, s), 3.96 (3 H, s).

工程2

化合物27 (3.0 g、8.85 mmol)のDMF (15 mL)溶液に、酢酸カリウム (4.3.0 g、44.3 mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物28 (960 mg、収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.54 (2 H, s), 3.94 (3 H, s), 2.10 (3 H, s).

工程3

化合物28 (800 mg、2.52 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸 (673 mg、3.27 mmol)、およびPdCl₂(dtbpf) (49 mg、0.075 mmol)の混合物に1,4-ジオキサン (10 mL)、リン酸3カリウム (1.6 g、7.55 mmol)を加え、窒素雰囲気下、マイクロウェーブ照射により110℃に加熱し、1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物29 (429 mg、収率43%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 5.61 (2 H, s), 3.94 (3 H, s), 2.14 (3 H, s).

工程4

化合物 29 (400 mg、1.00 mmol) の THF (6 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 mL, 2.2 mmol) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、2 mol/L 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、濃縮し、化合物 30 (351 mg、収率 100%) を白色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.97 (2 H, s).

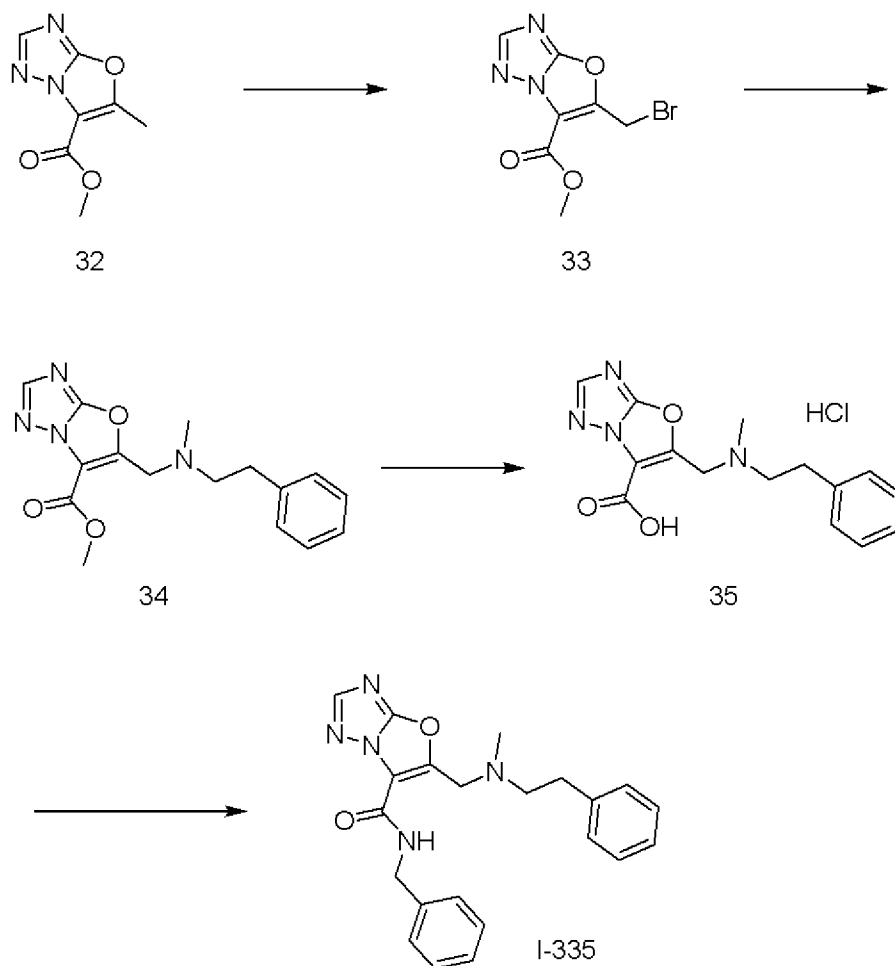
工程 5

N-メチルアニリン (11 mg、0.105 mmol) に、化合物 30 (30 mg、0.087 mmol)、ピリジン (0.4 mL)、および HATU (40 mg、0.105 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、2 mol/L 塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物 1-410 (31 mg、収率 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (2 H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50-7.30 (7 H, m), 5.77 (1 H, t, $J = 5.9$ Hz), 4.88 (2 H, d, $J = 5.8$ Hz), 3.42 (3 H, s).

[0211] 実施例 10 化合物 1-335 の合成

[化72]



工程 1

化合物 32 (1.0 g、5.52 mmol) の四塩化炭素 (40 mL) 溶液に臭素 (1.76 g、11.0 mmol) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 33 (489 mg、収率 34%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.10 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 8.05 (s, 1H).

工程 2

化合物 33 (200 mg、0.769 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、N-メチル-2-フェニルエタンアミン (135 mg、1.00 mmol)、および DIEA (269 μL , 1.54 mmol) を加え、室温にて 3 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、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 34 (228 mg、収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3H), 2.76–2.88 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 7.18–7.21 (m, 3H), 7.26–7.30 (m, 2H), 8.02 (s, 1H).

工程 3

化合物 34 (215 mg、0.684 mmol) の THF (4 mL) 溶液に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.376 mL、0.752 mmol) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に 4 mol/L 塩化水素 1, 4 ジオキサン溶液 (0.380 mL) を加え、析出物を濾取した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、化合物 35 (228 mg、収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 2.92 (s, 3H), 3.06–3.12 (m, 2H), 3.39–3.46 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.24–7.36 (m, 5H), 8.24 (s, 1H).

工程 4

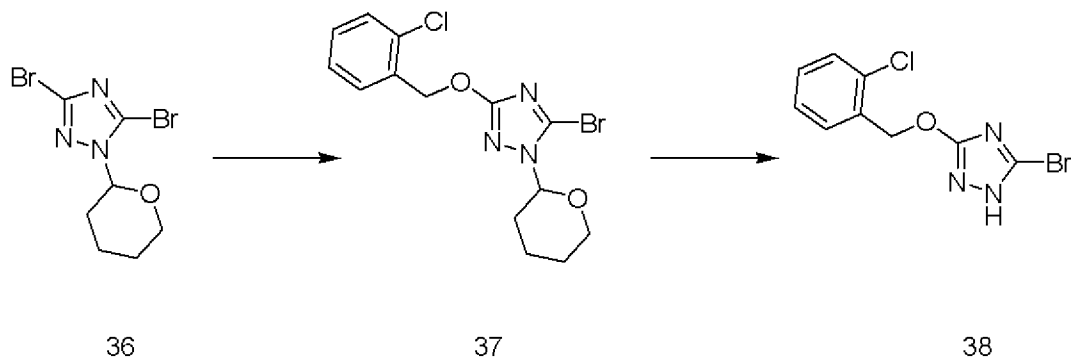
化合物 35 (32 mg、0.095 mmol) を DMF (0.45 mL) に溶解し、ベンジルアミン (15.3 mg、0.143 mmol)、トリエチルアミン (40 μL 、0.285 mmol)、および HATU (43.3 mg、0.114 mmol) の DMF 溶液 (0.45 mL) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物 1-335 (15.4 mg、収率 42%) を得た。

MS (ESI) m/z 390.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0212] 実施例 11

工程 1

[化73]



工程 1 - 1

2-クロロフェニルメタノール (253 mg、1.77 mmol) の THF (1.5 mL) に水素化ナトリウム (129 mg、3.23 mmol) を氷冷下で加えた。室温にて1時間攪拌し、化合物 36 (500 mg、1.61 mmol) の THF (3.5 mL) 溶液を氷冷下、滴下した。室温にて一晩攪拌した後、メタノールを加えた。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 37 (530 mg、収率 88%) を黄色の固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.43 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.37-7.24 (2 H, m), 5.59-5.52 (2 H, m), 5.28 (1 H, d, J = 9.6 Hz), 4.03 (1 H, d, J = 12 Hz), 3.62 (1 H, t, J = 10.4 Hz), 2.31-2.22 (1 H, m), 2.06 (1 H, d, J = 13.2 Hz), 1.86-1.83 (1 H, m), 1.73-1.54 (3 H, m).

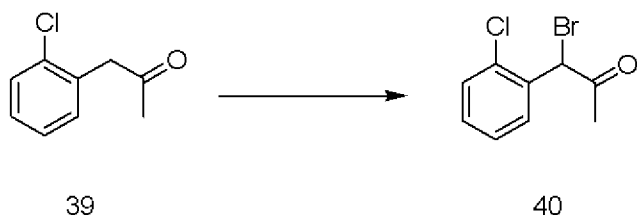
工程 1 - 2

化合物 37 (11.0 g、29.52 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に4-トルエンスルホン酸 (10.2 g、59.04 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 38 (6.2 g、収率 72.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.41 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33–7.26 (2 H, m), 5.53 (2 H, s).

工程 2

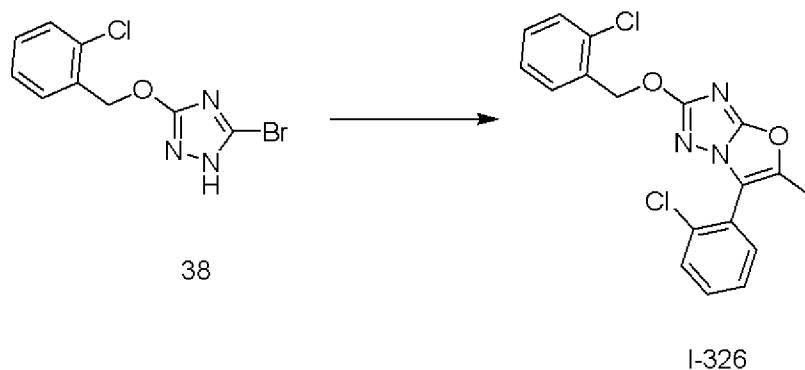
[化74]



化合物 39 (200 mg、1.18 mmol) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液に臭素 (190 mg、1.18 mmol) を氷冷下にて加えた。室温にて 20 分攪拌した後、反応液を濃縮し、化合物 40 (265 mg、収率 90%) を黄色の固体として得た。精製は行わず次の工程に用いた。

工程 3

[化75]



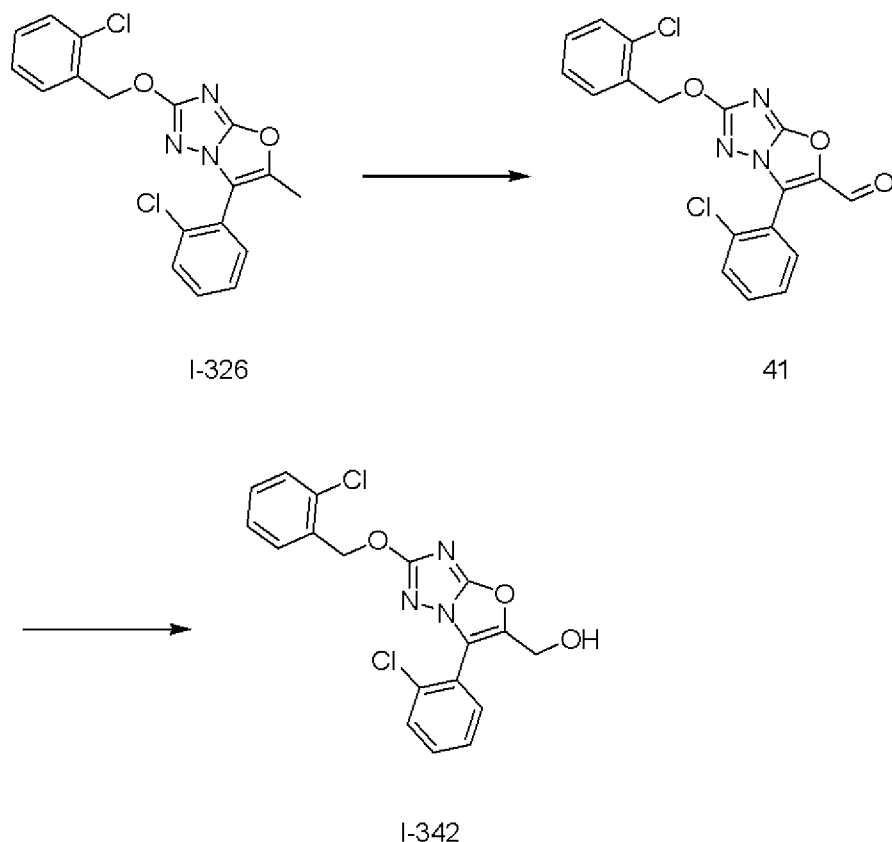
化合物 40 (200 mg、0.81 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、化合物 38 (234 mg、0.81 mmol)、および炭酸カリウム (336 mg、2.43 mmol) を室温にて加えた。反応液を密封し、90℃にて一晩攪拌した。室温に戻した後、反応液をろ過、濃縮した。残渣にジクロロメタンを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、濃縮後、得られた残渣を分取 HPLC により精製し、化合物 I-326 (32 mg、収率 10.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.63–7.60 (1 H, dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz), 7.58–7.55

(2 H, m), 7.46–7.42 (2 H, m), 7.38–7.36 (1 H, dd, $J = 6.4$ & 2.0 Hz),
7.27–7.25 (2 H, m), 5.46 (2 H, s), 2.40 (3 H, s).

[0213] 実施例 1 2

[化76]



工程 1

化合物 I-326 (130 mg、0.35 mmol) の DMSO (3 mL) 溶液に IBX (778 mg、2.78 mmol) を室温にて加え、100 °C にて一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、濃縮後、得られた残渣を分取 TLC により精製し、化合物 41 (80 mg、収率 59%) を固体として得た。

LC-MS(ESI): $m/z = 388$ $[M+H]^+$

工程 2

化合物 41 (80 mg、0.21 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、

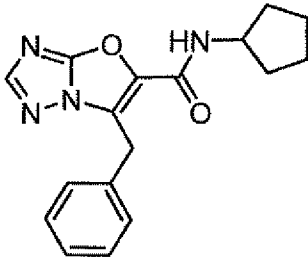
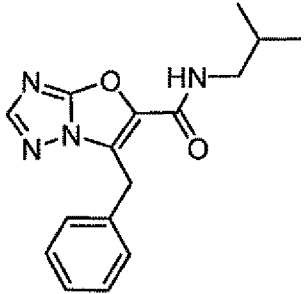
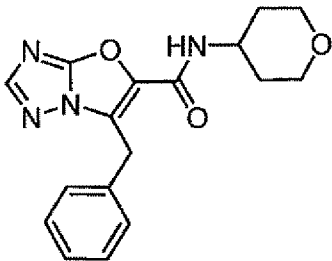
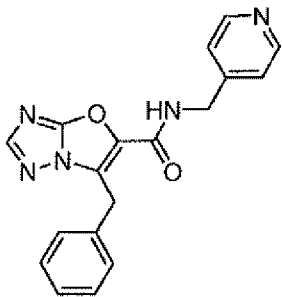
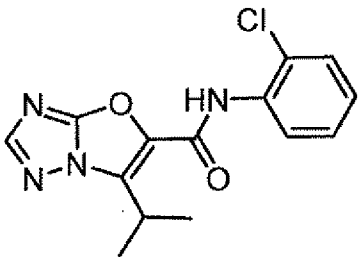
水素化ホウ素ナトリウム（4 mg、0.10 mmol）を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮後、分取TLCにより精製し、化合物1-342（30 mg、収率37%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.63–7.56 (3 H, m), 7.51–7.41 (2 H, m), 7.39–7.36 (1 H, m), 7.28–7.25 (2 H, m), 5.46 (2 H, s), 4.66 (2 H, s).

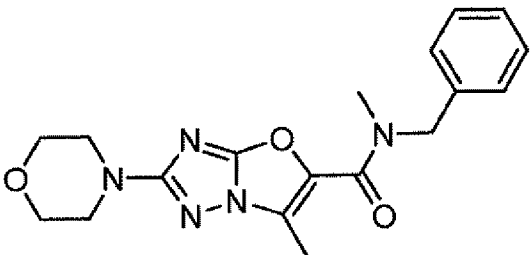
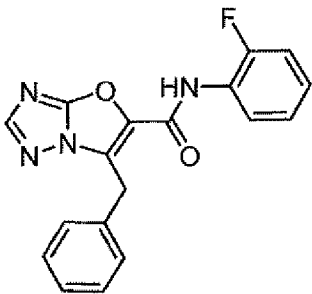
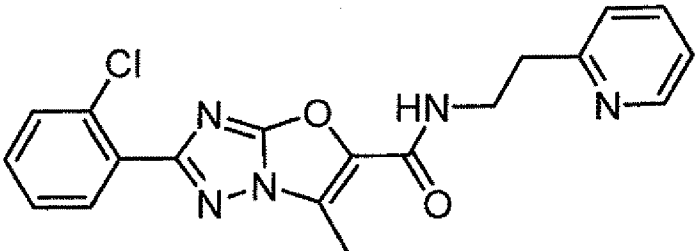
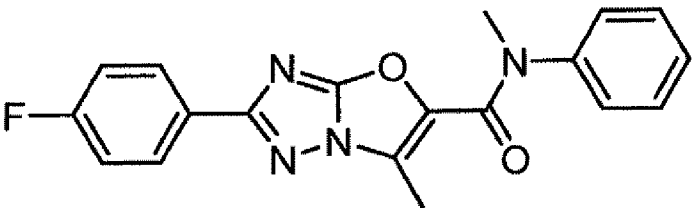
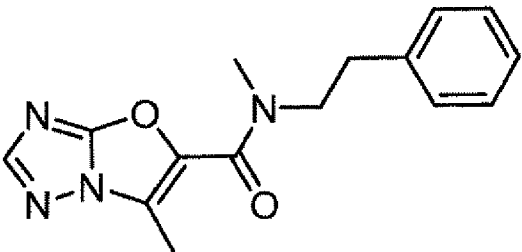
[0214] 上記実施例に従い、以下の化合物を合成した。

[0215]

[表30]

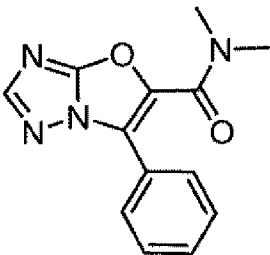
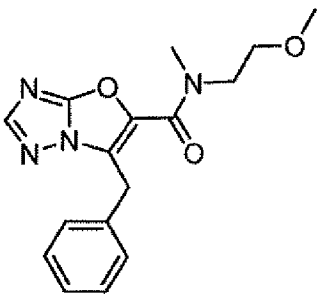
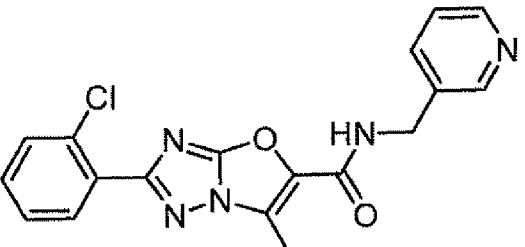
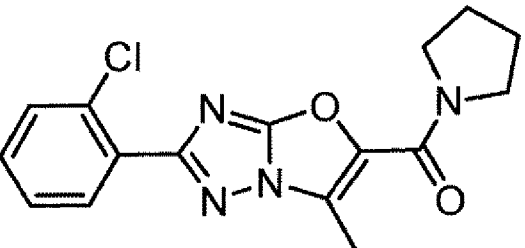
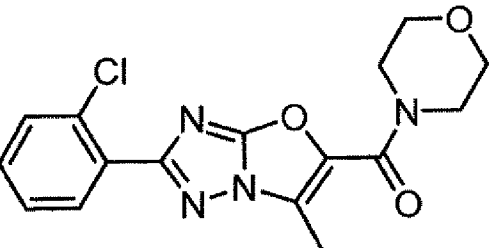
化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-001	1.22	311.4
	I-002	1.21	299.4
	I-003	0.92	327.3
	I-004	1.25	334.3
	I-005	1.29	305.3

[表31]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-006	1.05	356.3
	I-007	1.27	337.3
	I-008	0.76	382.2
	I-009	1.40	351.2
	I-010	0.92	285.4

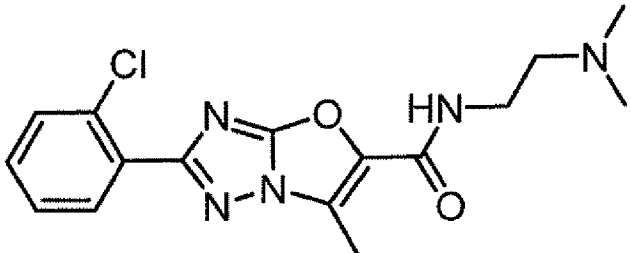
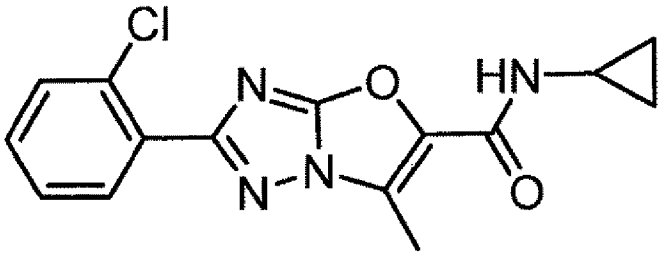
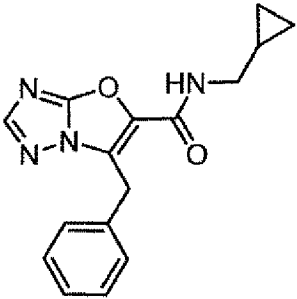
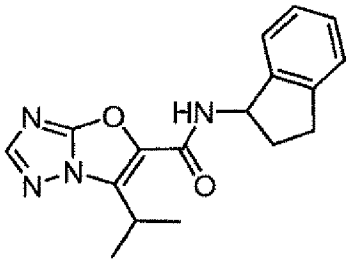
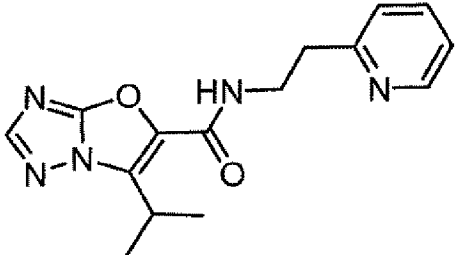
[0217]

[表32]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-011	1.16	257.2
	I-012	0.97	315.3
	I-013	0.76	368.2
	I-014	1.20	331.2
	I-015	1.04	347.2

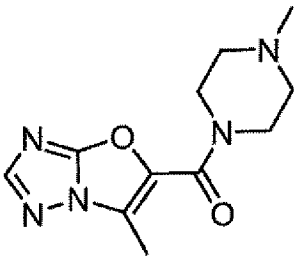
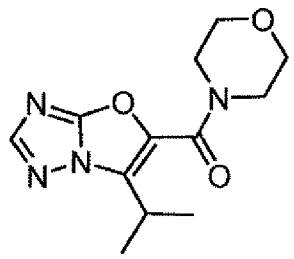
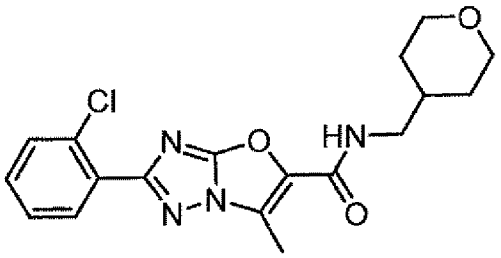
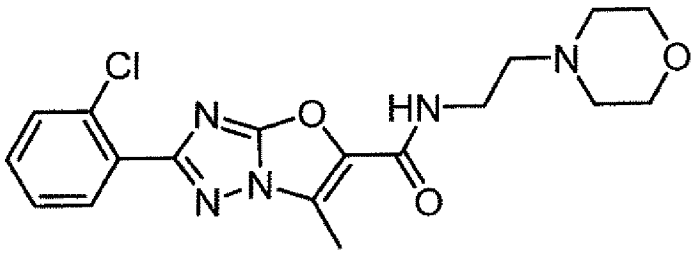
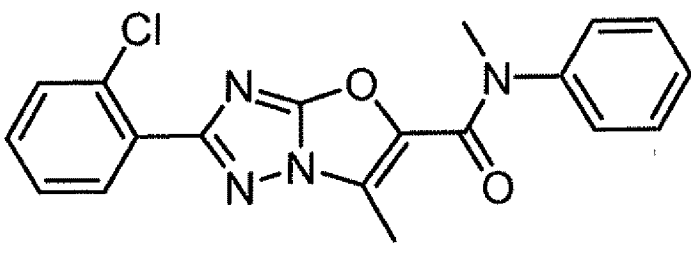
[0218]

[表33]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-016	0.67	348.2
	I-017	1.09	317.2
	I-018	1.13	297.3
	I-019	1.27	311.3
	I-020	0.81	300.3

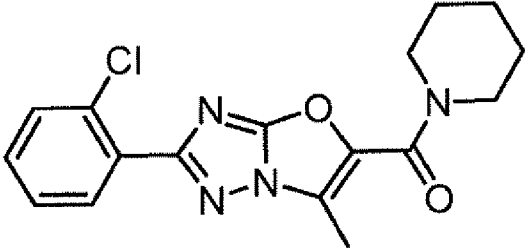
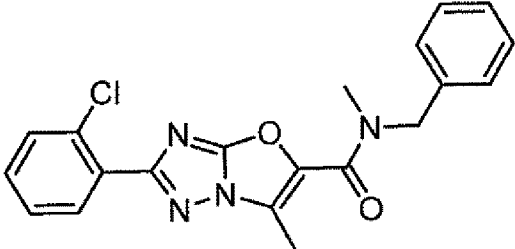
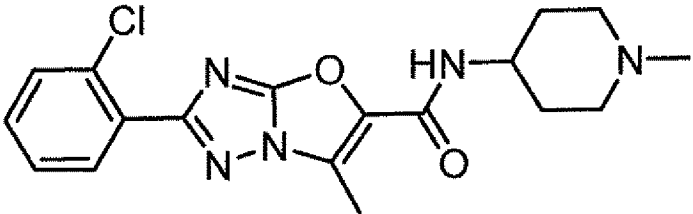
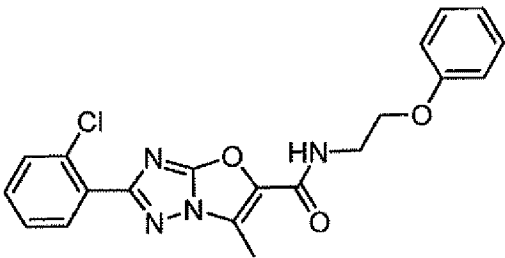
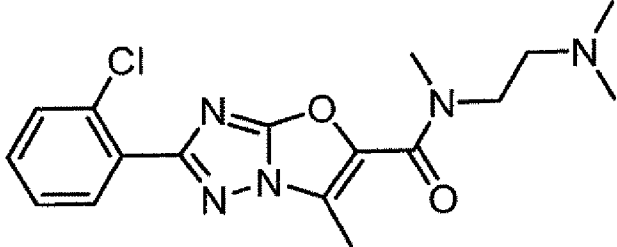
[0219]

[表34]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-021	0.81	250.2
	I-022	0.66	265.3
	I-023	1.09	375.2
	I-024	0.69	390.2
	I-025	1.38	367.2

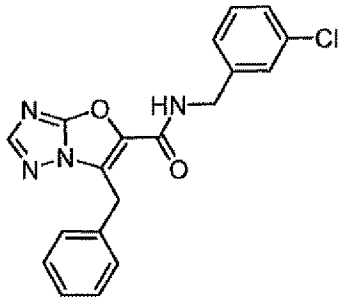
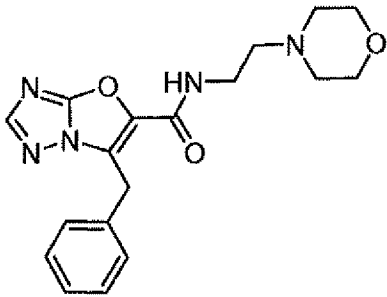
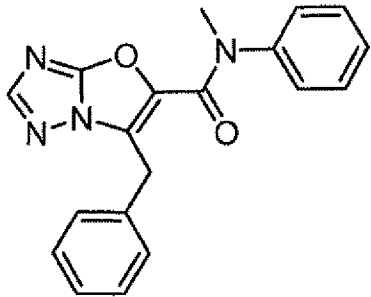
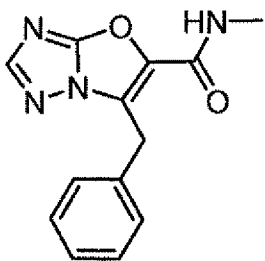
[0220]

[表35]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-026	1.29	345.2
	I-027	1.42	381.2
	I-028	0.73	374.2
	I-029	1.38	397.2
	I-030	0.71	362.2

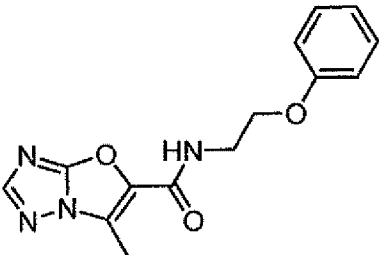
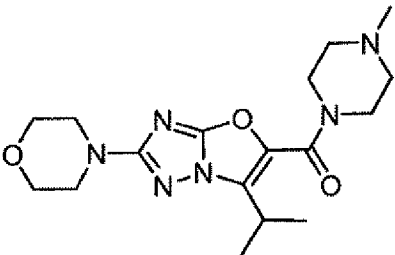
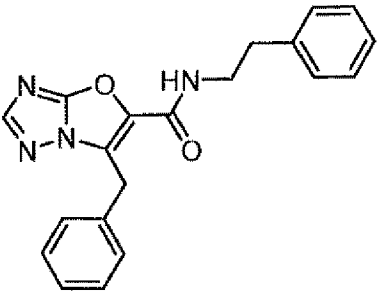
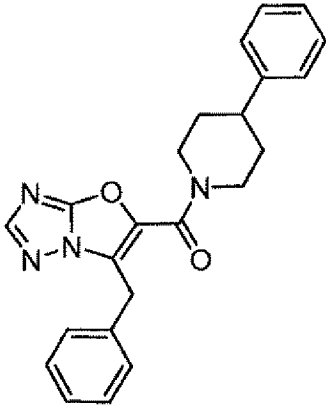
[0221]

[表36]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-031	1.36	367.3
	I-032	1.22	356.4
	I-033	1.26	333.3
	I-034	1.19	257.3

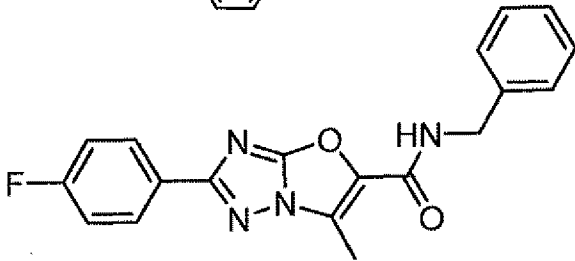
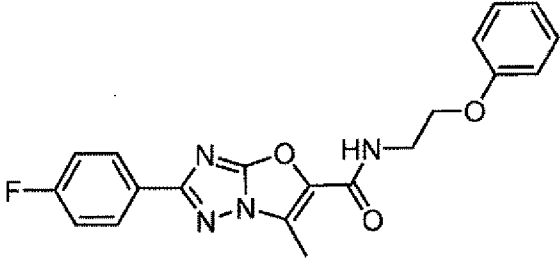
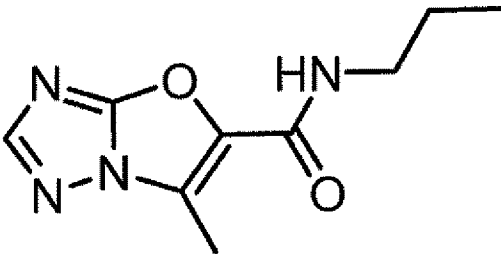
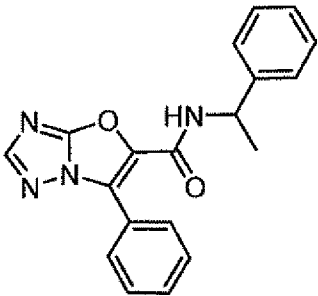
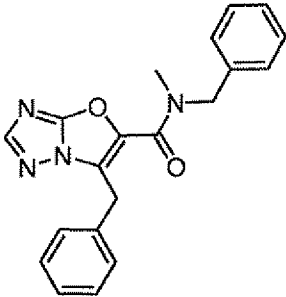
[0222]

[表37]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-035	0.89	287.3
	I-036	0.86	363.3
	I-037	1.28	347.3
	I-038	1.41	387.4

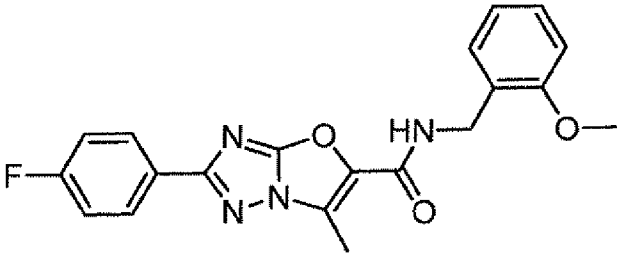
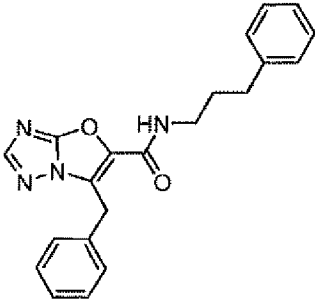
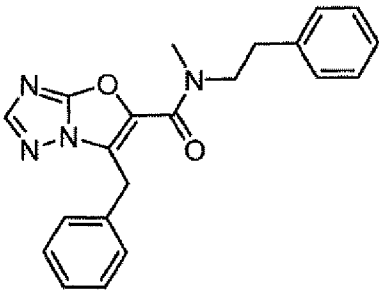
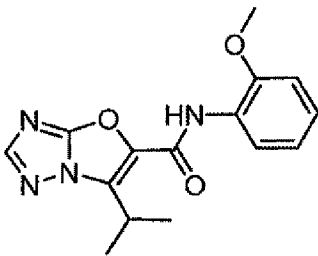
[0223]

[表38]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-039	1.35	351.2
	I-040	1.40	381.3
	I-041	0.95	209.2
	I-042	1.26	333.3
	I-043	1.30	347.3

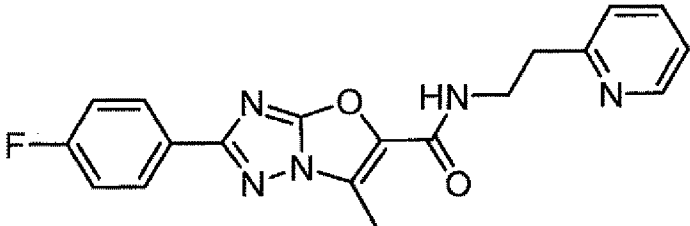
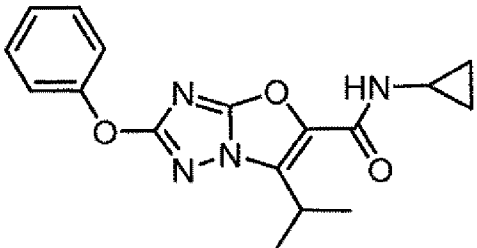
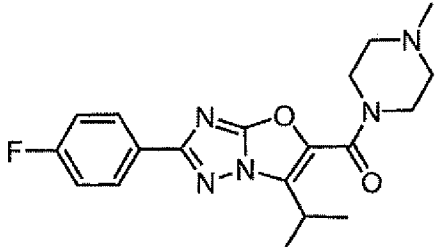
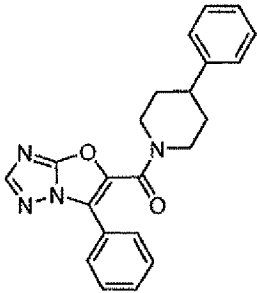
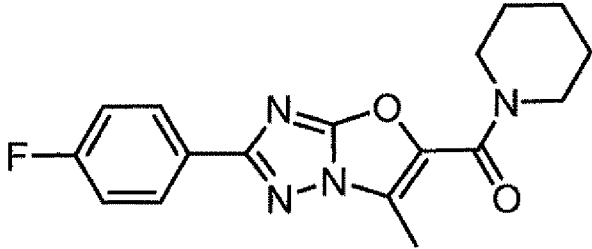
[0224]

[表39]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-044	1.35	381.2
	I-045	1.39	361.3
	I-046	1.33	361.4
	I-047	1.28	301.3

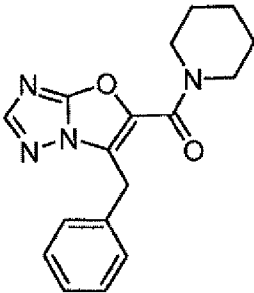
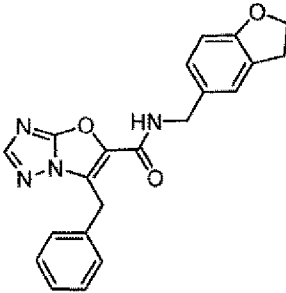
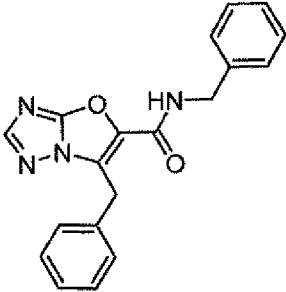
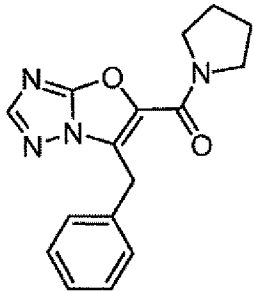
[0225]

[表40]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-048	0.79	366.2
	I-049	1.28	327.3
	I-050	0.96	372.3
	I-051	1.36	373.4
	I-052	1.31	329.3

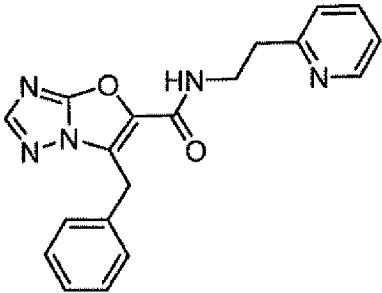
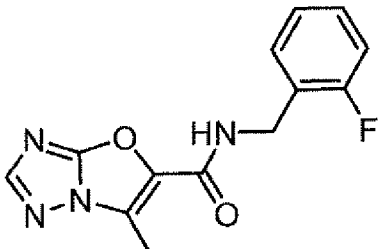
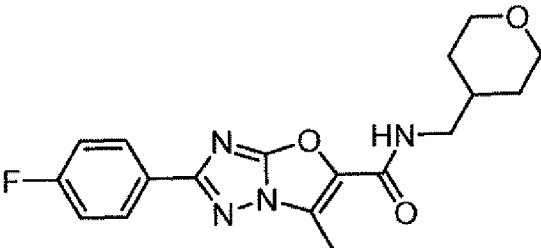
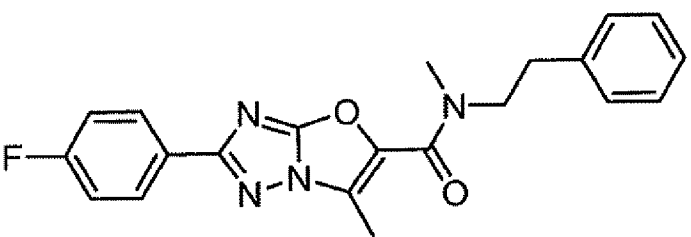
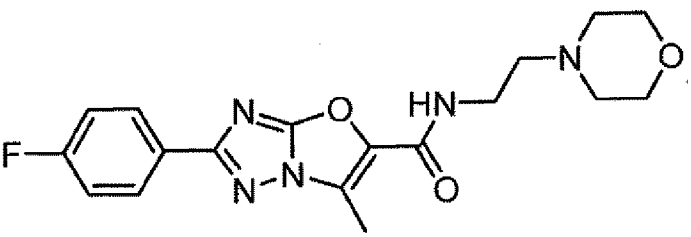
[0226]

[表41]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-053	1.15	311.3
	I-054	1.23	375.3
	I-055	1.24	333.3
	I-056	1.04	297.3

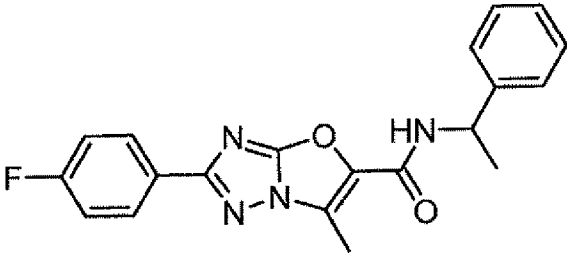
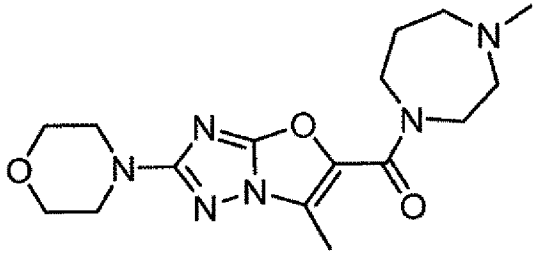
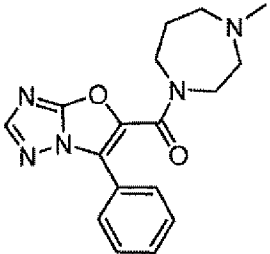
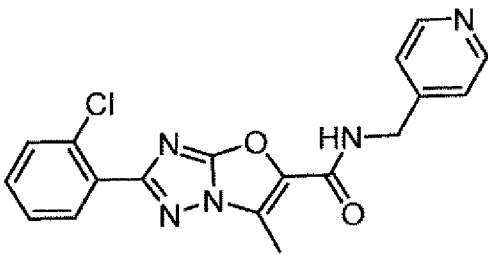
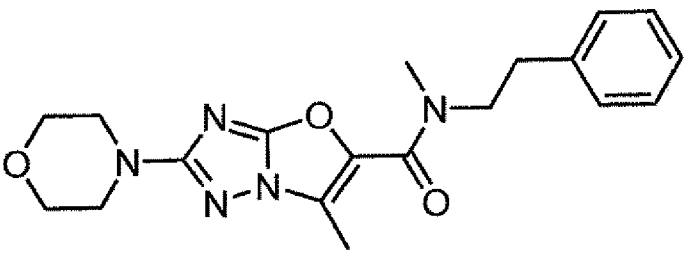
[0227]

[表42]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-057	0.60	348.3
	I-058	0.85	275.2
	I-059	1.11	359.2
	I-060	1.46	379.3
	I-061	0.71	374.3

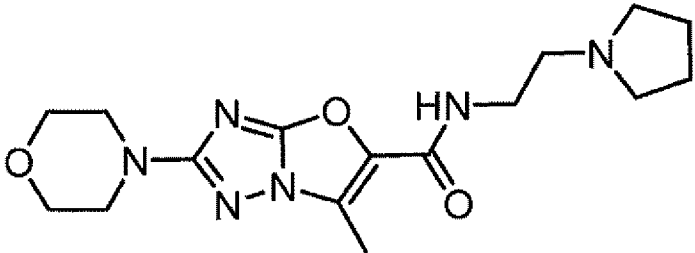
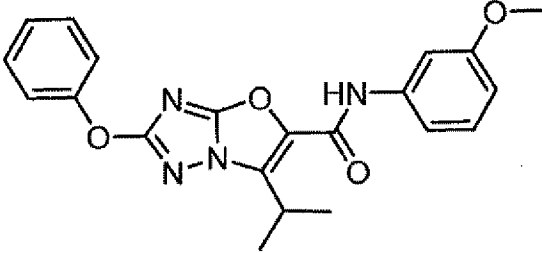
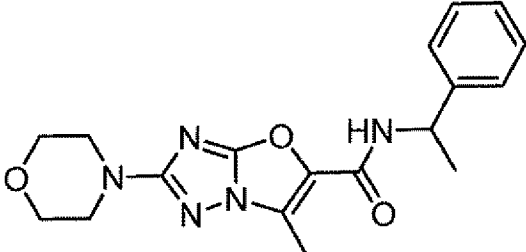
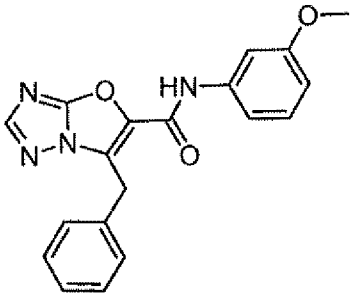
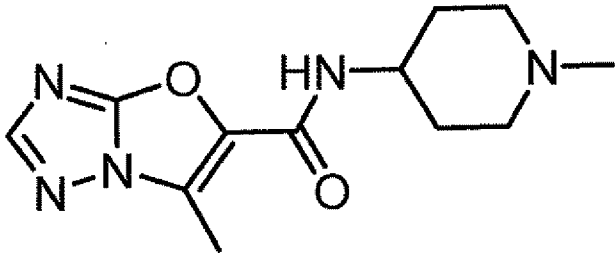
[0228]

[表43]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-062	1.42	365.2
	I-063	0.98	349.3
	I-064	0.75	326.4
	I-065	0.74	368.2
	I-066	1.06	370.3

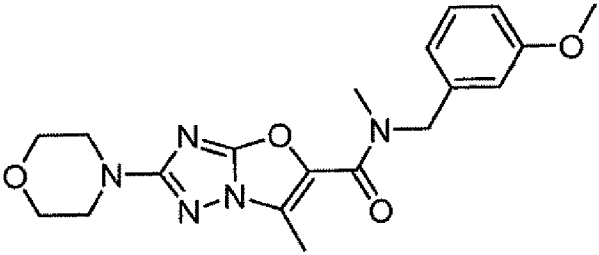
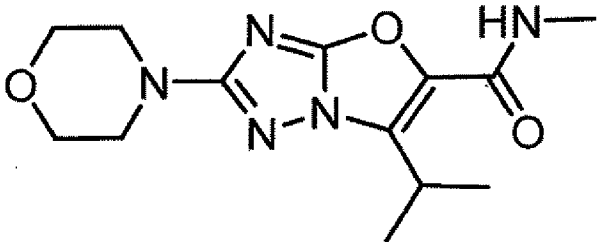
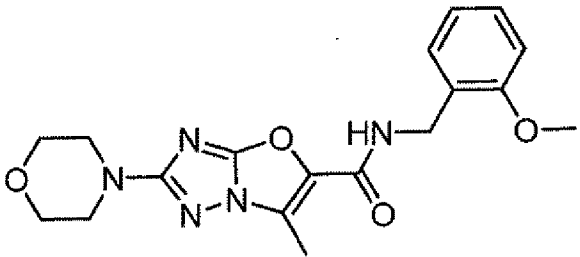
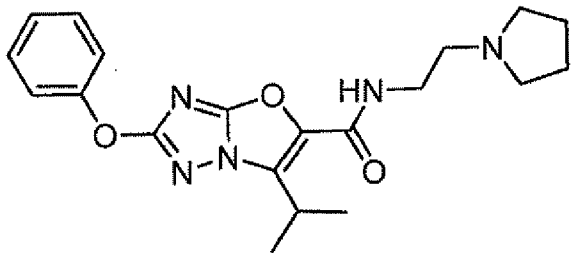
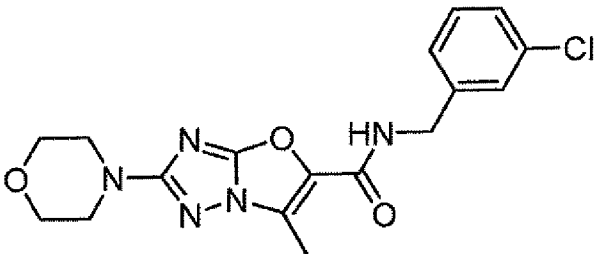
[0229]

[表44]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-067	0.94	349.3
	I-068	1.55	393.3
	I-069	1.04	356.3
	I-070	1.31	349.3
	I-071	0.78	264.4

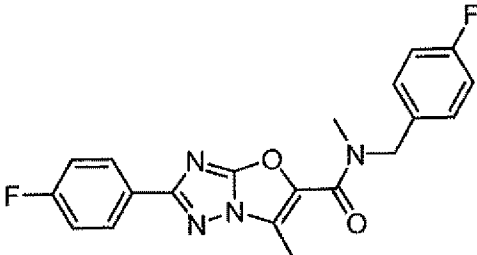
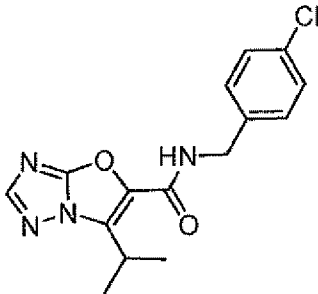
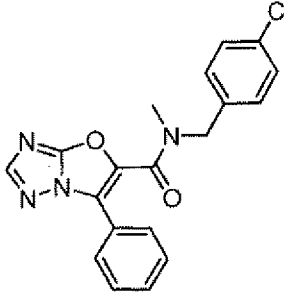
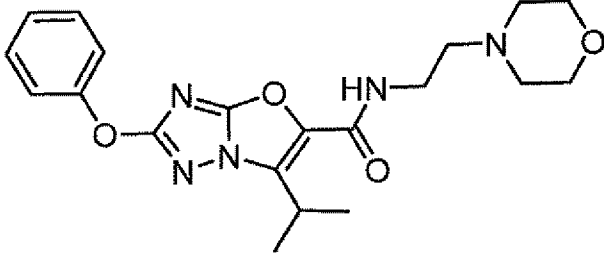
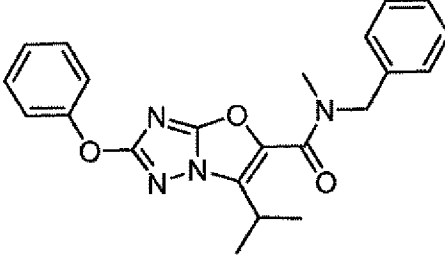
[0230]

[表45]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-072	1.06	386.3
	I-073	0.83	294.3
	I-074	0.96	372.3
	I-075	0.91	384.3
	I-076	1.10	376.2

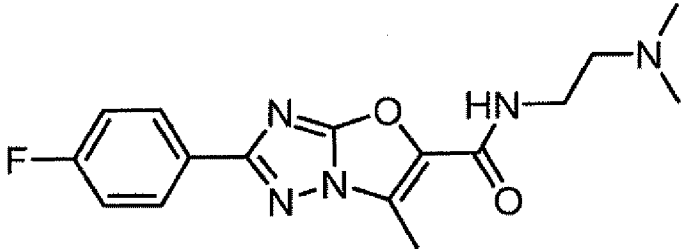
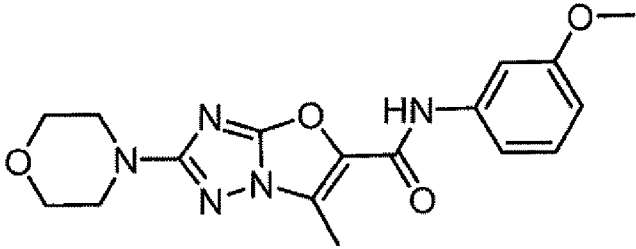
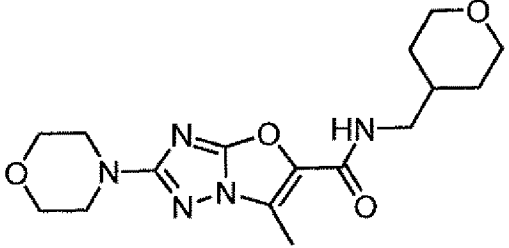
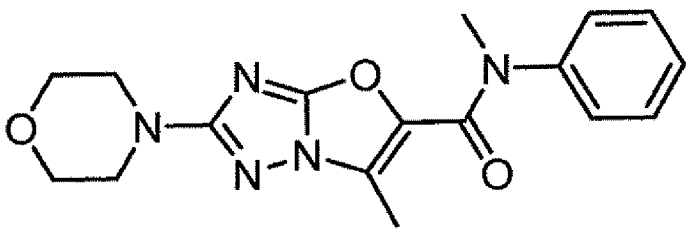
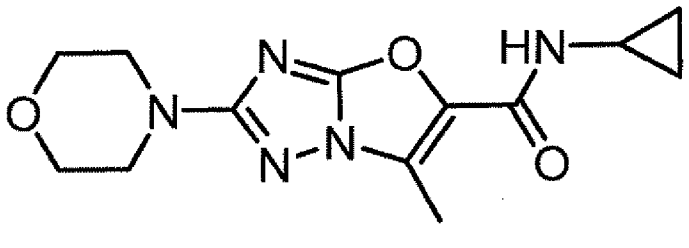
[0231]

[表46]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-077	1.45	383.2
	I-078	1.26	319.3
	I-079	1.35	367.3
	I-080	0.88	400.3
	I-081	1.54	391.3

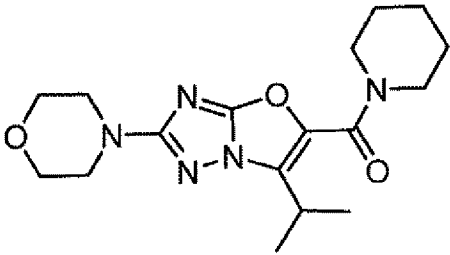
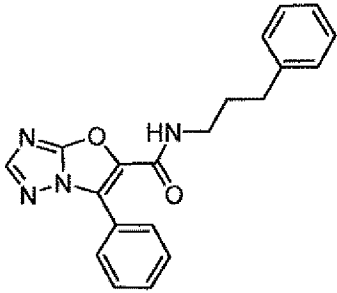
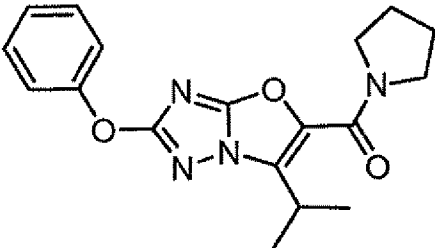
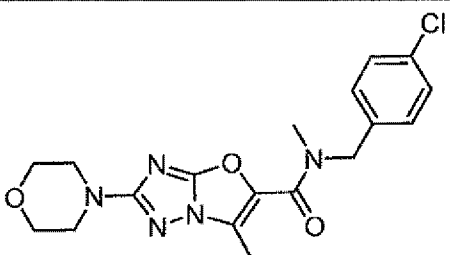
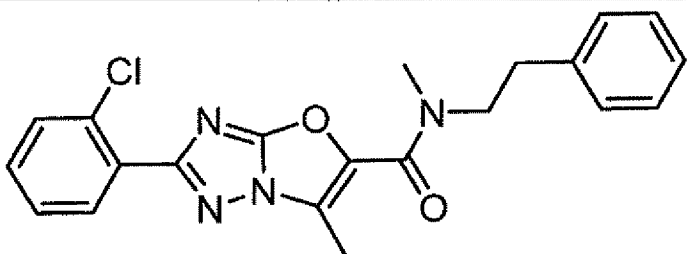
[0232]

[表47]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-082	0.69	332.3
	I-083	1.02	358.3
	I-084	0.64	350.3
	I-085	0.99	342.3
	I-086	1.02	292.3

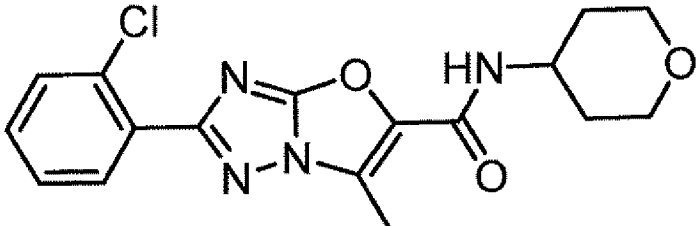
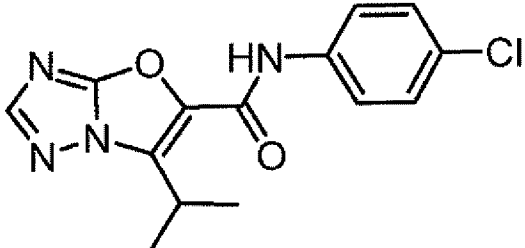
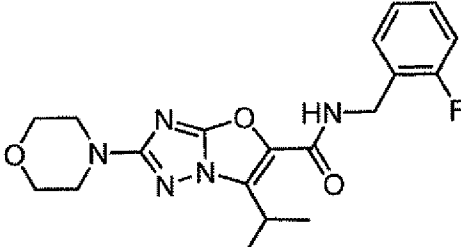
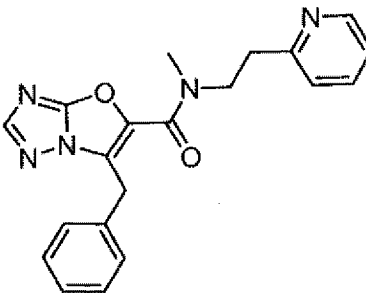
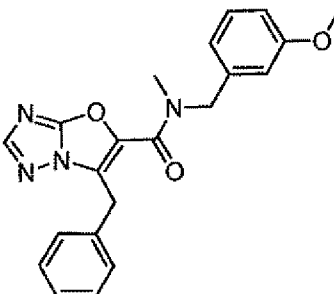
[0233]

[表48]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-087	1.15	348.3
	I-088	1.34	347.3
	I-089	1.36	341.3
	I-090	1.18	390.2
	I-091	1.43	395.2

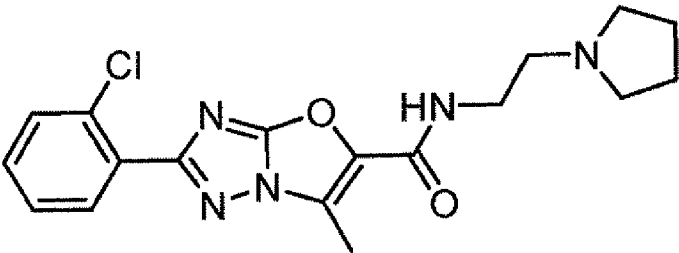
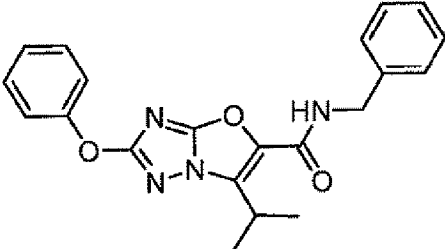
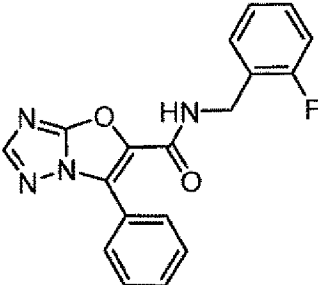
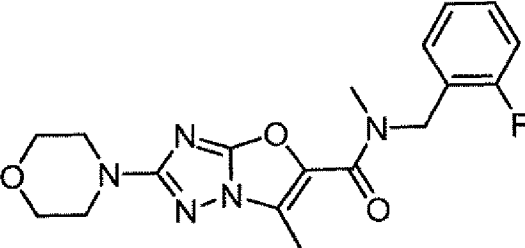
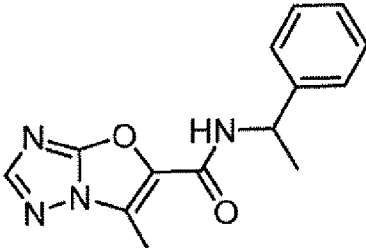
[0234]

[表49]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-092	1.06	361.2
	I-093	1.35	305.3
	I-094	1.28	388.3
	I-095	0.65	362.3
	I-096	1.30	377.3

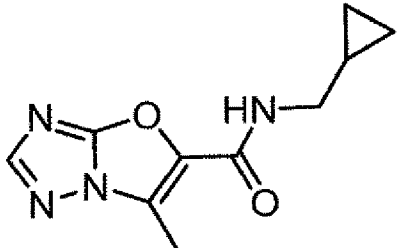
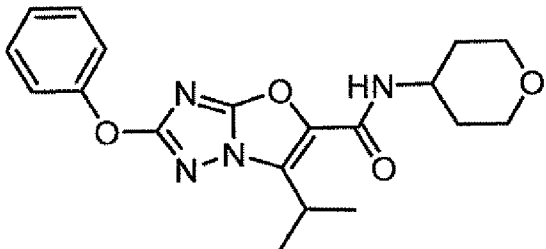
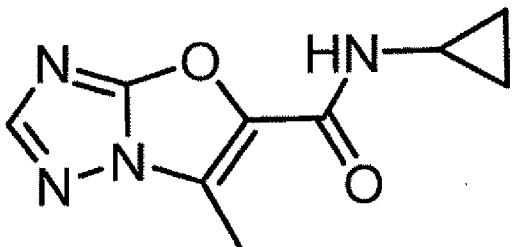
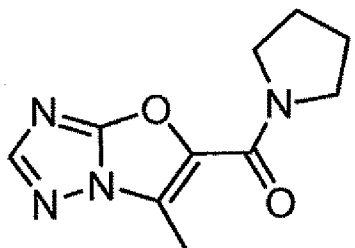
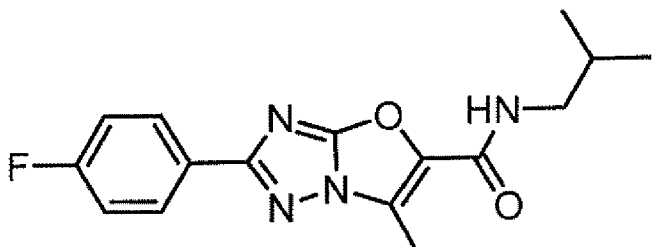
[0235]

[表50]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-097	0.73	374.2
	I-098	1.49	377.3
	I-099	1.21	337.3
	I-100	1.08	374.3
	I-101	0.93	271.3

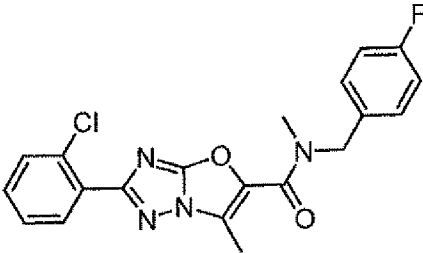
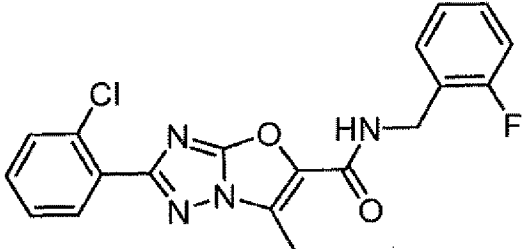
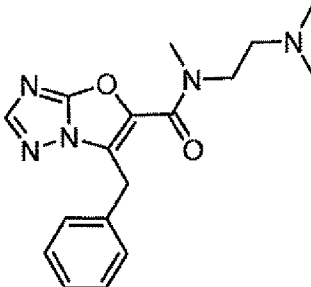
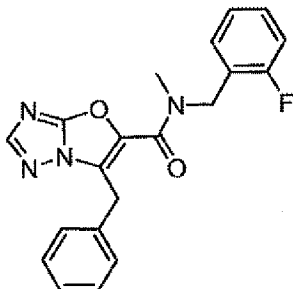
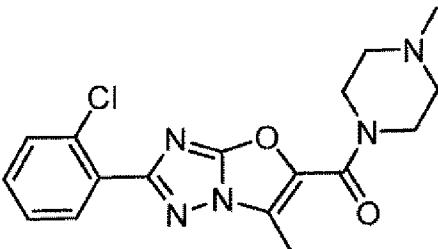
[0236]

[表51]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-102	1.00	221.3
	I-103	1.25	371.3
	I-104	0.82	207.2
	I-105	0.94	221.3
	I-106	1.32	317.3

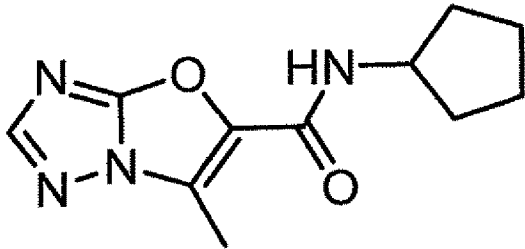
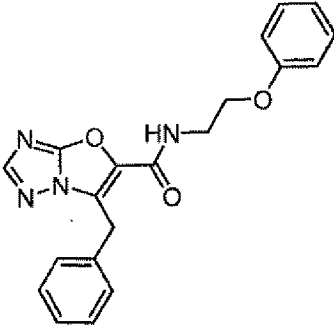
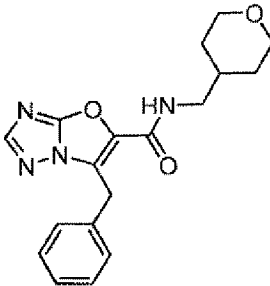
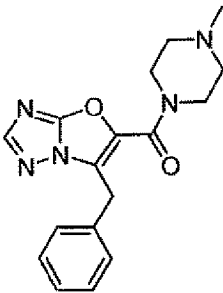
[0237]

[表52]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-107	1.43	399.2
	I-108	1.36	385.2
	I-109	0.86	328.4
	I-110	1.29	365.3
	I-111	0.68	360.2

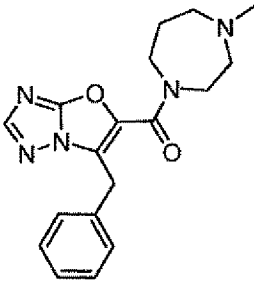
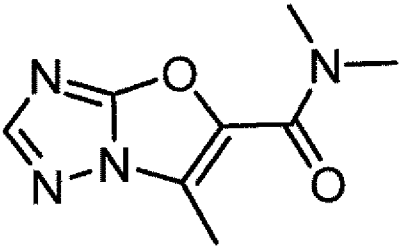
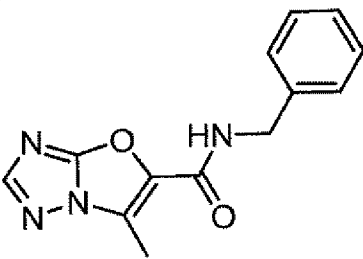
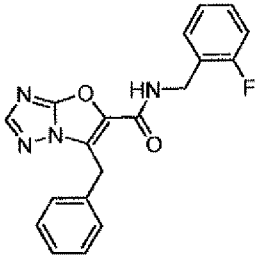
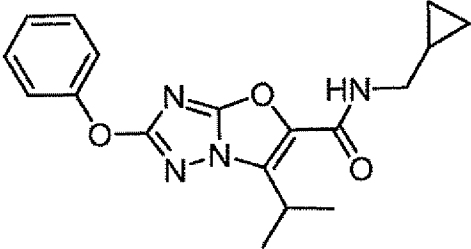
[0238]

[表53]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-112	0.74	235.3
	I-113	1.28	363.3
	I-114	0.98	341.3
	I-115	0.85	326.4

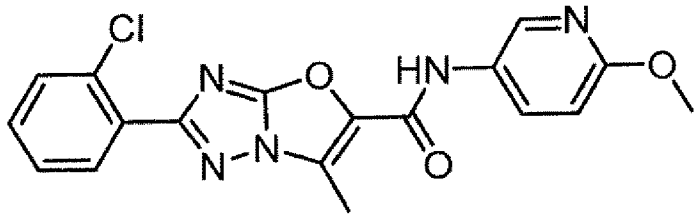
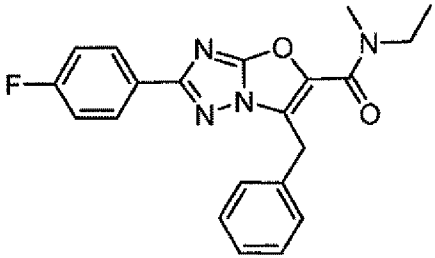
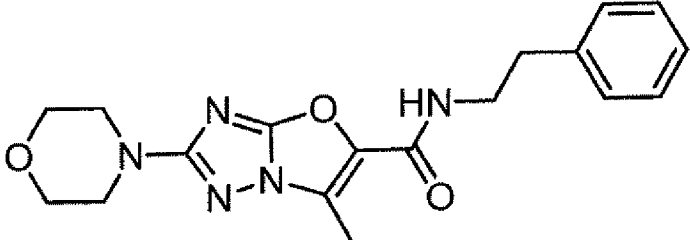
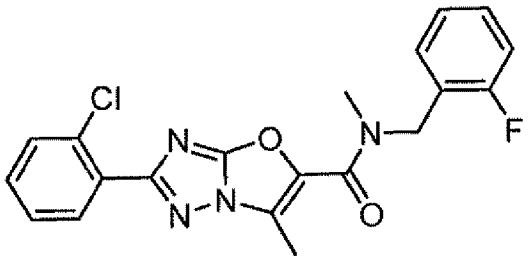
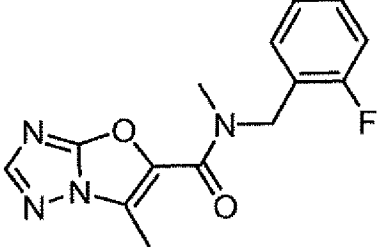
[0239]

[表54]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-116	0.83	340.4
	I-117	0.74	195.2
	I-118	0.82	257.3
	I-119	1.26	351.3
	I-120	1.41	341.3

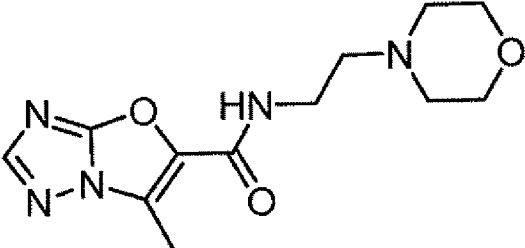
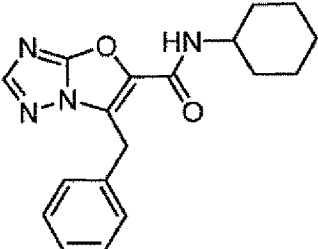
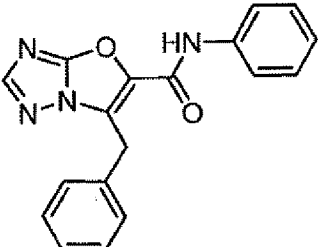
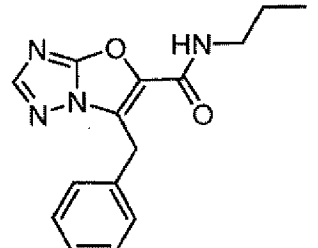
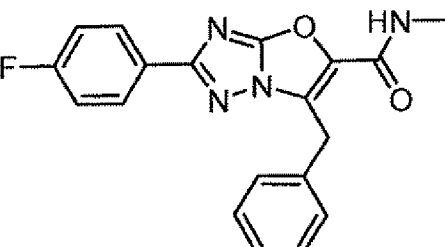
[0240]

[表55]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-121	1.25	384.2
	I-122	1.54	379.3
	I-123	1.03	356.3
	I-124	1.43	399.2
	I-125	0.92	289.3

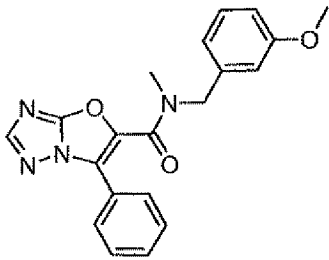
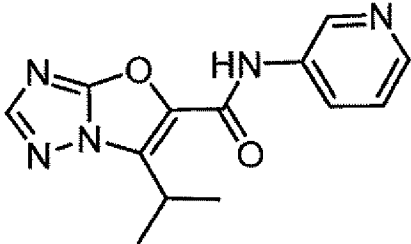
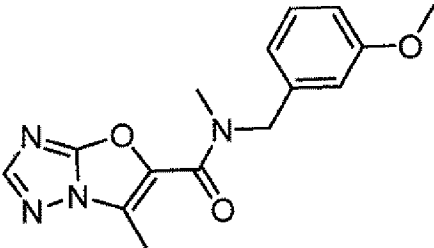
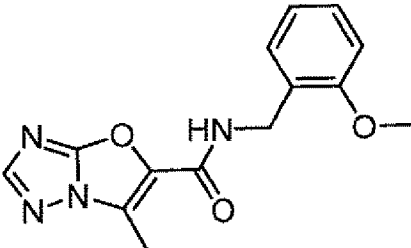
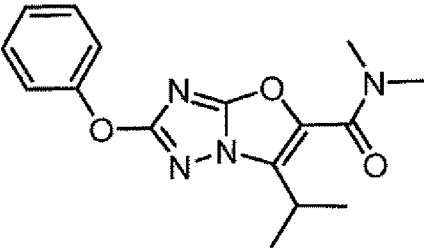
[0241]

[表56]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-126	0.82	280.4
	I-127	1.35	325.4
	I-128	1.30	319.3
	I-129	1.07	285.4
	I-130	1.37	351.2

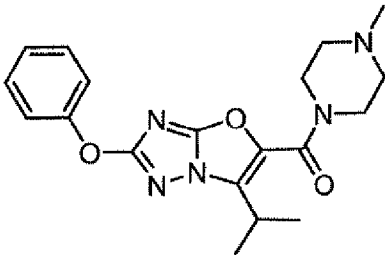
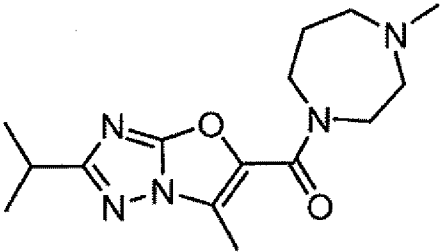
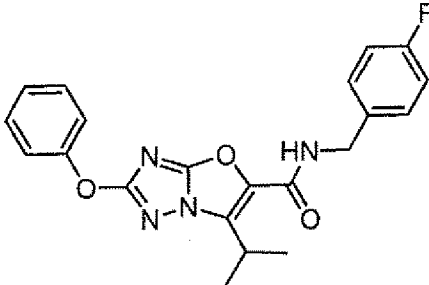
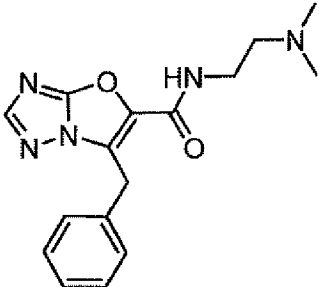
[0242]

[表57]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-131	1.23	363.3
	I-132	0.81	272.3
	I-133	0.93	301.3
	I-134	0.82	287.3
	I-135	1.23	315.3

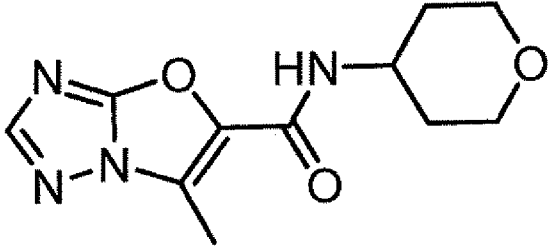
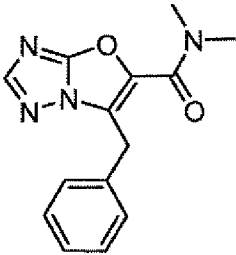
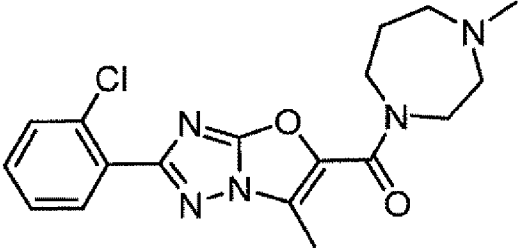
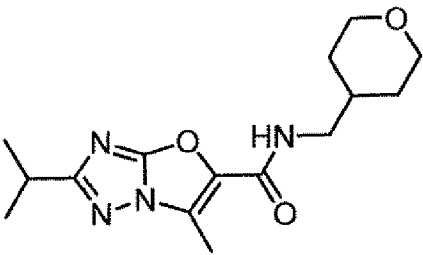
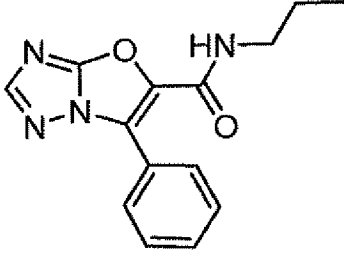
[0243]

[表58]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-136	0.87	370.3
	I-137	0.71	306.3
	I-138	1.50	395.3
	I-139	1.18	314.4

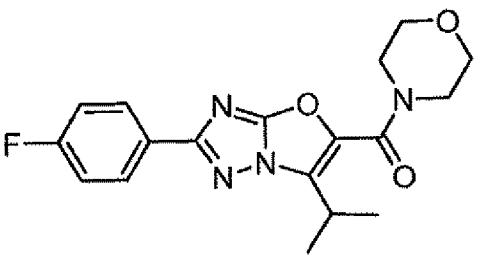
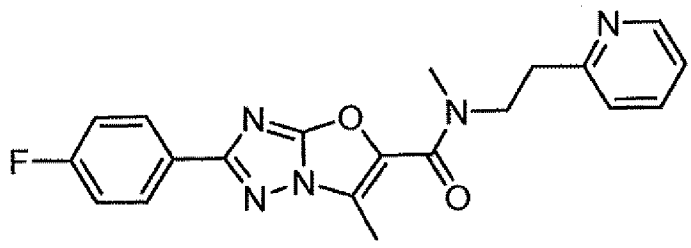
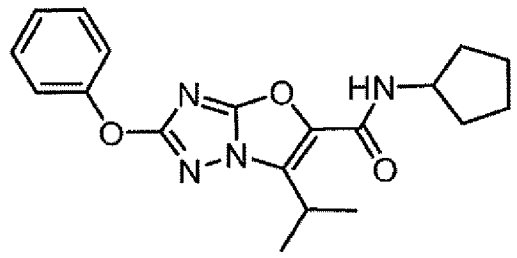
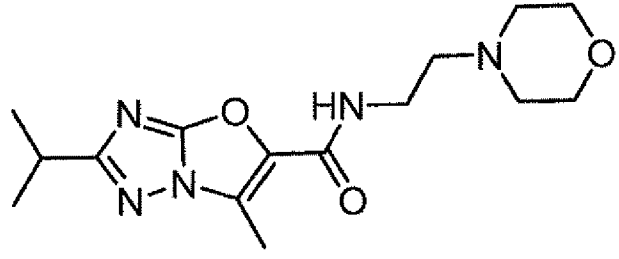
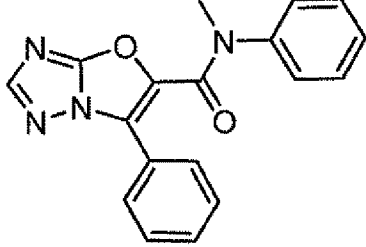
[0244]

[表59]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-140	0.85	251.3
	I-141	1.25	271.3
	I-142	0.69	374.2
	I-143	0.82	307.3
	I-144	0.99	271.3

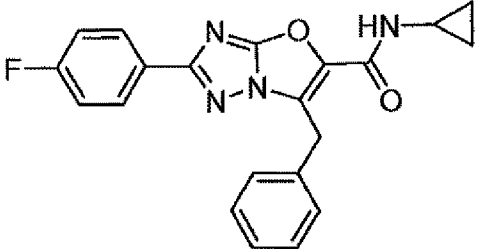
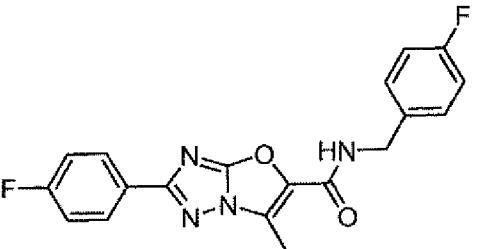
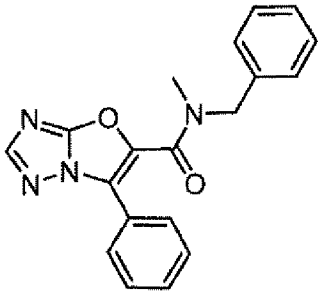
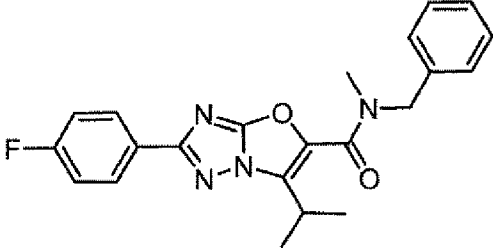
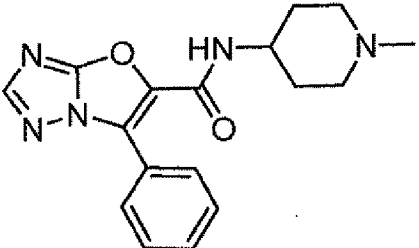
[0245]

[表60]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-145	1.35	359.3
	I-146	0.85	380.3
	I-147	1.51	355.3
	I-148	0.69	322.3
	I-149	1.16	319.3

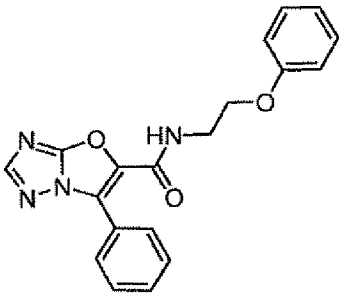
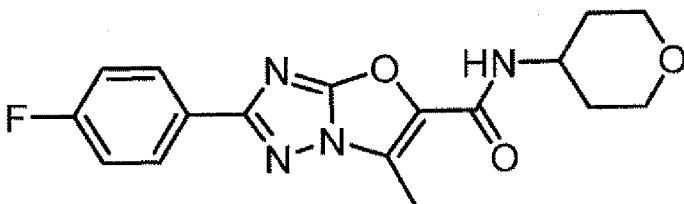
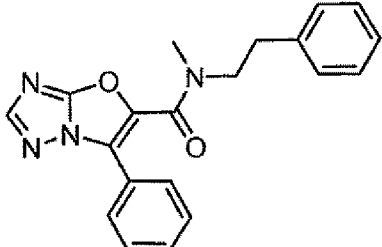
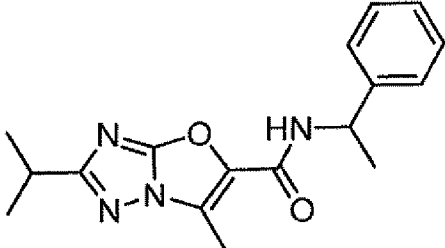
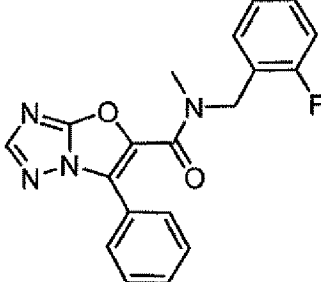
[0246]

[表61]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-150	1.47	377.2
	I-151	1.37	369.2
	I-152	1.20	333.3
	I-153	1.67	393.3
	I-154	1.11	326.4

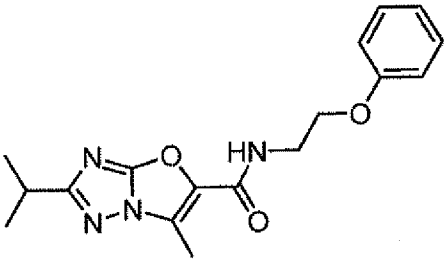
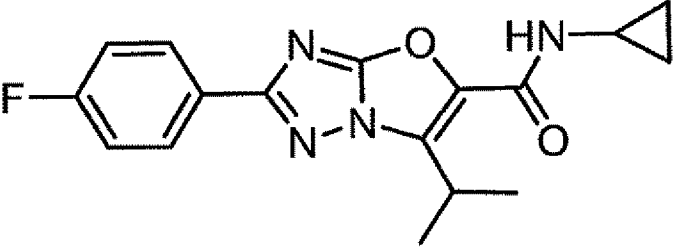
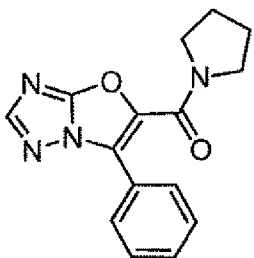
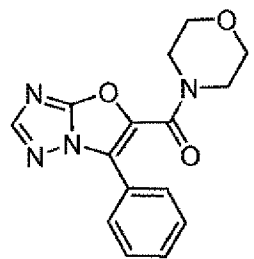
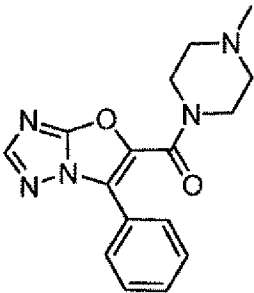
[0247]

[表62]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-155	1.23	349.3
	I-156	1.07	345.2
	I-157	1.25	347.3
	I-158	1.20	313.3
	I-159	1.24	351.3

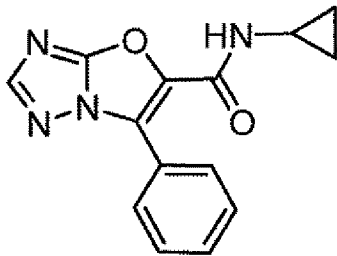
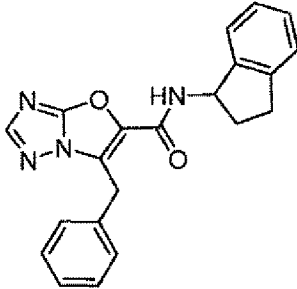
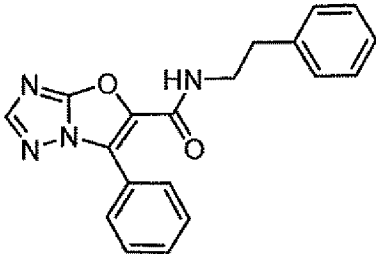
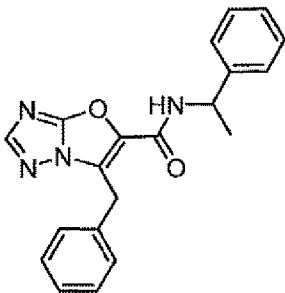
[0248]

[表63]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-160	1.18	329.3
	I-161	1.41	329.2
	I-162	0.90	283.3
	I-163	0.76	299.3
	I-164	0.75	312.4

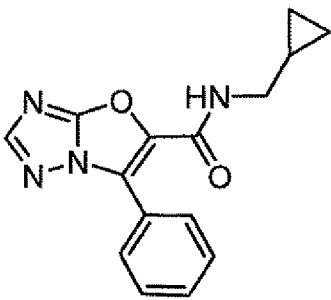
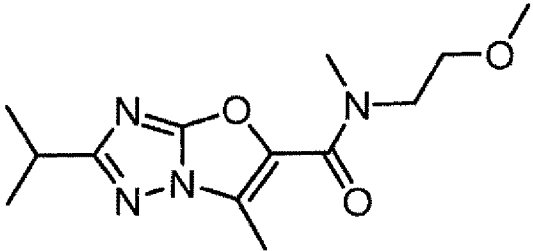
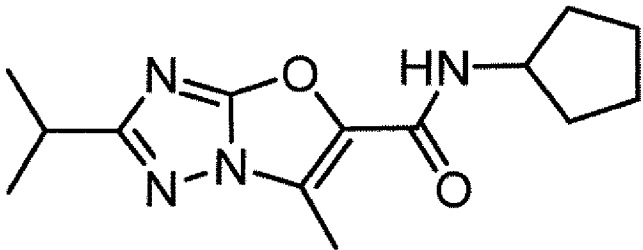
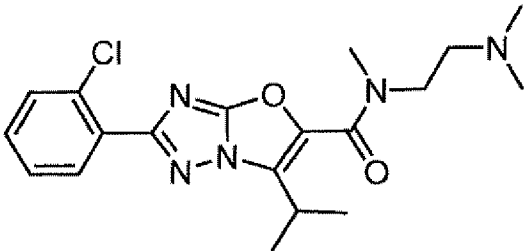
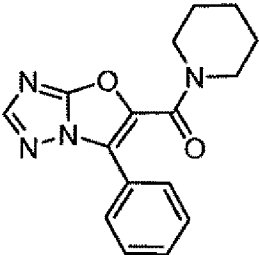
[0249]

[表64]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-165	0.85	269.3
	I-166	1.38	359.3
	I-167	1.23	333.3
	I-168	1.32	347.3

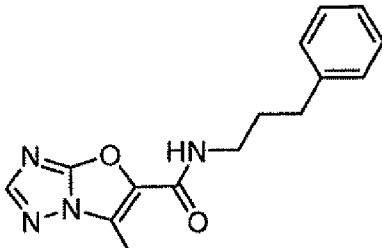
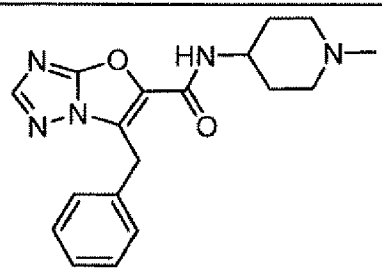
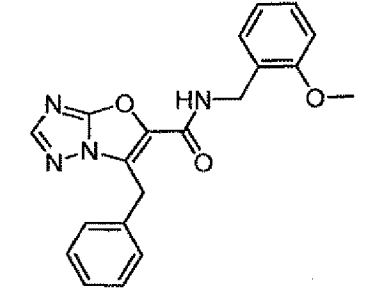
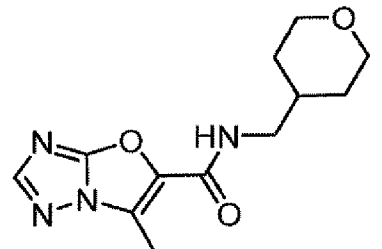
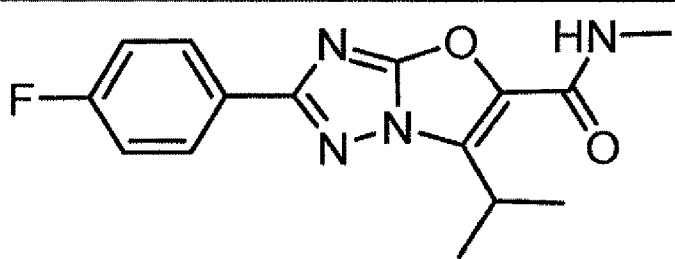
[0250]

[表65]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-169	1.03	283.3
	I-170	0.82	281.3
	I-171	1.09	277.3
	I-172	1.28	390.3
	I-173	1.08	297.3

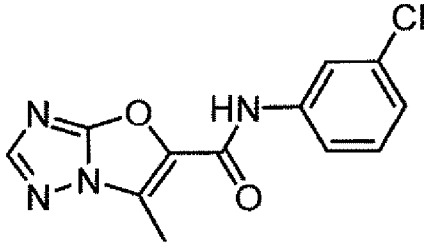
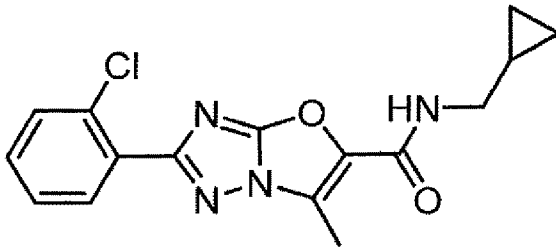
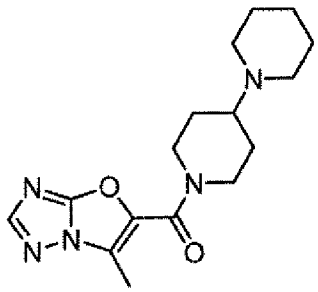
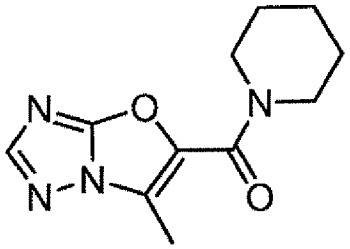
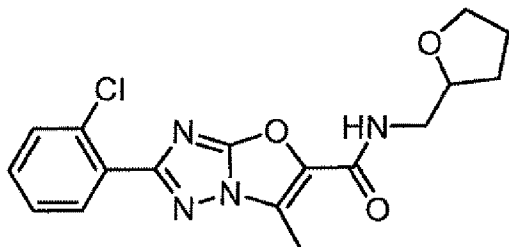
[0251]

[表66]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-174	1.04	285.4
	I-175	0.81	340.4
	I-176	1.24	363.3
	I-177	0.90	265.4
	I-178	1.30	303.3

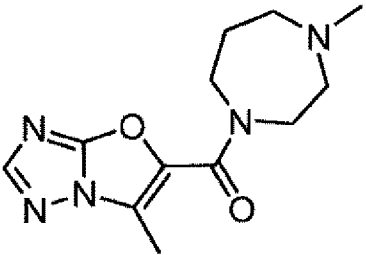
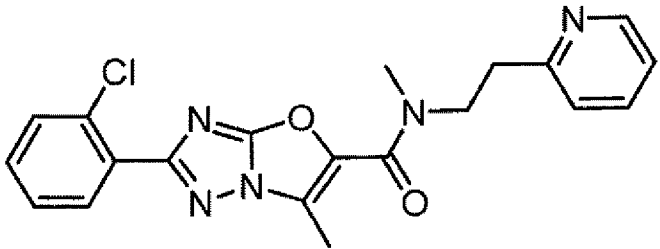
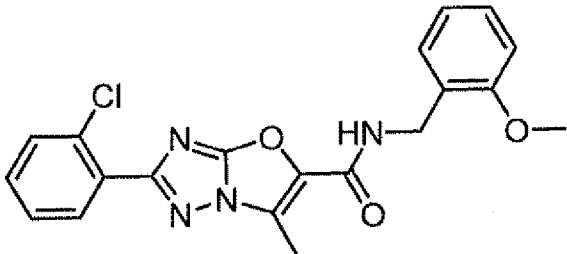
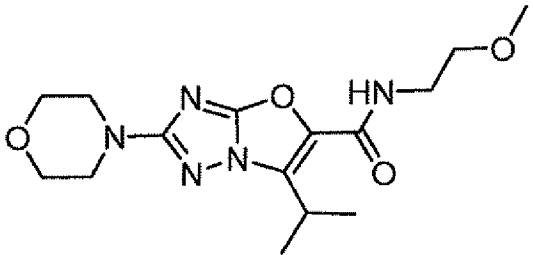
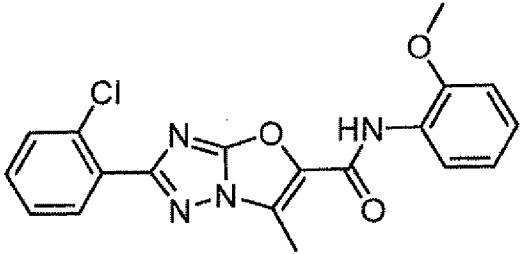
[0252]

[表67]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-179	1.09	277.3
	I-180	1.23	331.2
	I-181	0.93	318.4
	I-182	0.66	235.3
	I-183	1.11	361.2

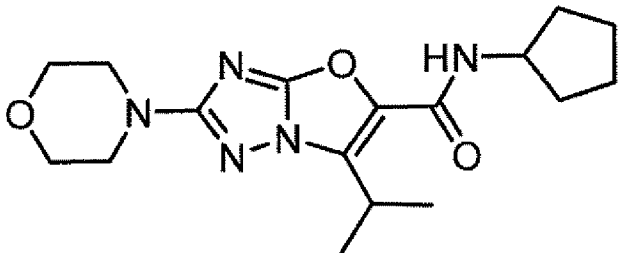
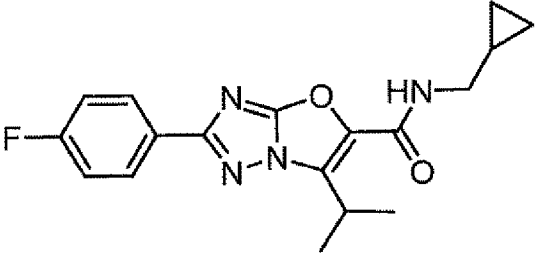
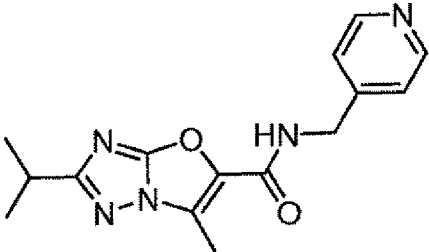
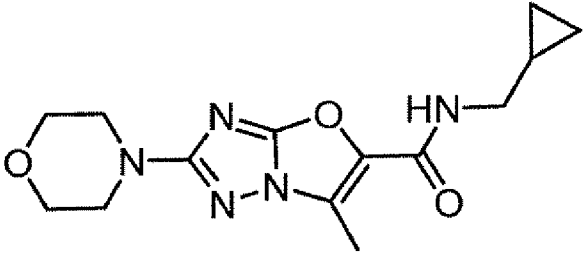
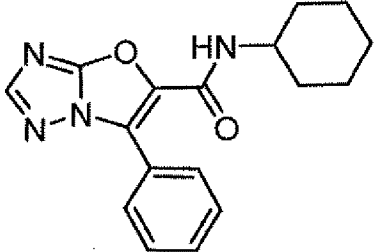
[0253]

[表68]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-184	0.81	264.3
	I-185	0.82	396.2
	I-186	1.34	397.2
	I-187	0.90	338.3
	I-188	1.51	383.2

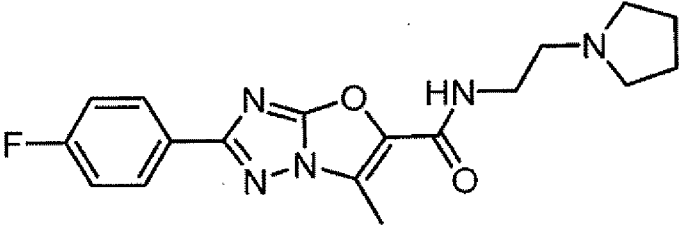
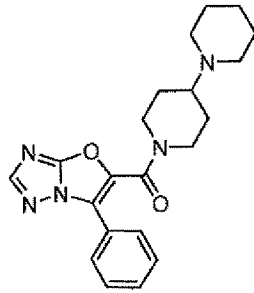
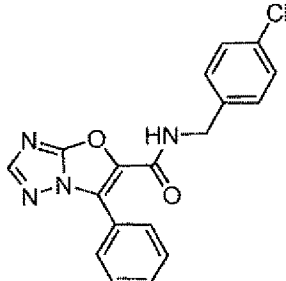
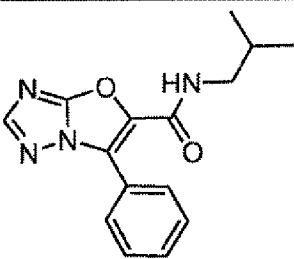
[0254]

[表69]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-189	1.25	348.3
	I-190	1.53	343.2
	I-191	0.73	300.3
	I-192	0.79	306.3
	I-193	1.28	311.3

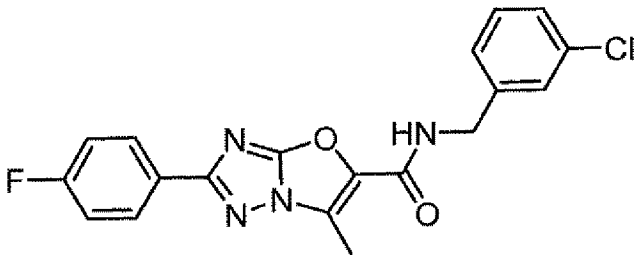
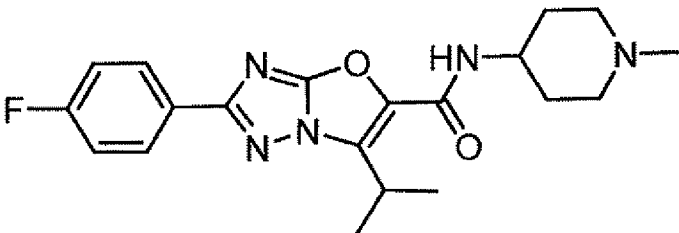
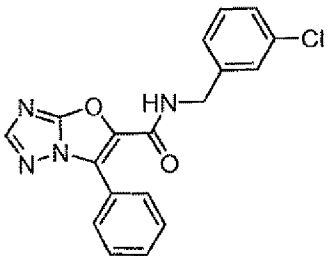
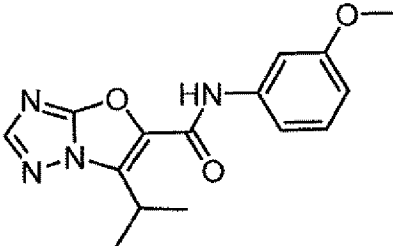
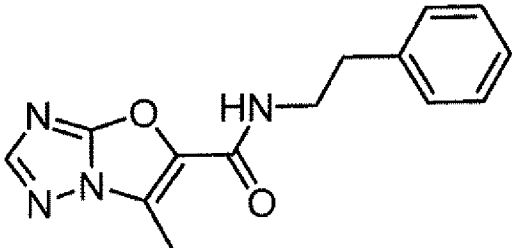
[0255]

[表70]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-194	0.74	358.3
	I-195	0.88	380.4
	I-196	1.32	353.3
	I-197	1.11	285.4

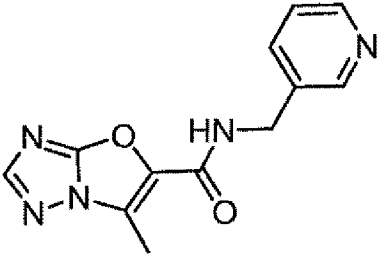
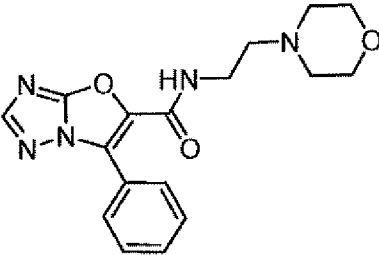
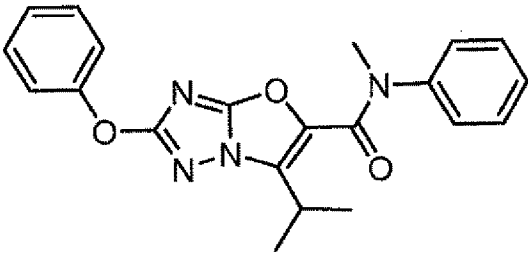
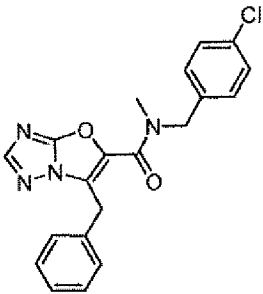
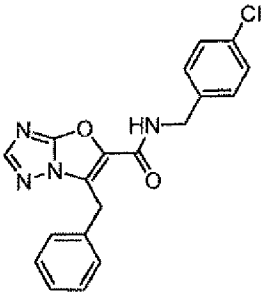
[0256]

[表71]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-198	1.46	385.2
	I-199	1.00	386.3
	I-200	1.31	353.3
	I-201	1.19	301.3
	I-202	0.90	271.3

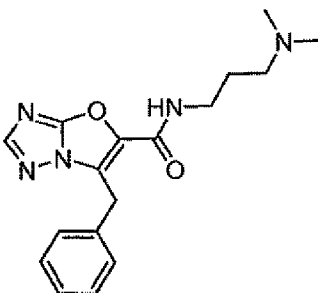
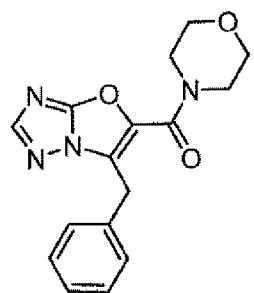
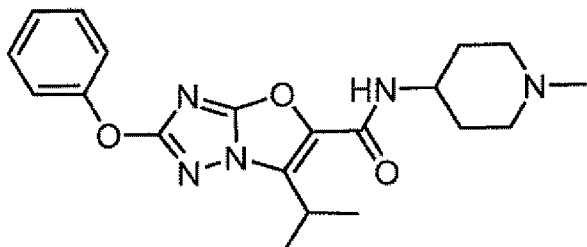
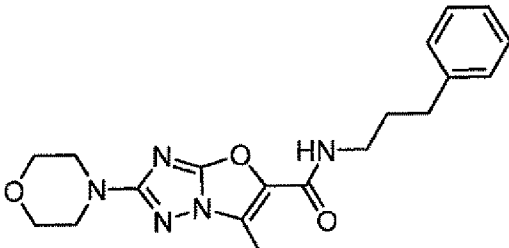
[0257]

[表72]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-203	0.86	258.3
	I-204	0.76	342.3
	I-205	1.50	377.3
	I-206	1.42	381.3
	I-207	1.36	367.3

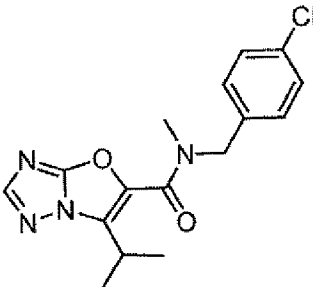
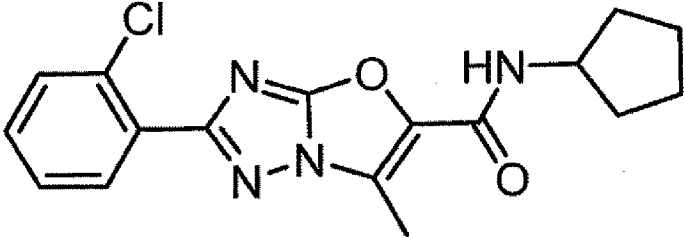
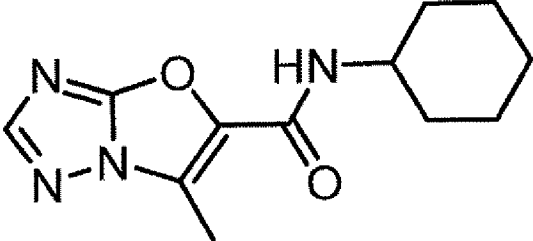
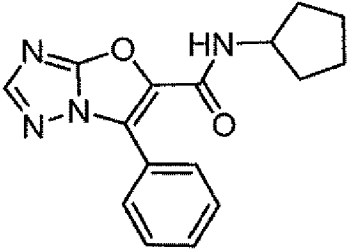
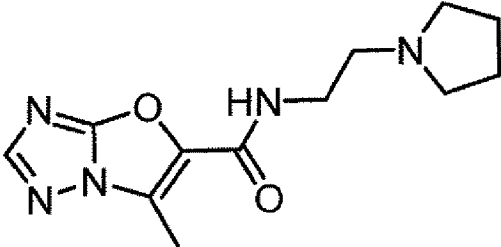
[0258]

[表73]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-208	1.10	328.4
	I-209	0.90	313.3
	I-210	0.91	384.3
	I-211	1.13	370.3

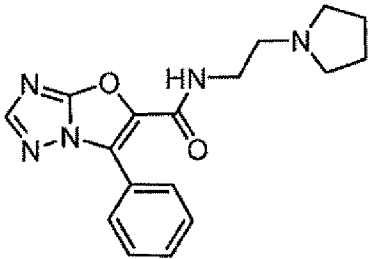
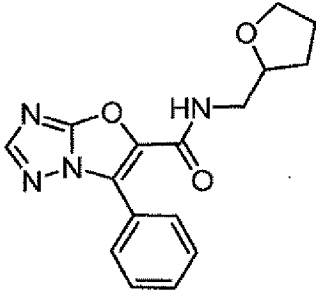
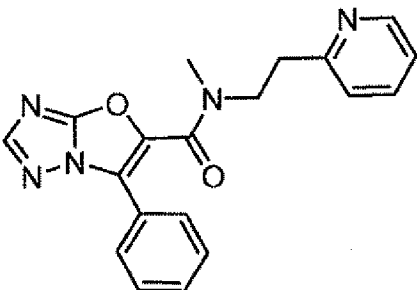
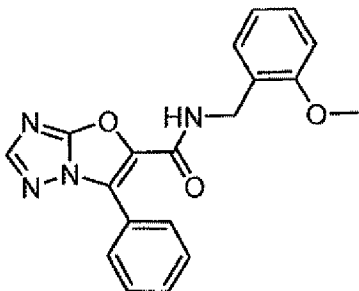
[0259]

[表74]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-212	1.31	333.3
	I-213	1.35	345.2
	I-214	0.91	249.3
	I-215	1.15	297.3
	I-216	0.79	264.4

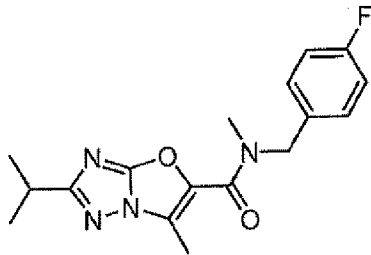
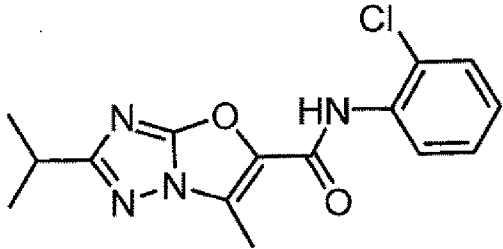
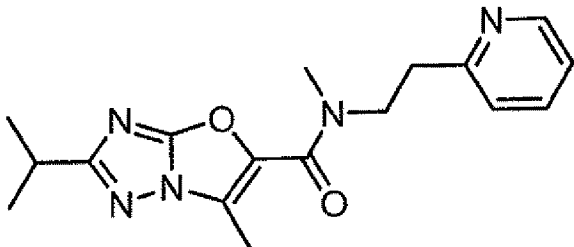
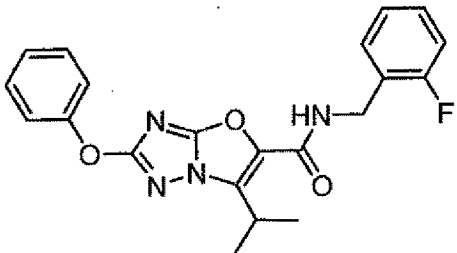
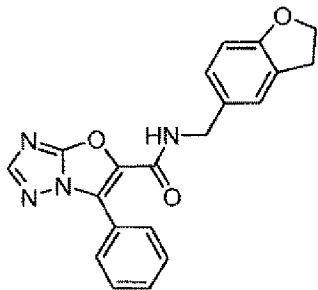
[0260]

[表75]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-217	0.72	326.4
	I-218	0.91	313.3
	I-219	1.27	348.3
	I-220	1.19	349.3

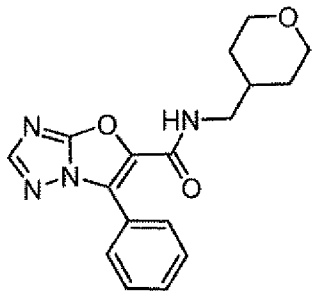
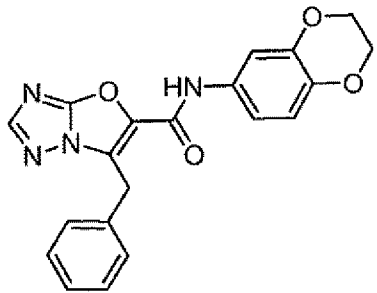
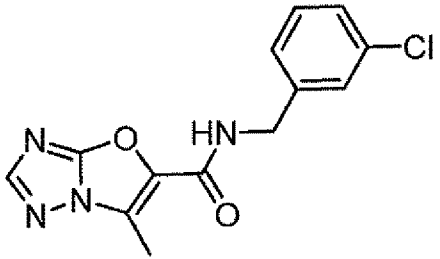
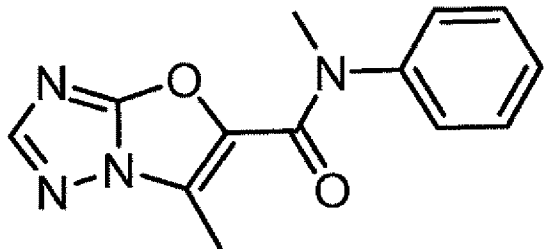
[0261]

[表76]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-221	1.24	331.3
	I-222	1.32	319.2
	I-223	1.23	328.3
	I-224	1.50	395.3
	I-225	1.17	361.3

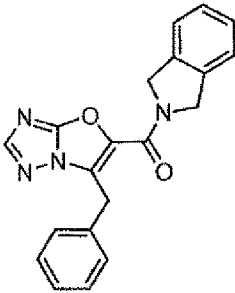
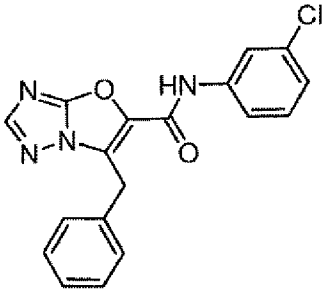
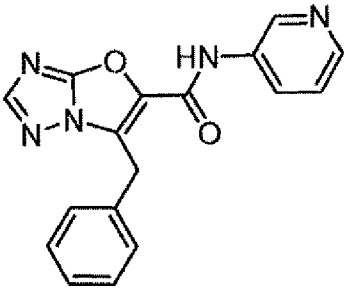
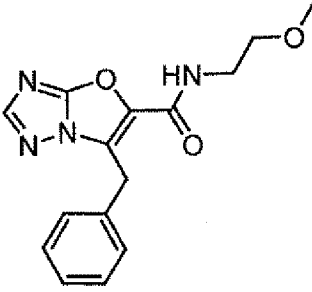
[0262]

[表77]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-226	0.90	327.3
	I-227	1.24	377.3
	I-228	1.00	291.3
	I-229	0.84	257.3

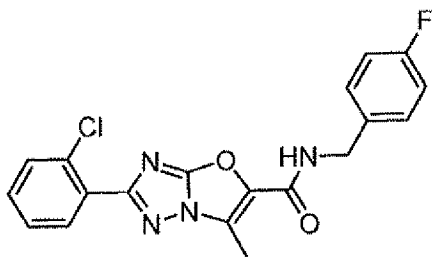
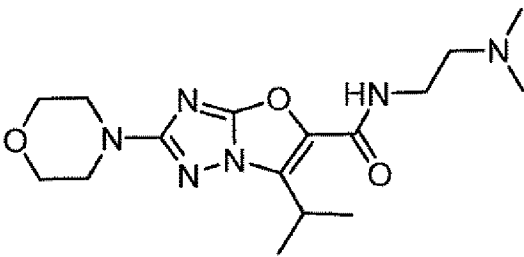
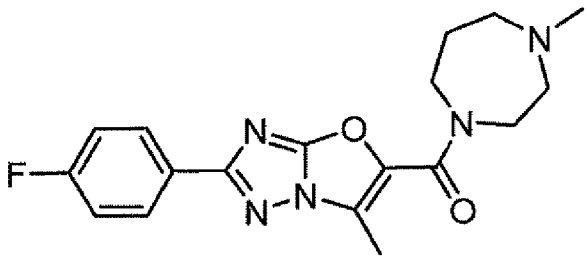
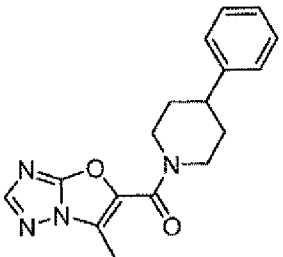
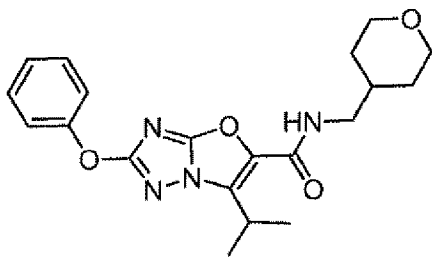
[0263]

[表78]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-230	1.31	345.3
	I-231	1.46	353.3
	I-232	0.79	320.3
	I-233	0.90	301.3

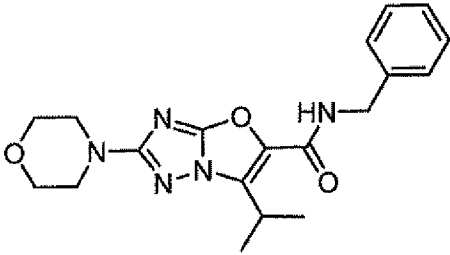
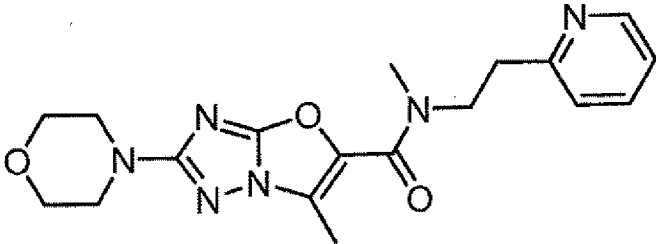
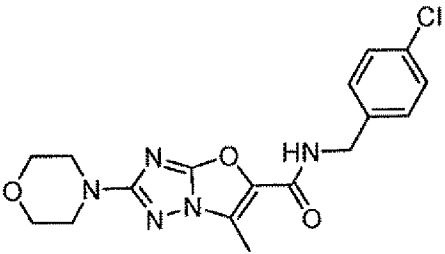
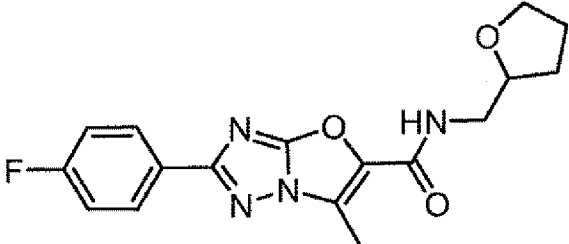
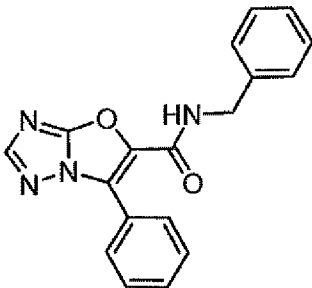
[0264]

[表79]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-234	1.36	385.2
	I-235	0.80	351.3
	I-236	0.71	358.3
	I-237	1.11	311.3
	I-238	1.28	385.3

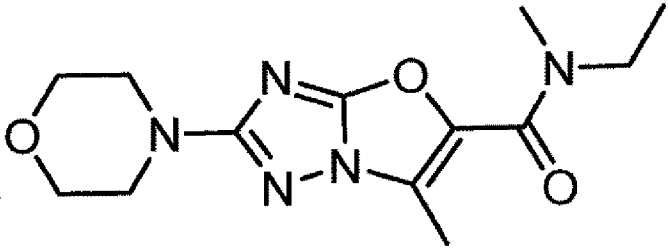
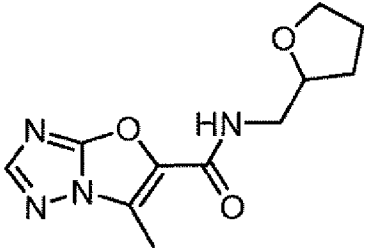
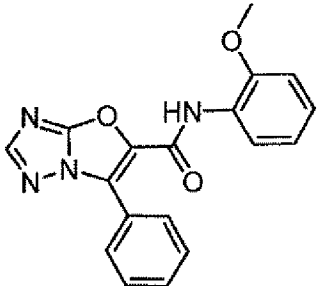
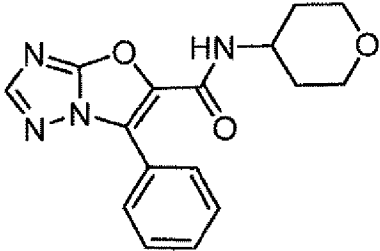
[0265]

[表80]

化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-239	1.26	370.3
	I-240	0.69	371.3
	I-241	1.10	376.2
	I-242	1.12	345.2
	I-243	1.19	319.3

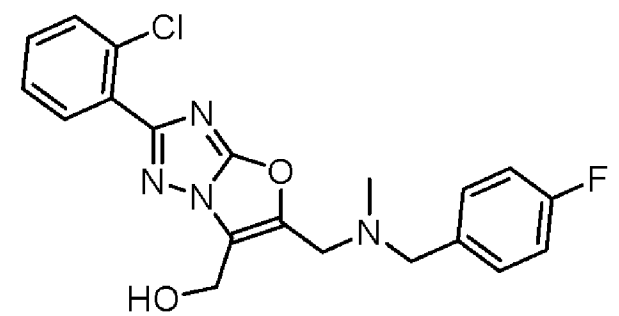
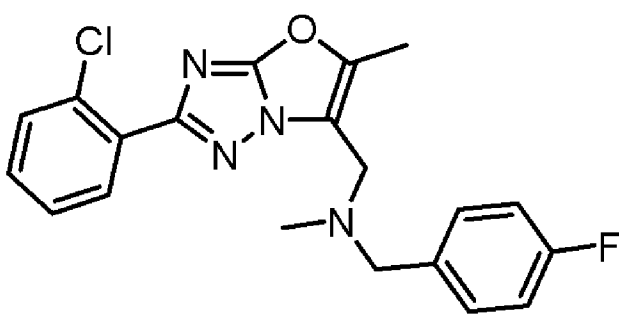
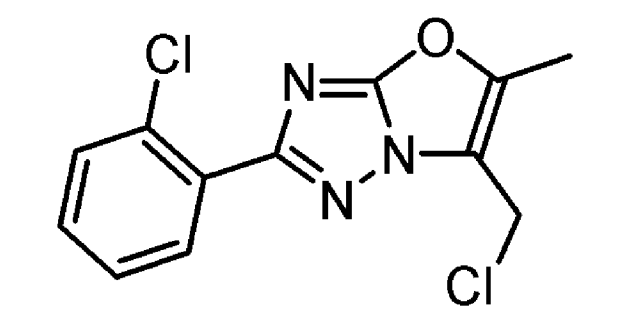
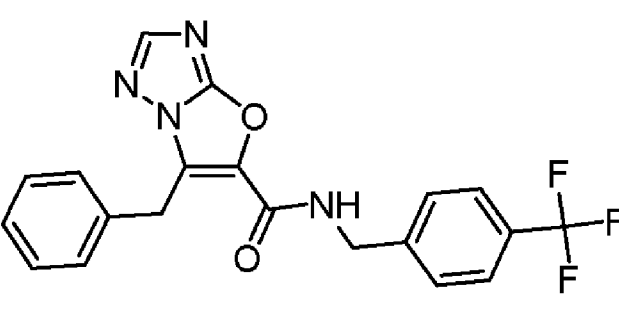
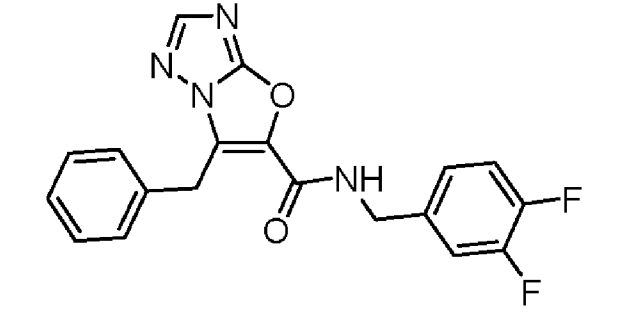
[0266]

[表81]

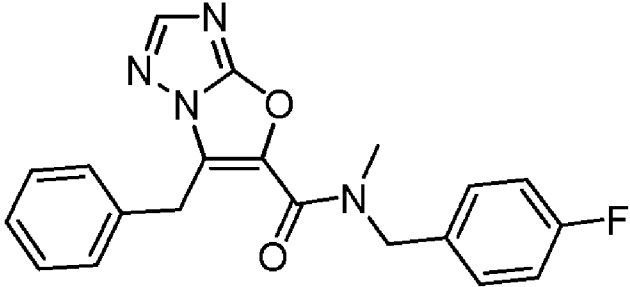
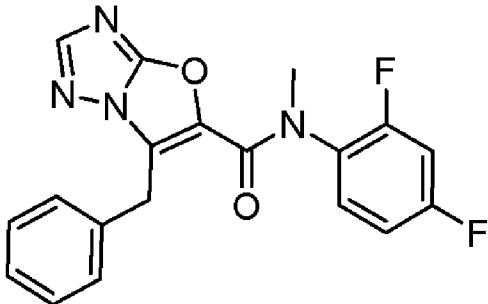
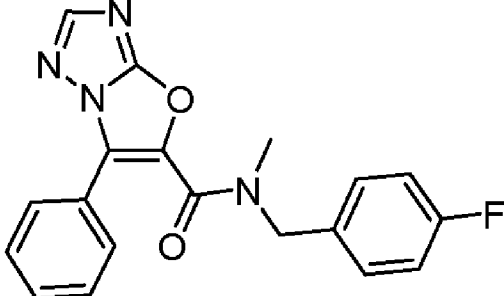
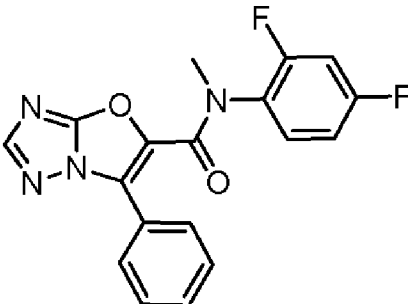
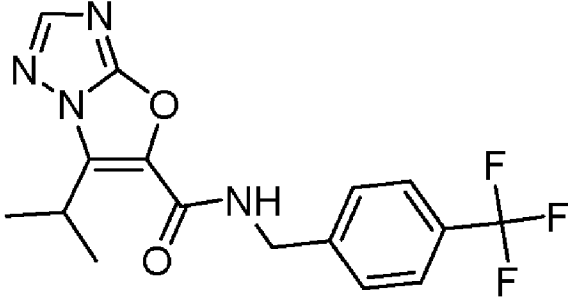
化学構造	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-244	0.70	294.3
	I-245	0.90	251.3
	I-246	1.31	335.3
	I-247	0.84	313.3

[0267]

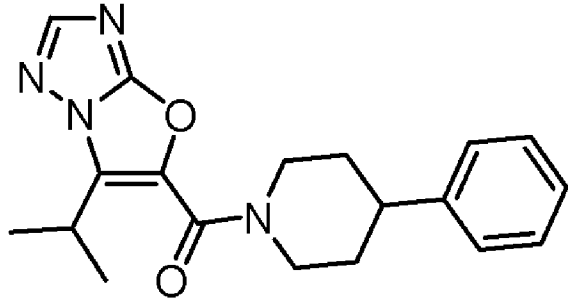
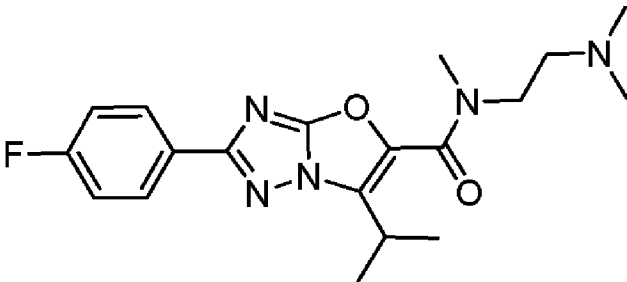
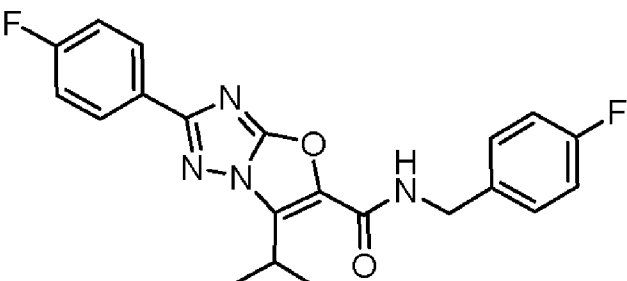
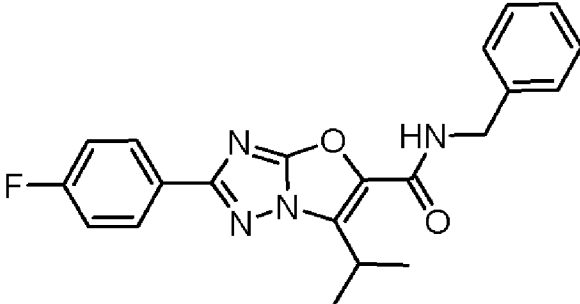
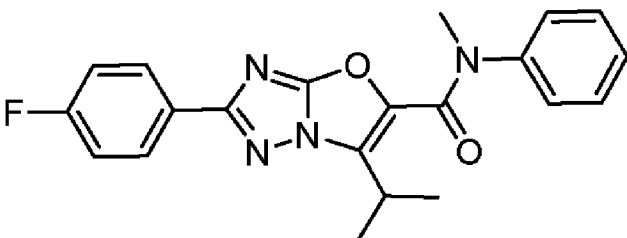
[表82]

化学構造式	化合物 番号	保持時間 (分)	[M+H]
	I-248	1.23	401.2
	I-249	1.48	385.2
	I-250	1.96	282.1
	I-251	1.4	401.2
	I-252	1.29	369.2

[0268] [表83]

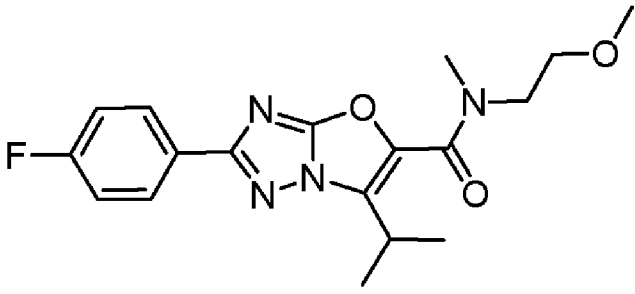
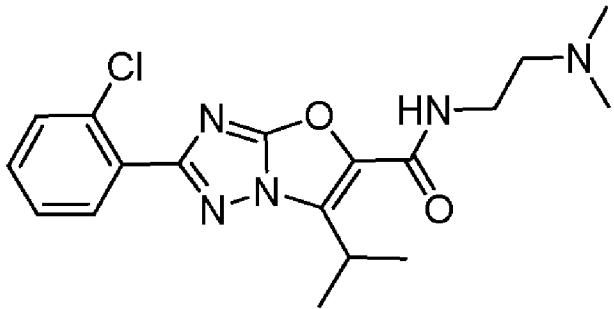
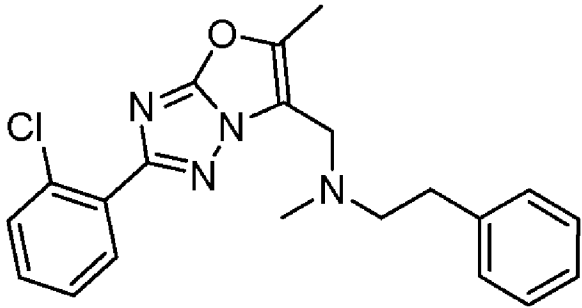
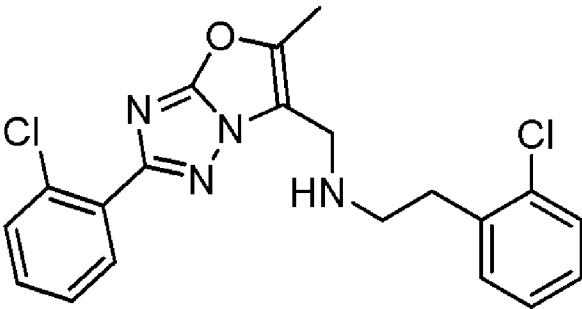
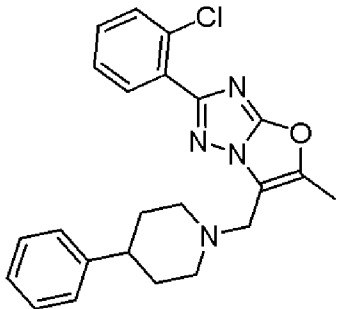
	I-253	1.31	365.2
	I-254	1.31	369.2
	I-255	1.23	351.2
	I-256	1.21	355.2
	I-257	1.31	353.2

[0269] [表84]

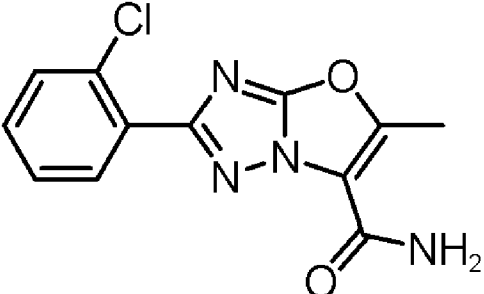
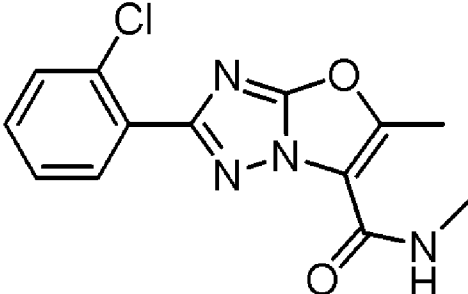
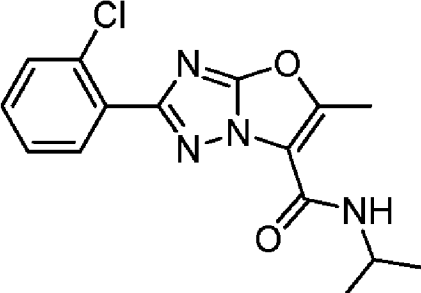
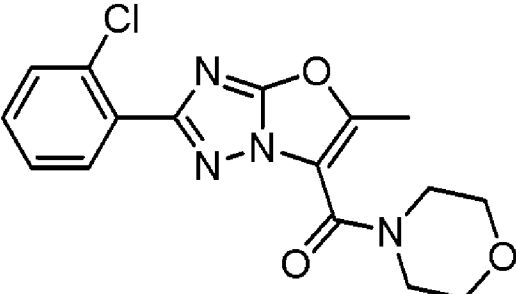
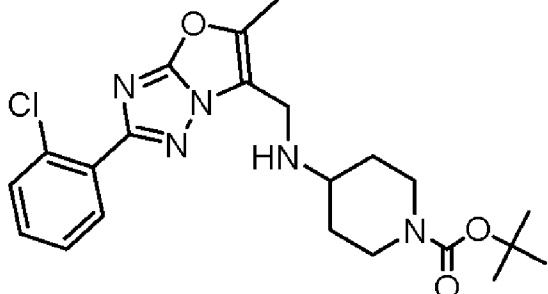
	I-258	1.32	339.2
	I-259	1.33	374.3
	I-260	1.6	397.2
	I-261	1.59	379.2
	I-262	1.62	379.2

[0270]

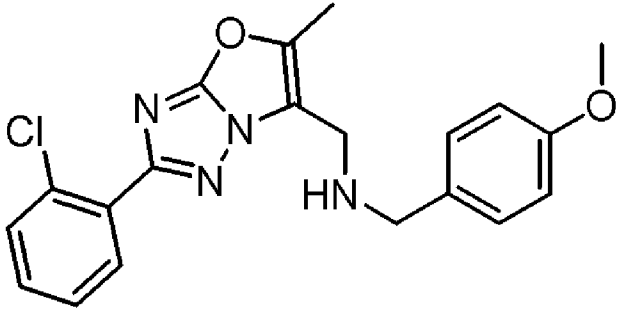
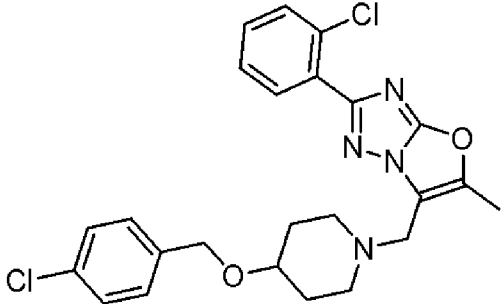
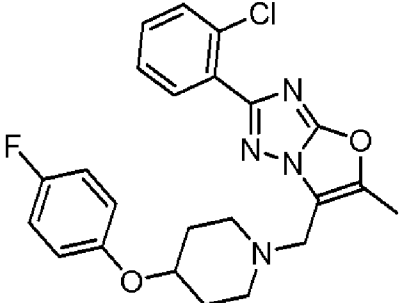
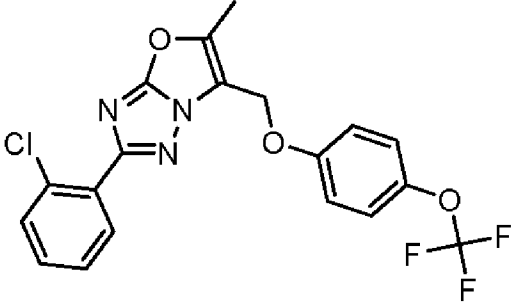
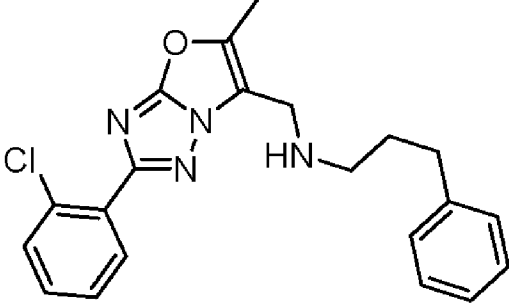
[表85]

	I-263	1.4	361.2
	I-264	1.23	376.2
	I-265	1.37	381.2
	I-266	1.41	401.1
	I-267	1.44	407.2

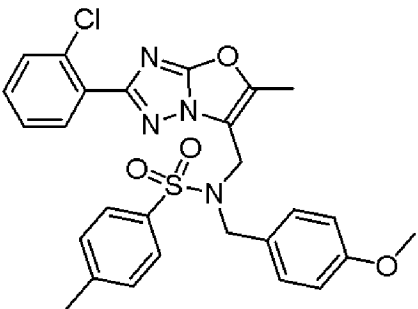
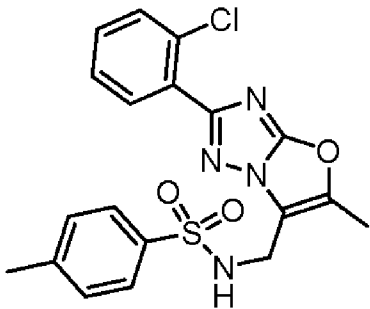
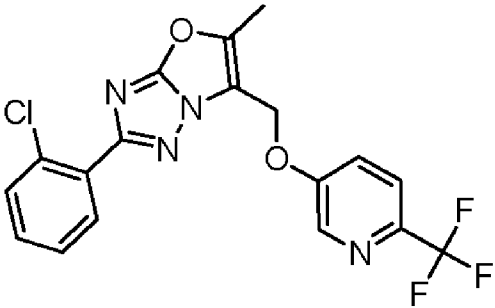
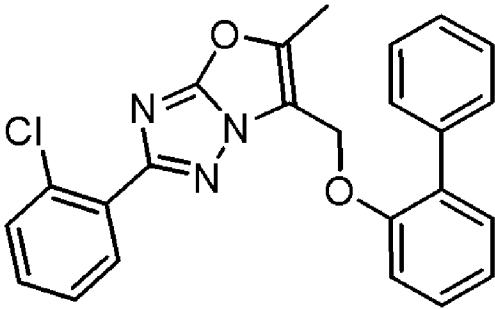
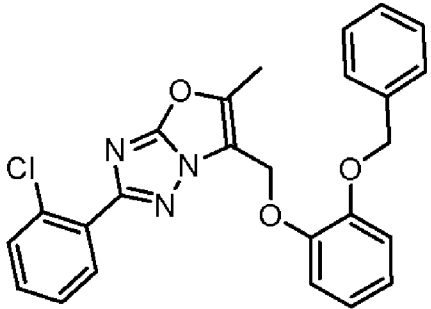
[0271] [表86]

	I-268	1.66	277.1
	I-269	1.85	291.1
	I-270	2.36	319.1
	I-271	1.69	347.1
	I-272	1.38	446.2

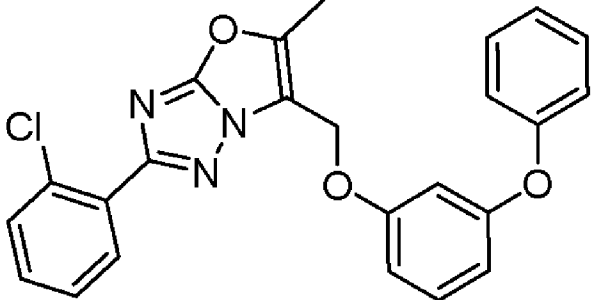
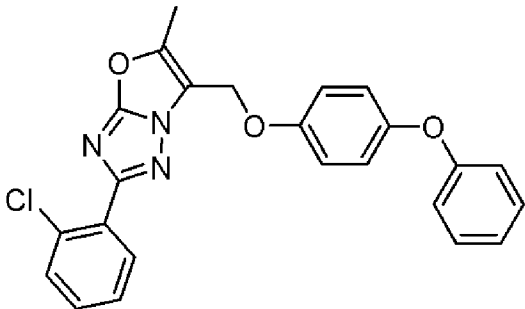
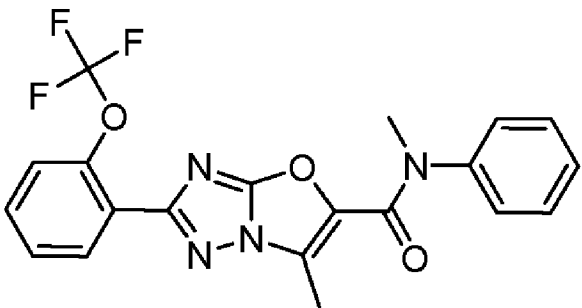
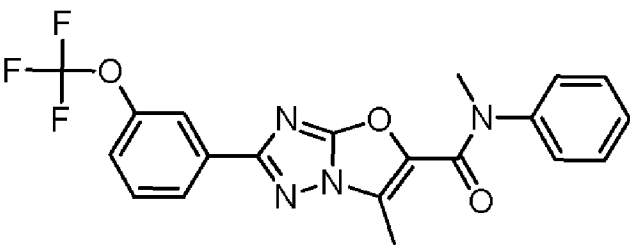
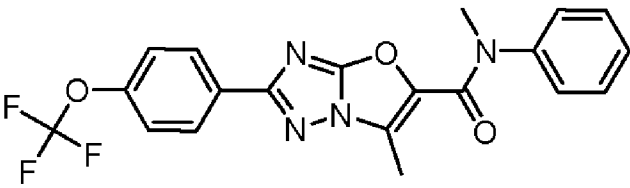
[0272] [表87]

	I-273	1.26	383.2
	I-274	1.58	471.2
	I-275	1.48	441.2
	I-276	2.61	424.1
	I-277	1.38	381.2

[0273] [表88]

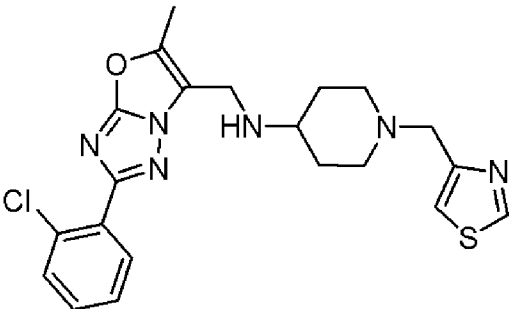
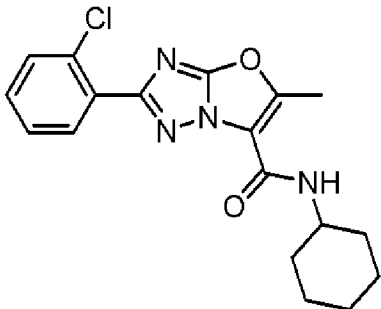
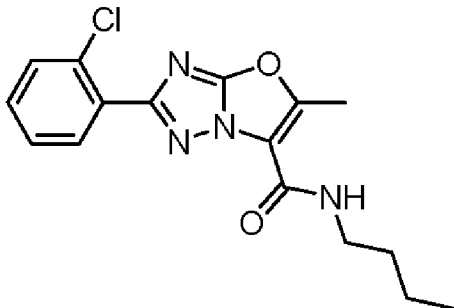
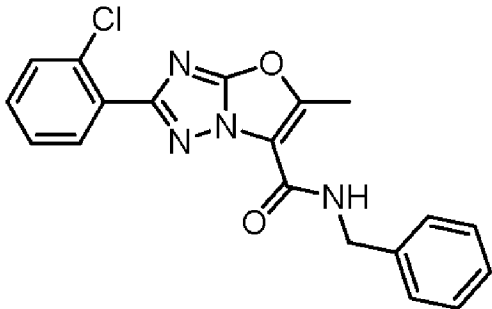
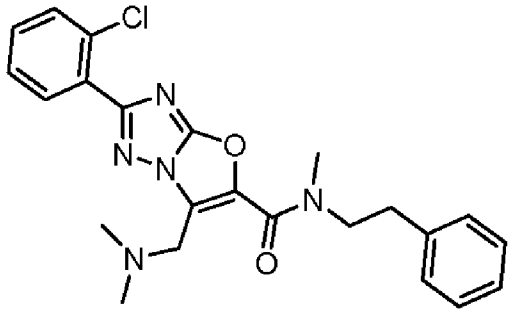
	I-278	2.66	537.2
	I-279	2	417.1
	I-280	2.27	409.1
	I-281	2.66	416.1
	I-282	2.62	446.2

[0274] [表89]

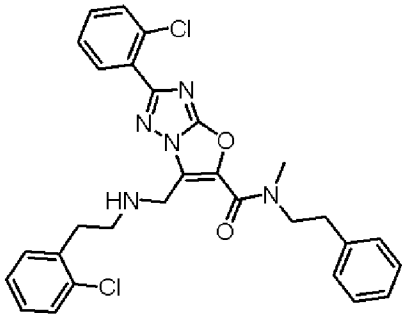
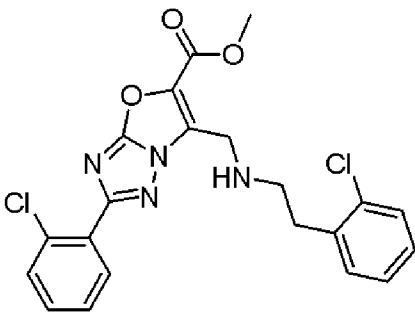
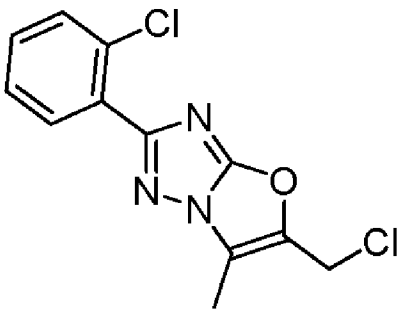
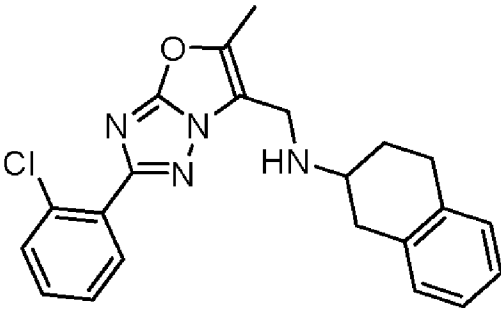
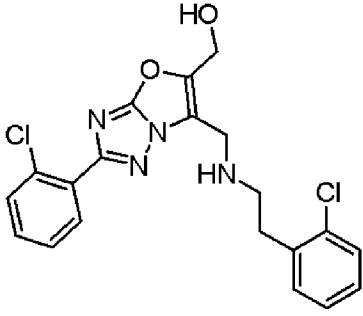
	I-283	2.7	432.1
	I-284	2.69	432.1
	I-285	2.38	417.1
	I-286	2.54	417.2
	I-287	2.53	417.2

[0275]

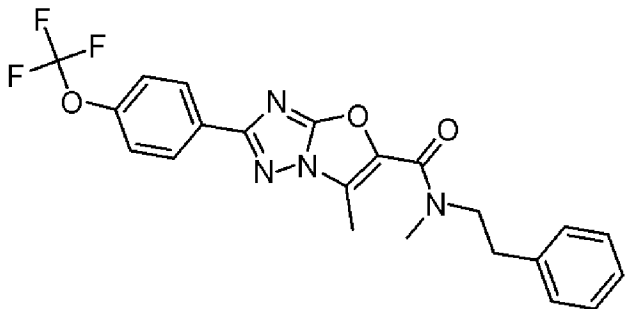
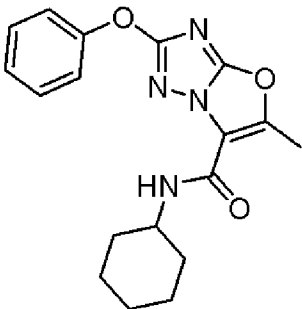
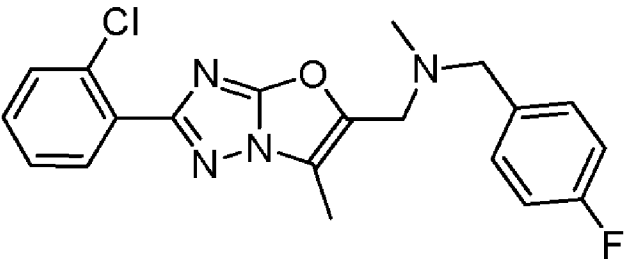
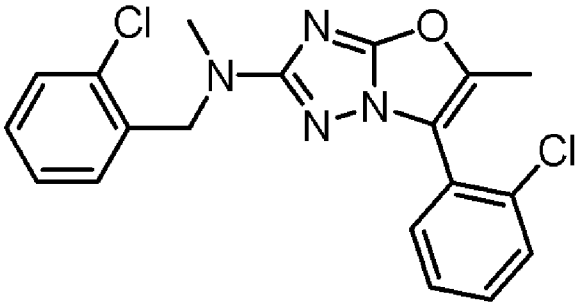
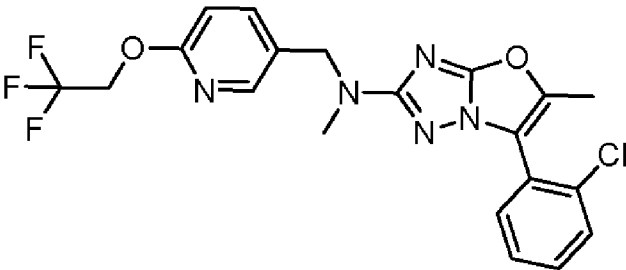
[表90]

	I-288	0.84	443.2
	I-289	2.74	359
	I-290	2.48	333
	I-291	2.44	367
	I-292	1.36	438.2

[0276] [表91]

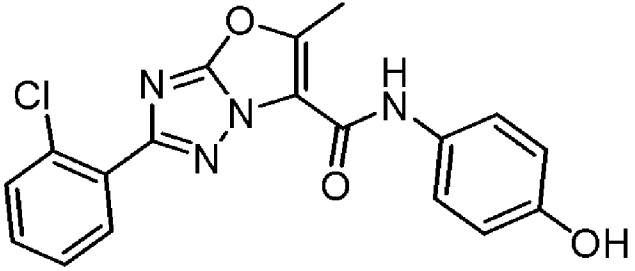
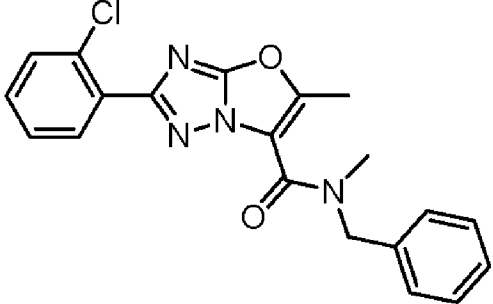
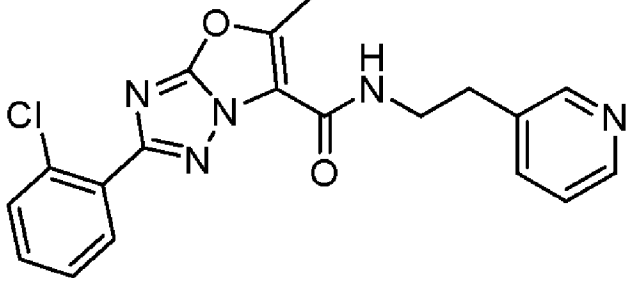
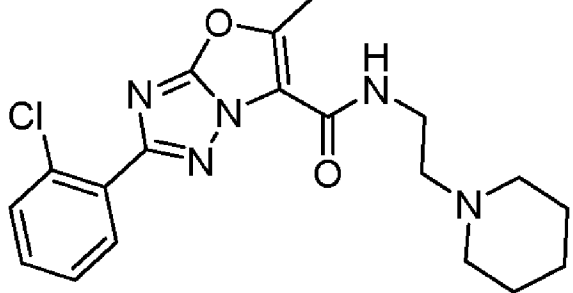
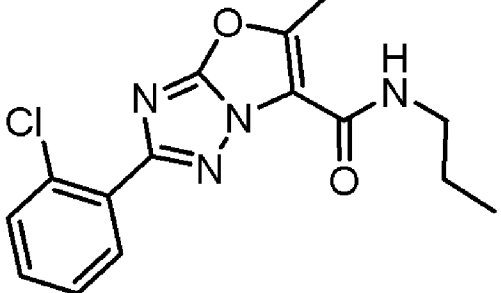
	I-293	1.76	548.2
	I-294	1.59	445.1
	I-295	2	282.1
	I-296	1.35	393.2
	I-297	1.28	417.1

[0277] [表92]

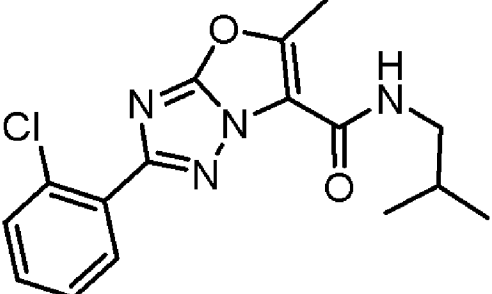
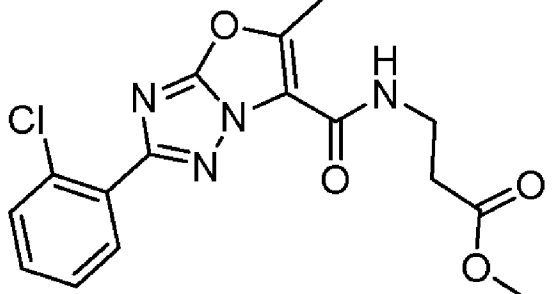
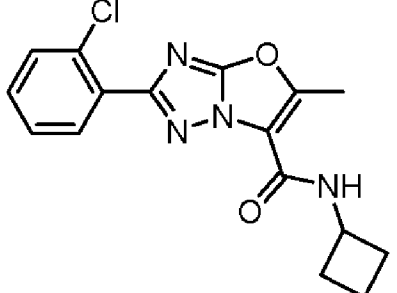
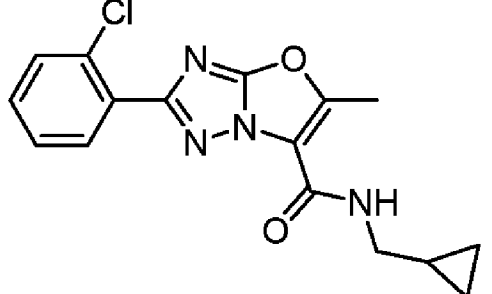
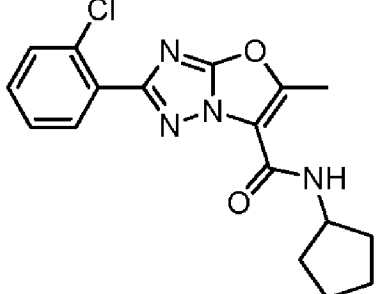
	I-298	2.62	445.2
	I-299	2.46	341.2
	I-300	1.32	395.2
	I-301	2.21	387.0
	I-302	2.15	452.0

[0278]

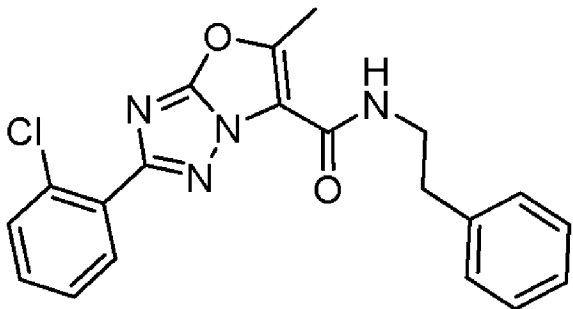
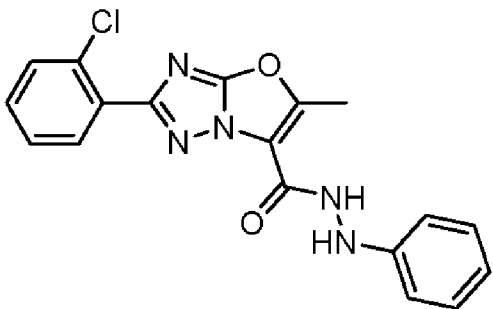
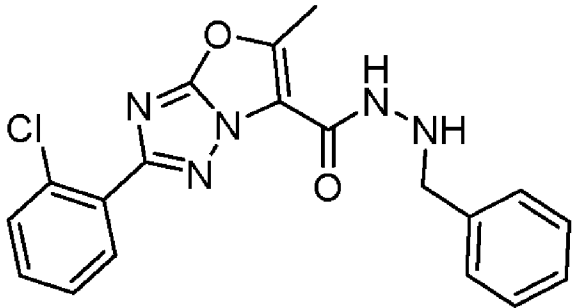
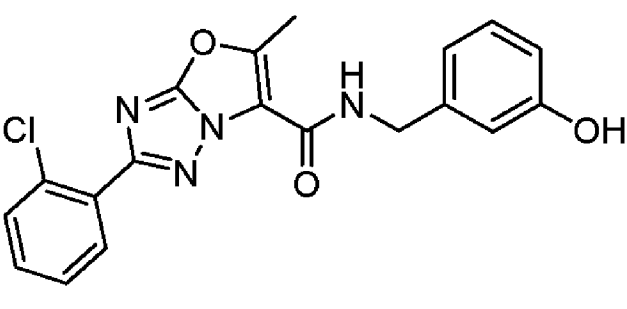
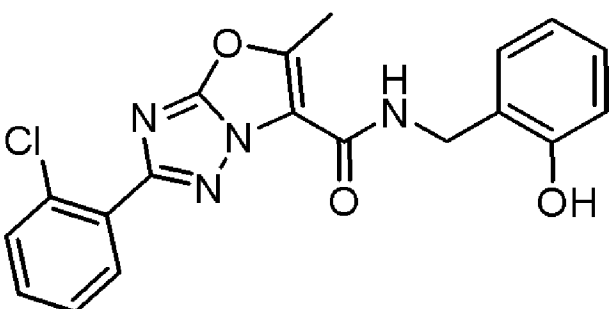
[表93]

	I-303	2.15	369
	I-304	2.31	381
	I-305	1.33	382
	I-306	1.31	388
	I-307	2.33	319

[表94]

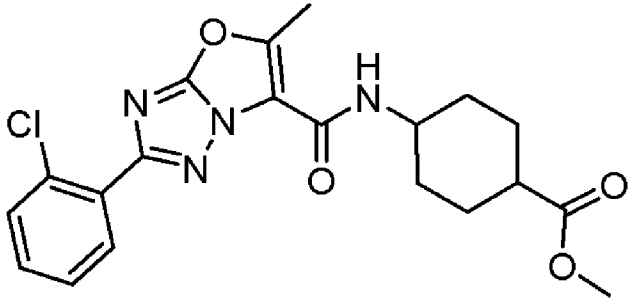
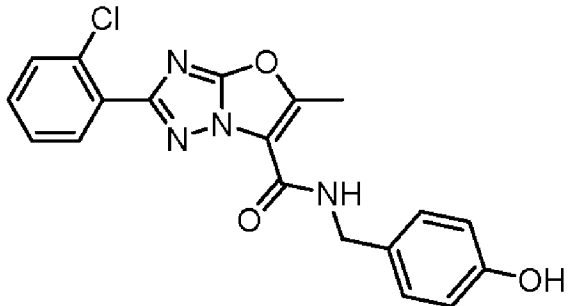
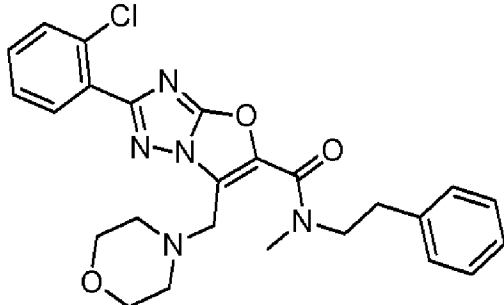
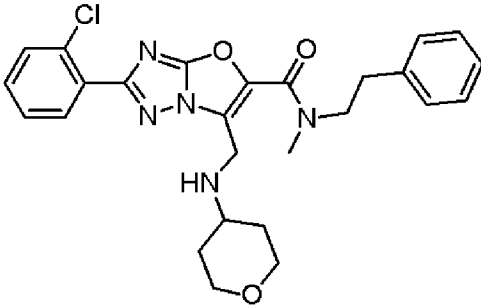
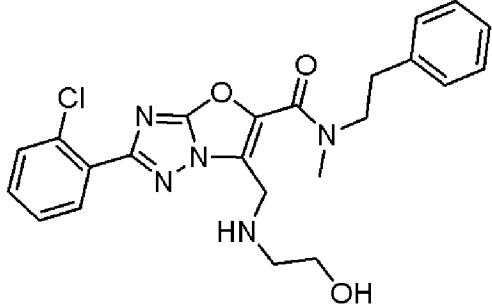
	I-308	2.54	333
	I-309	2.01	363
	I-310	2.45	331
	I-311	2.38	331
	I-312	2.63	345

[0280] [表95]

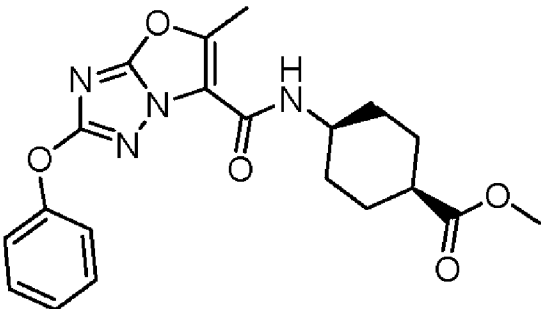
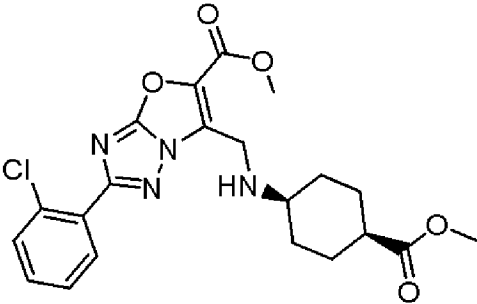
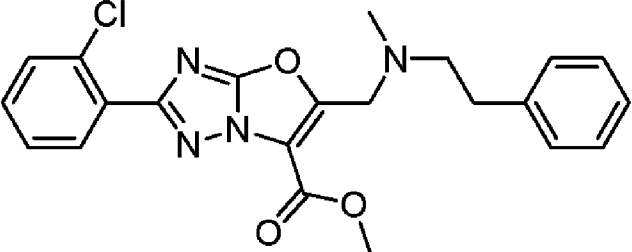
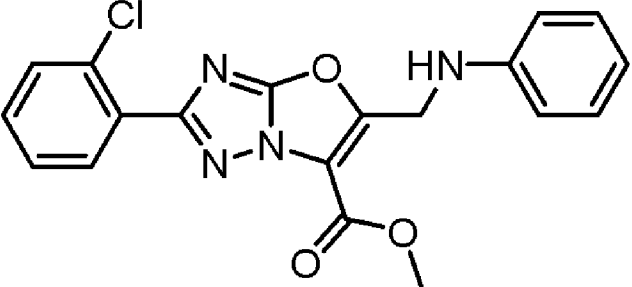
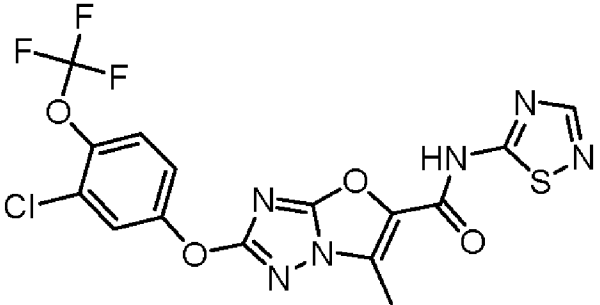
	I-313	2.58	381
	I-314	2.28	368
	I-315	2.16	382
	I-316	2.08	383
	I-317	2.21	383

[0281]

[表96]

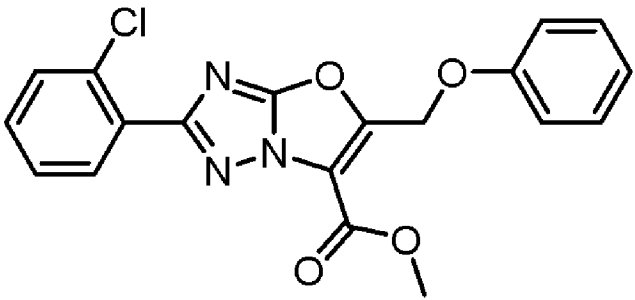
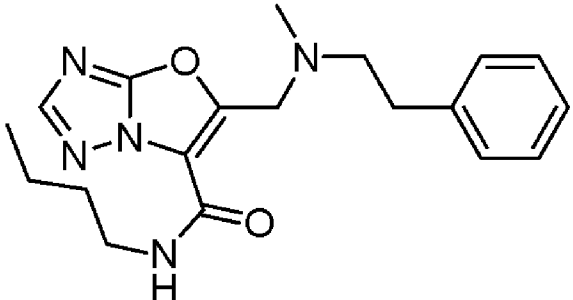
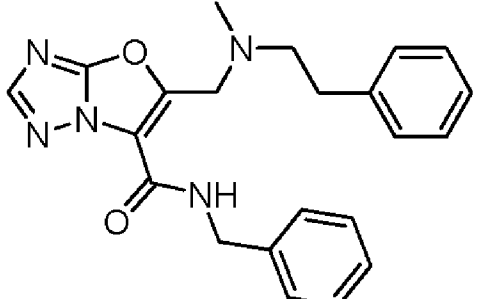
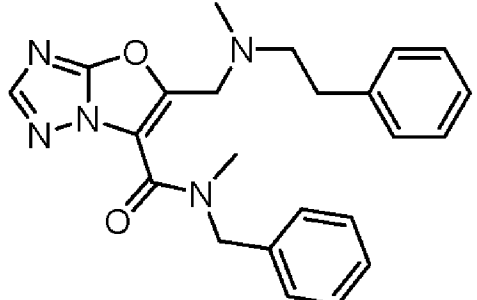
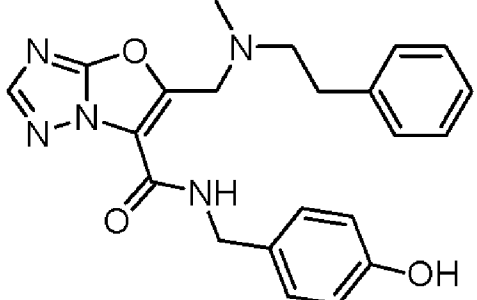
	I-318	2.40	417
	I-319	2.04	383
	I-320	1.78	480.2
	I-321	1.44	494.2
	I-322	1.33	454.2

[0283] [表98]

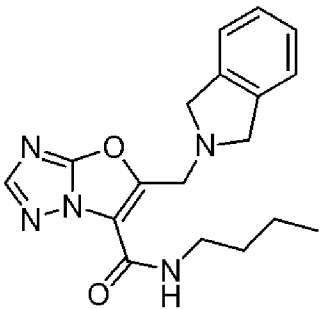
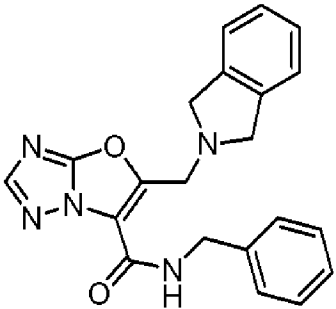
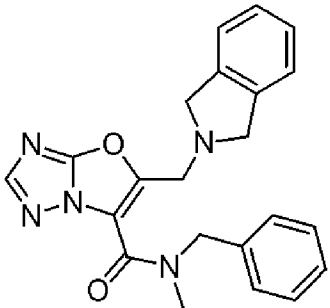
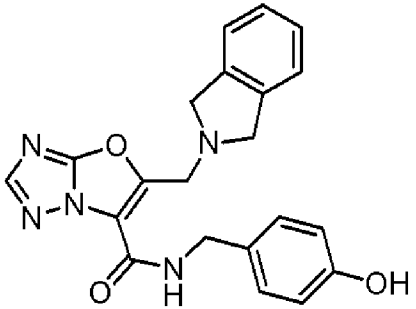
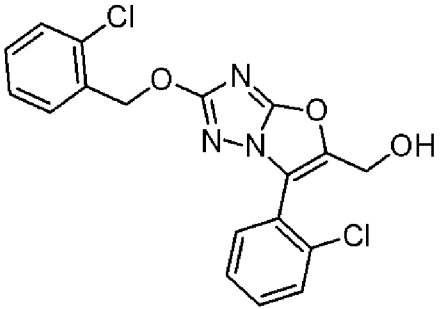
	I-328	2.16	399.2
	I-329	1.28	447.2
	I-330	1.57	425
	I-331	2.22	383
	I-332	1.65	461.0

[0284]

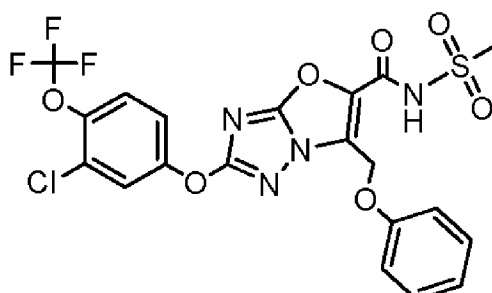
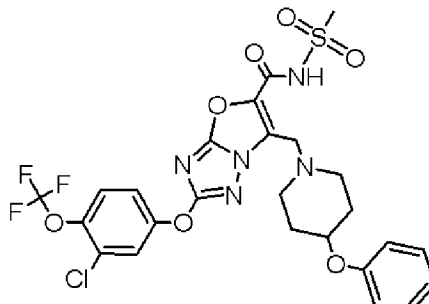
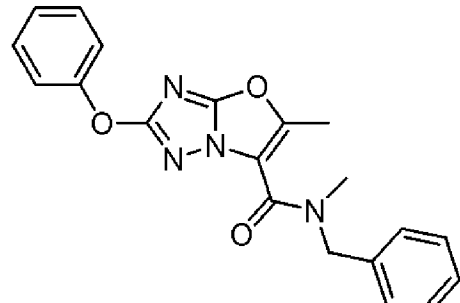
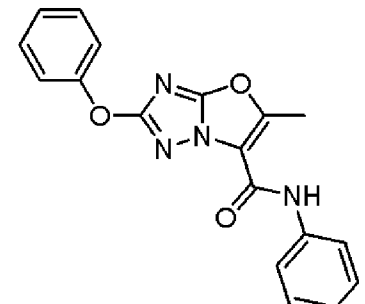
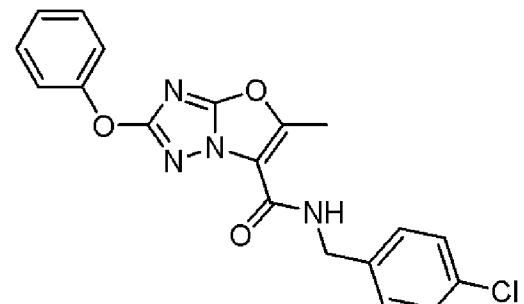
[表99]

	I-333	2.43	384.2
	I-334	1.46	356.3
	I-335	1.53	390.3
	I-336	1.52	404.3
	I-337	1.21	406.3

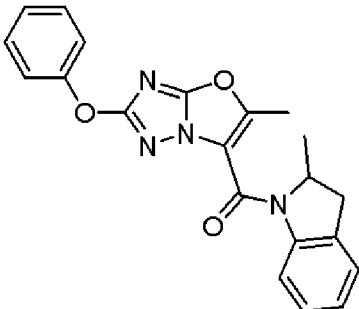
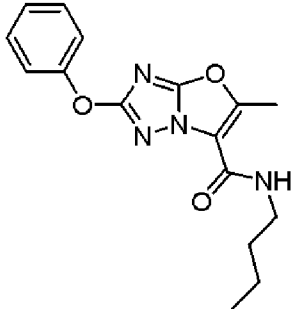
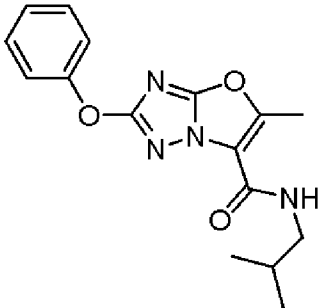
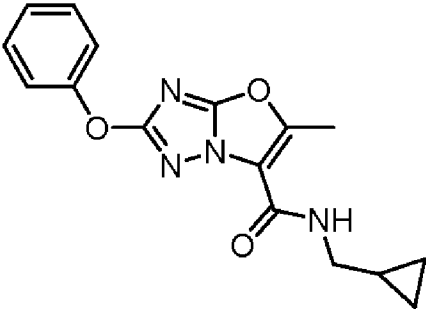
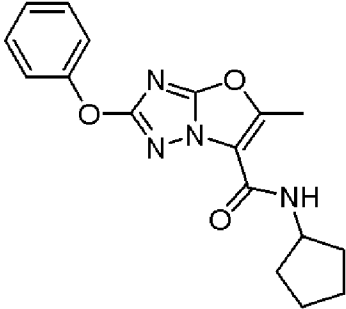
[0285] [表100]

	I-338	1.31	340.2
	I-339	1.39	374.3
	I-340	1.40	388.3
	I-341	1.07	390.2
	I-342	1.9	389.6

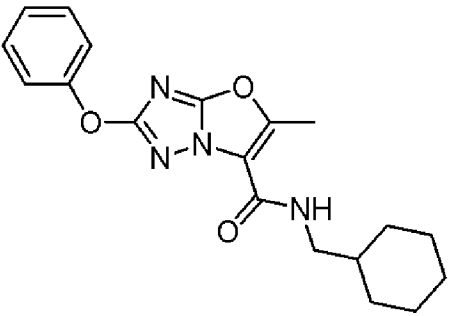
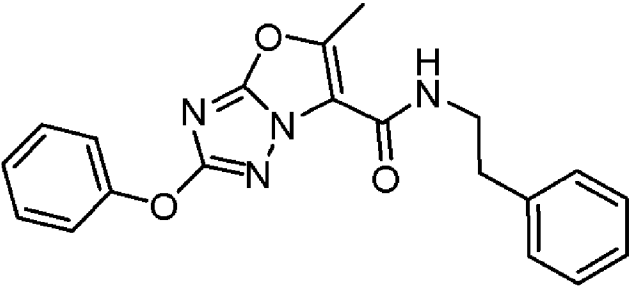
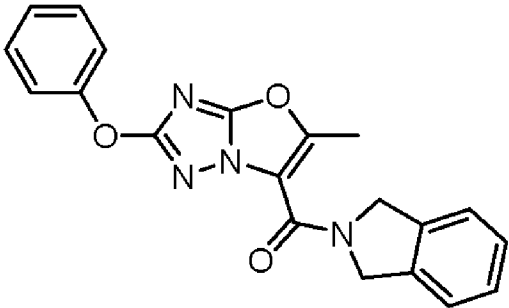
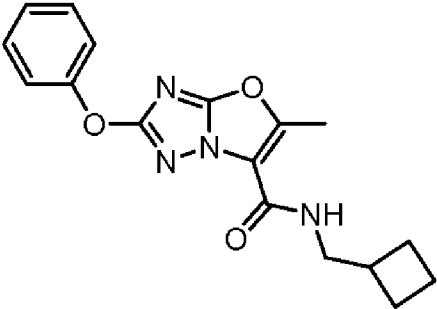
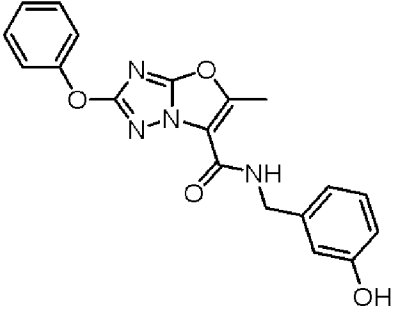
[0286] [表101]

	I-343	4.04	547.1
	I-344	1.66	630.0
	I-345	2.18	363.2
	I-346	2.45	335.2
	I-347	2.51	383.2

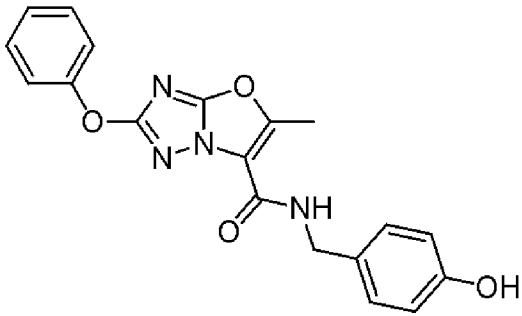
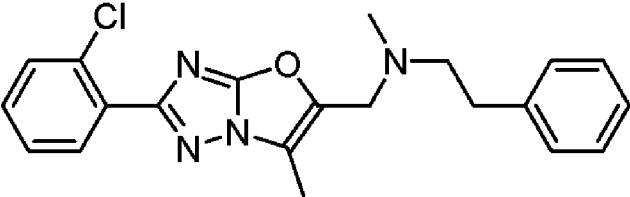
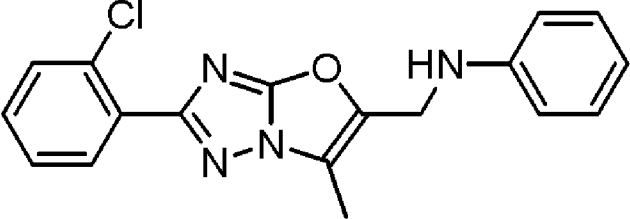
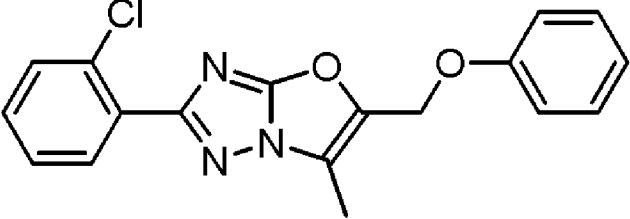
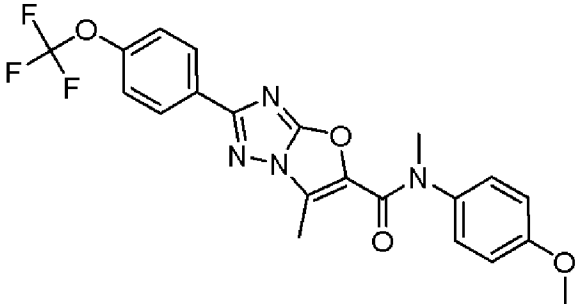
[0287] [表102]

	I-348	2.38	375.2
	I-349	2.33	315.2
	I-350	2.32	315.2
	I-351	2.17	313.2
	I-352	2.38	327.2

[0288] [表103]

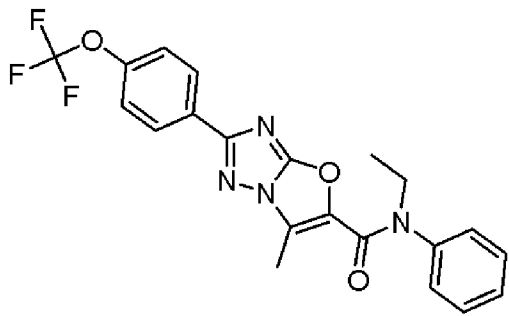
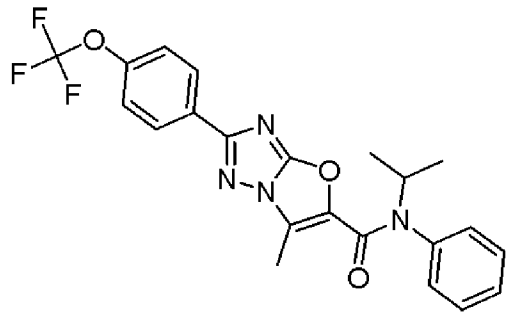
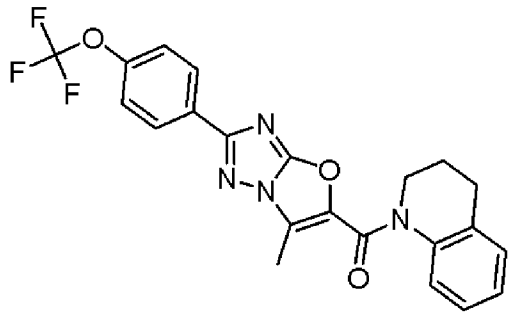
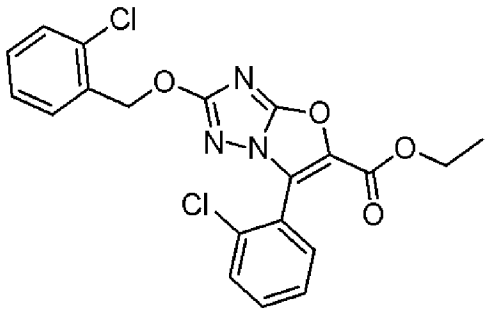
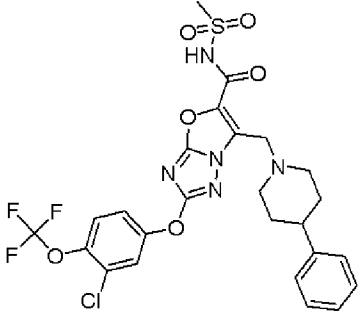
	I-353	2.70	355.3
	I-354	2.42	363.2
	I-355	2.17	361.2
	I-356	2.40	327.2
	I-357	1.95	365.2

[0289] [表104]

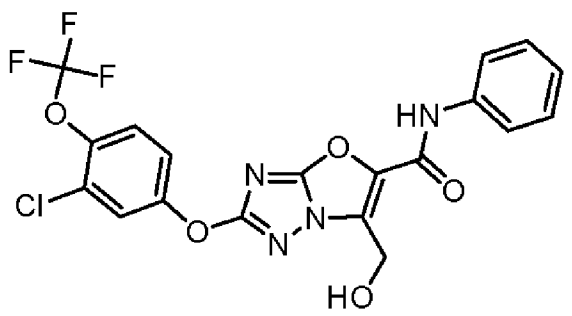
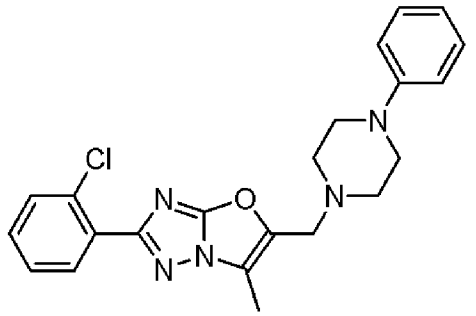
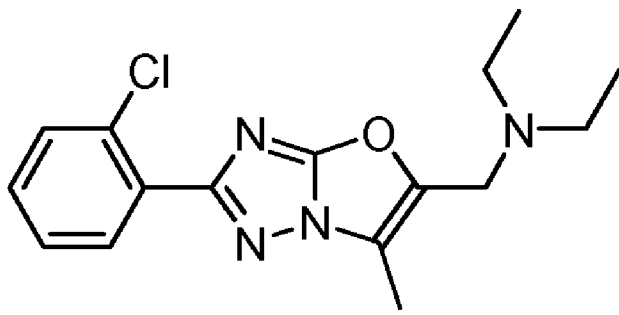
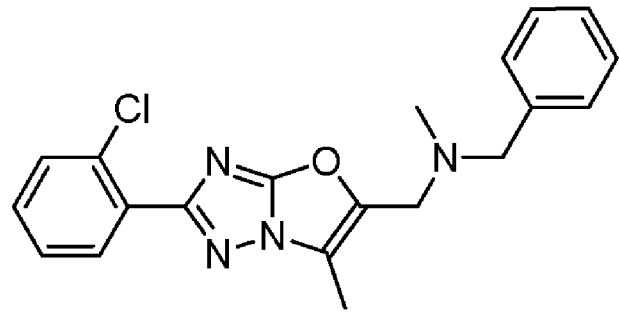
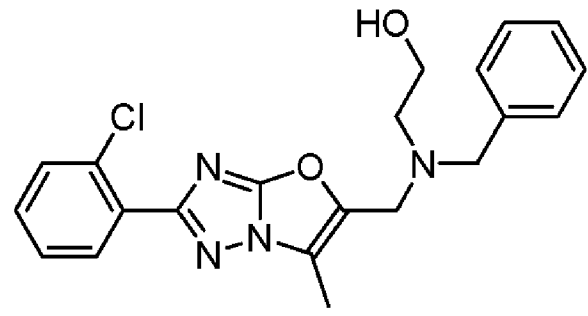
	I-358	1.90	365.2
	I-359	1.52	381
	I-360	2.23	339
	I-361	2.39	340
	I-362	2.58	447.0

[0290]

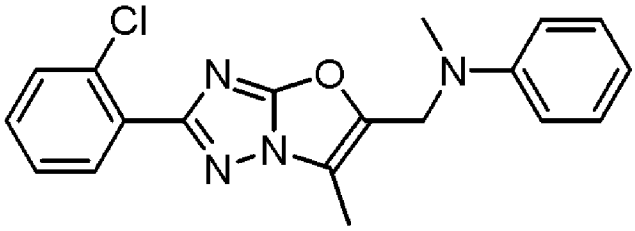
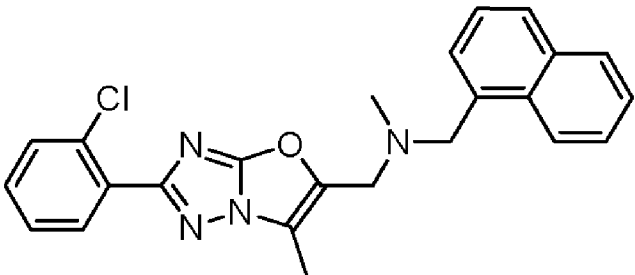
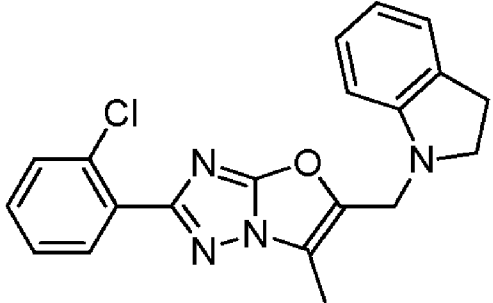
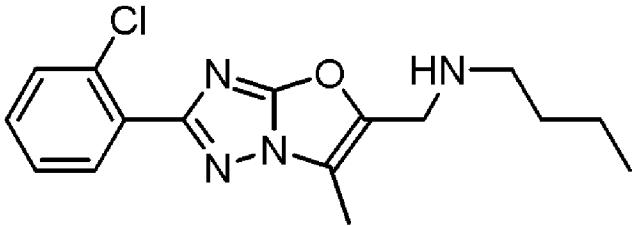
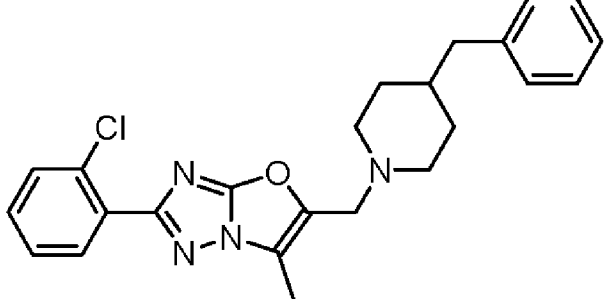
[表105]

	I-363	2.75	431.0
	I-364	2.89	445.0
	I-365	2.75	443.0
	I-366	2.16	432.0
	I-367	1.65	614.0

[0291] [表106]

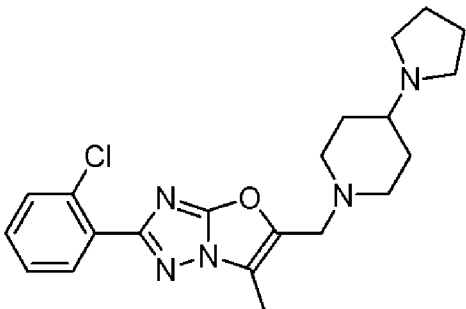
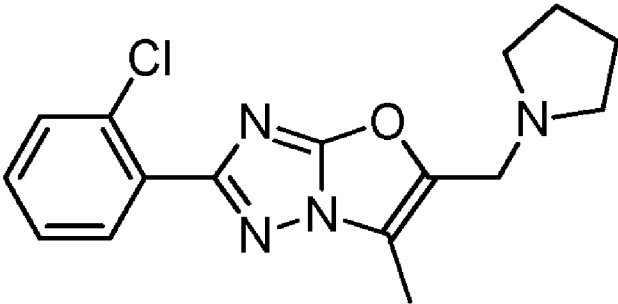
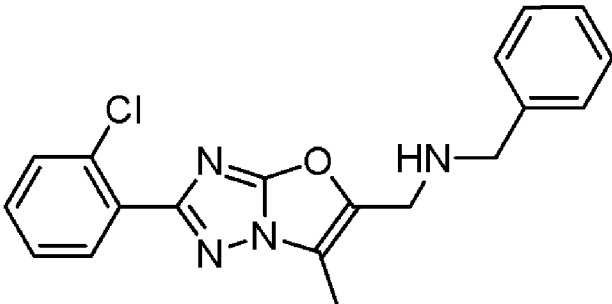
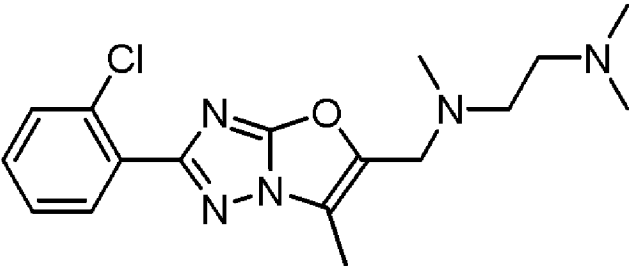
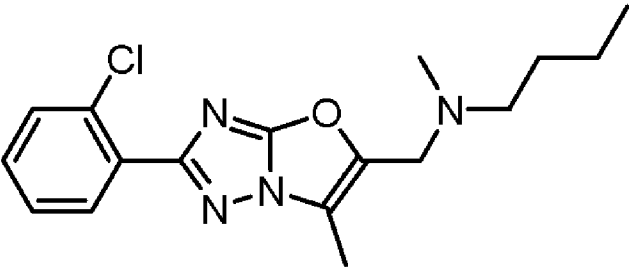
	I-368	1.77	469.0
	I-369	2.37	408.3
	I-370	2.06	319.2
	I-371	2.46	367.3
	I-372	2.16	397.3

[0292] [表107]

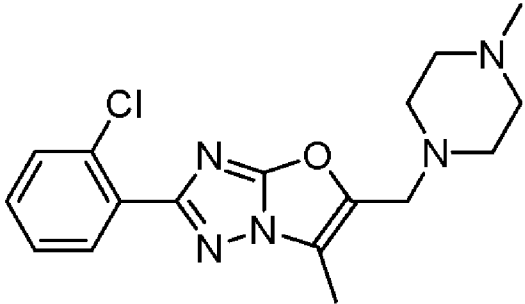
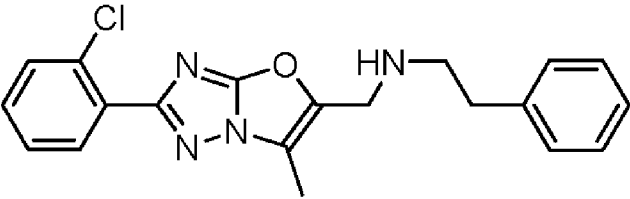
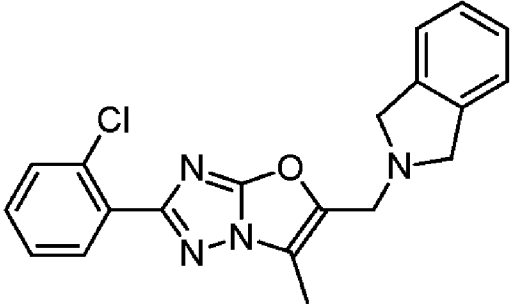
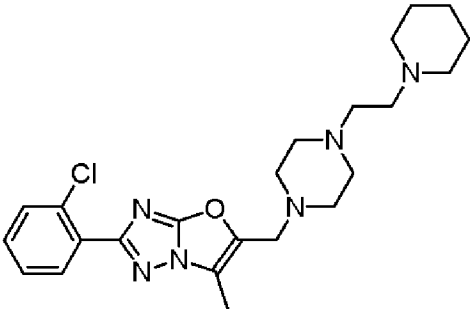
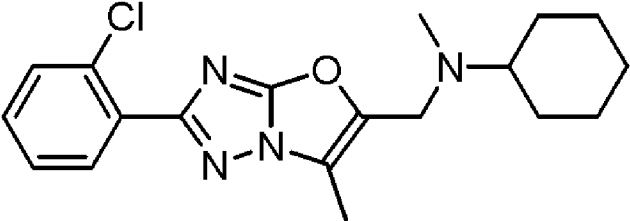
	I-373	2.52	353.2
	I-374	2.85	417.3
	I-375	2.56	365.2
	I-376	2.05	319.2
	I-377	2.76	421.3

[0293]

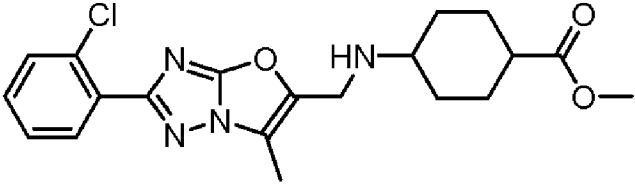
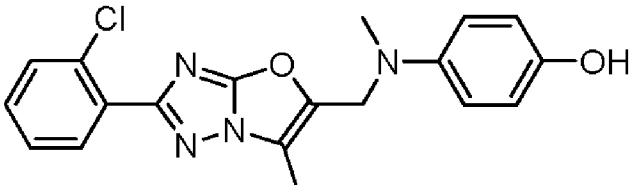
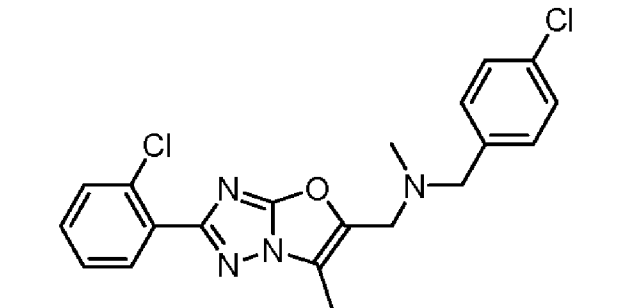
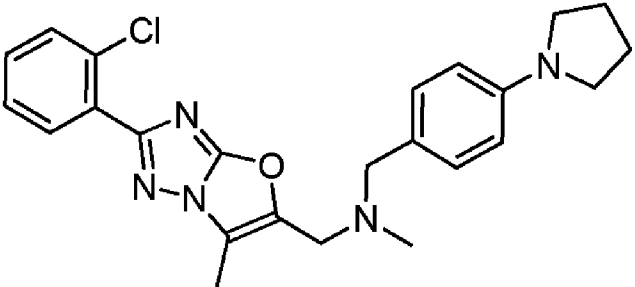
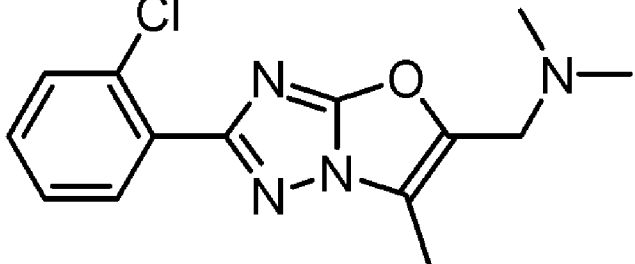
[表108]

	I-378	1.72	400.3
	I-379	1.89	317.2
	I-380	2.11	353.2
	I-381	1.60	348.3
	I-382	2.36	333.3

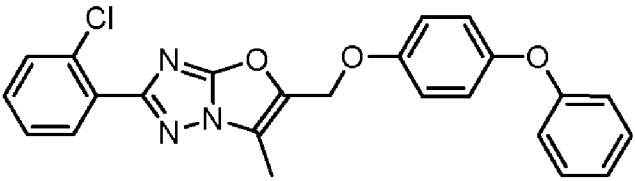
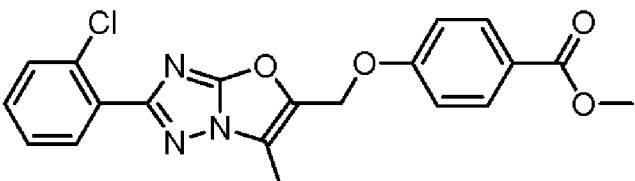
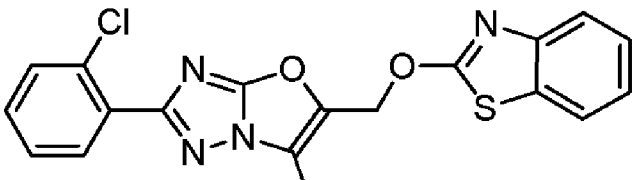
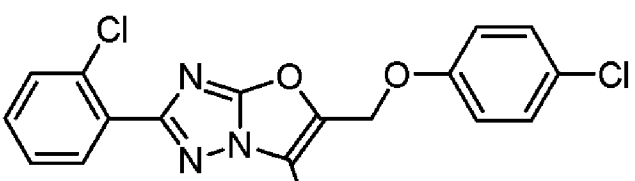
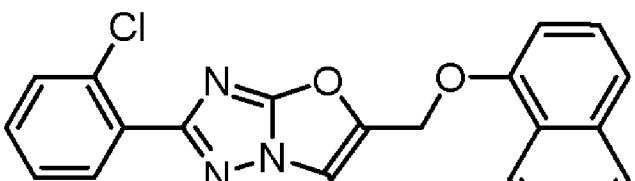
[表109]

	I-383	1.48	346.3
	I-384	2.20	367.2
	I-385	2.26	365.3
	I-386	1.71	443.4
	I-387	2.54	359.3

[表110]

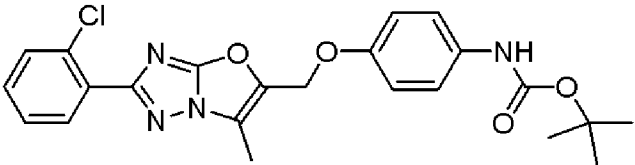
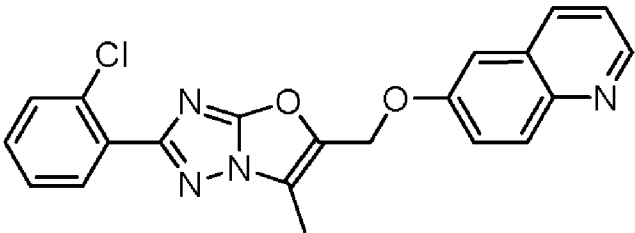
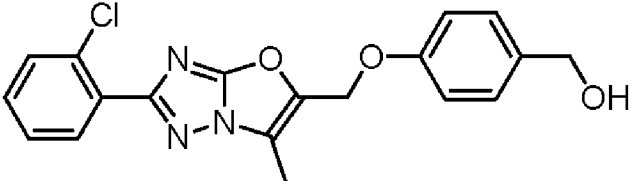
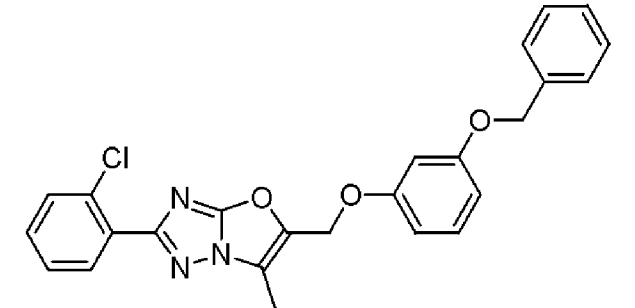
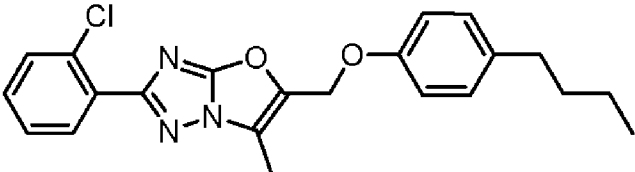
	I-388	2.07	403.3
	I-389	1.95	369.2
	I-390	2.67	401.2
	I-391	2.85	436.3
	I-392	1.66	291.2

[表111]

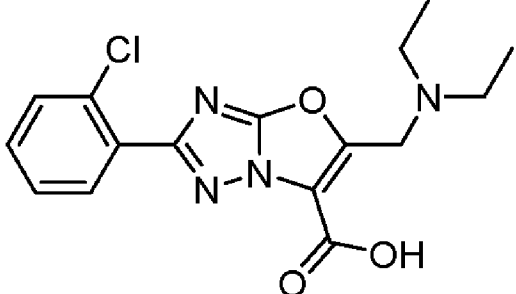
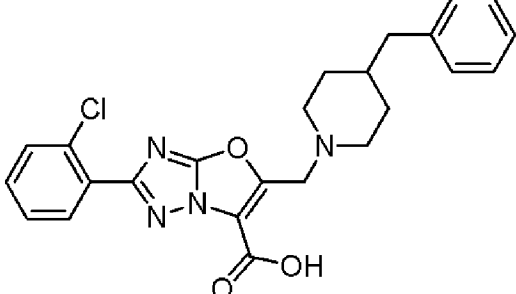
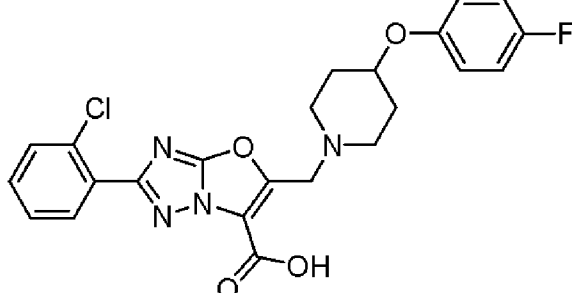
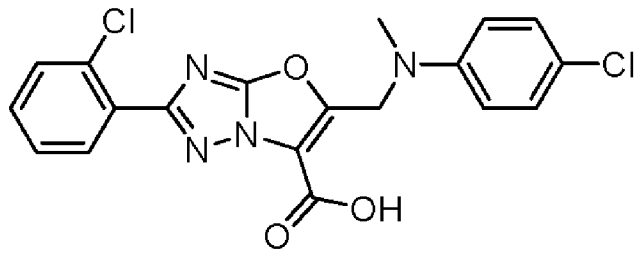
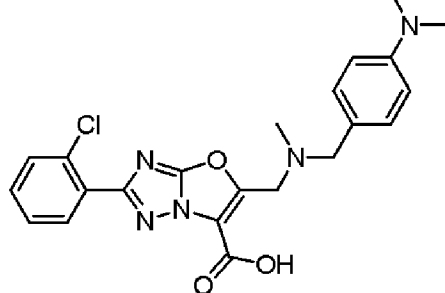
	I-393	2.85	432.3
	I-394	2.39	398.2
	I-395	2.37	397.2
	I-396	2.63	374.2
	I-397	2.78	390.2

[0297]

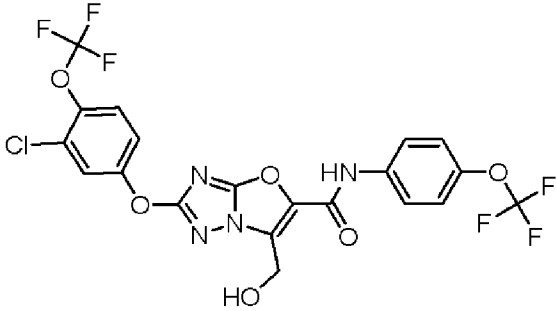
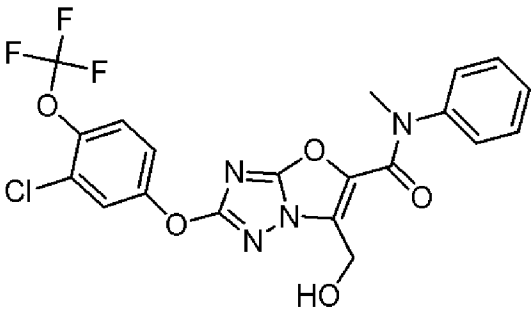
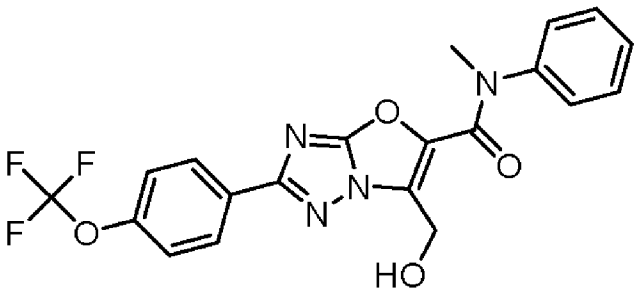
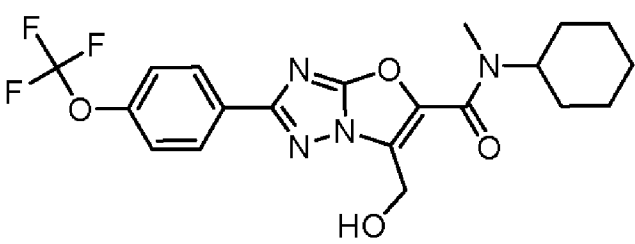
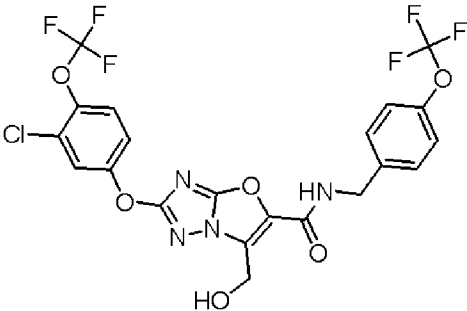
[表112]

	I-398	2.56	455.3
	I-399	2.13	391.2
	I-400	1.93	370.2
	I-401	2.85	446.3
	I-402	3.08	396.3

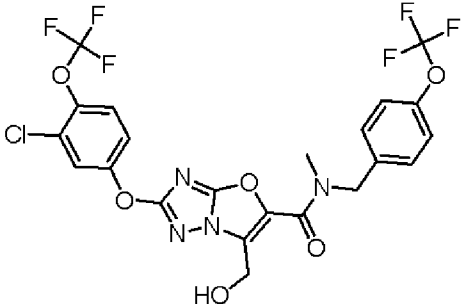
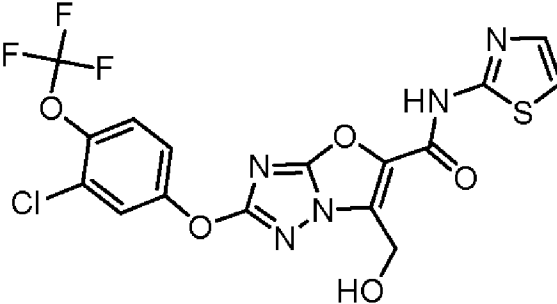
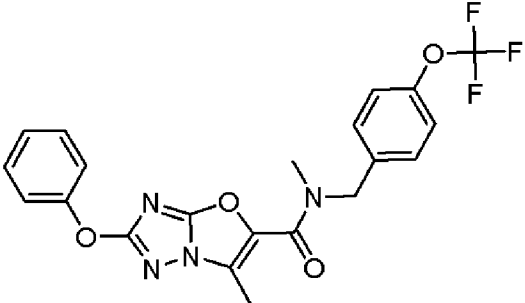
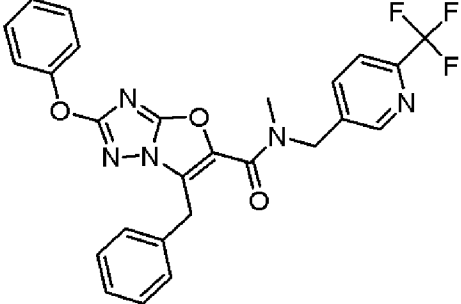
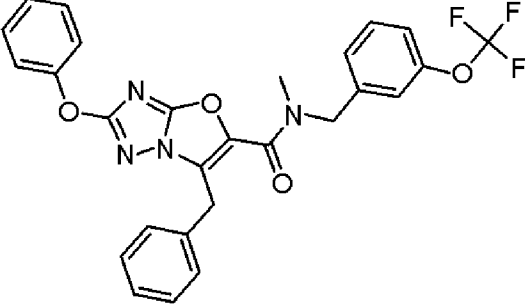
[表113]

	I-403	1.16	349.2
	I-404	1.69	451.3
	I-405	1.58	471.3
	I-406	1.70	417.2
	I-407	1.46	440.3

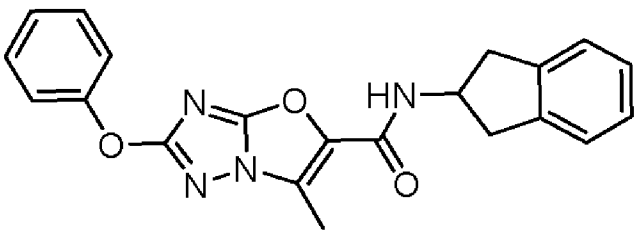
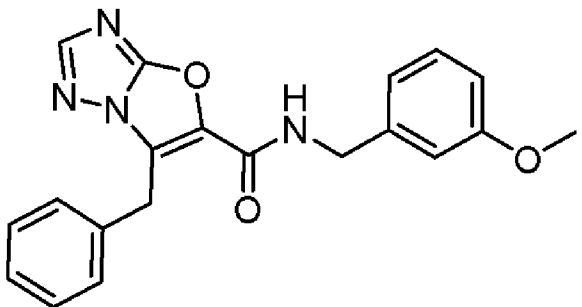
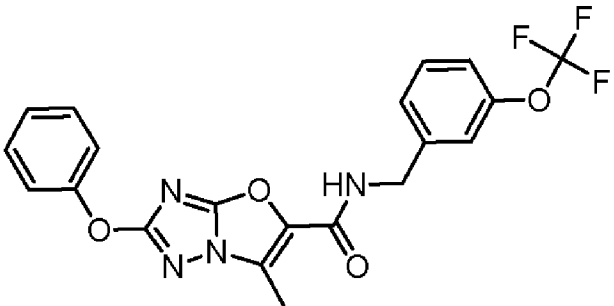
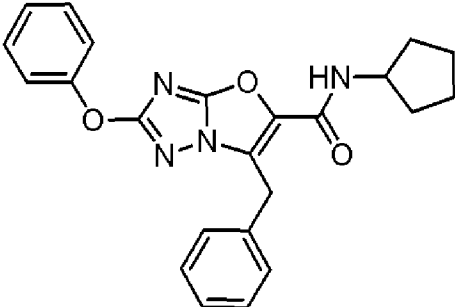
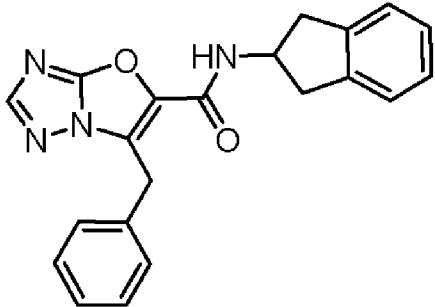
[表114]

	I-408	4.28	553.1
	I-409	3.98	483.1
	I-410	2.3	433.0
	I-411	2.49	439.0
	I-412	2.08	567.0

[表115]

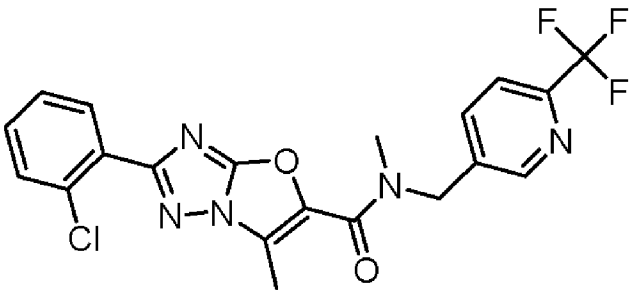
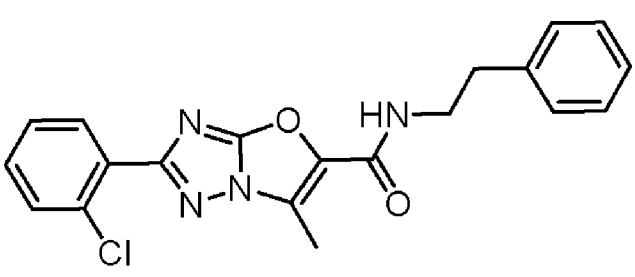
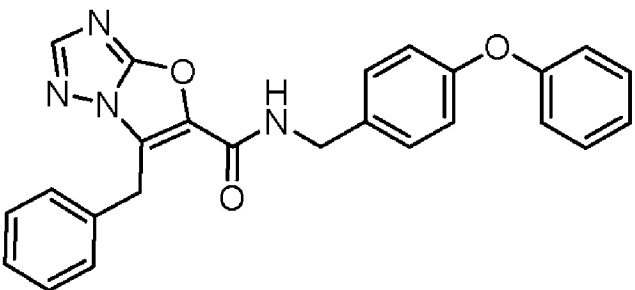
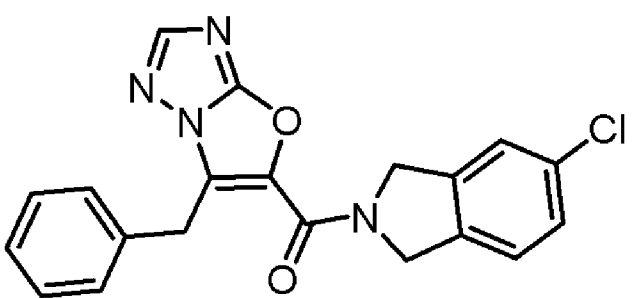
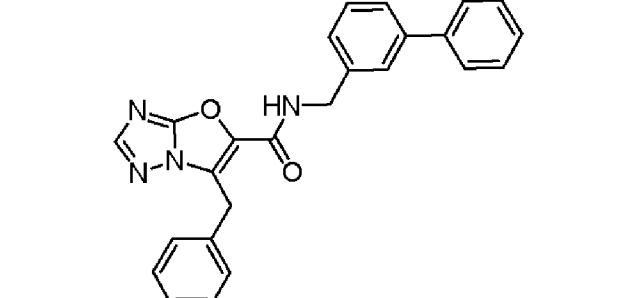
	I-413	2.14	581.1
	I-414	1.59	476.0
	I-415	1.53	447.3
	I-416	1.56	508.3
	I-417	1.73	523.4

[0301] [表116]

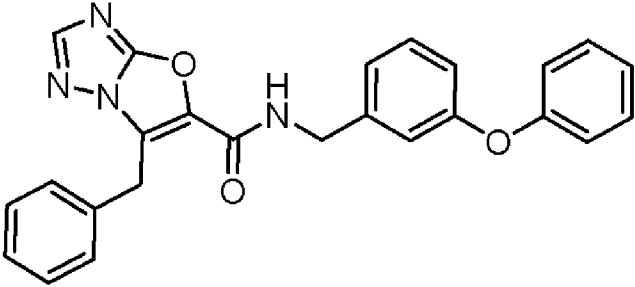
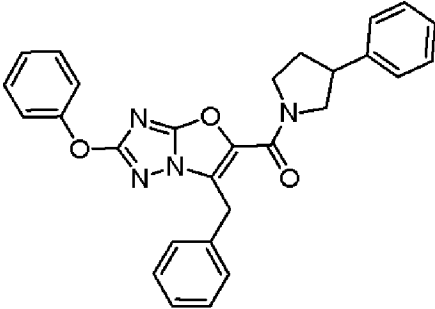
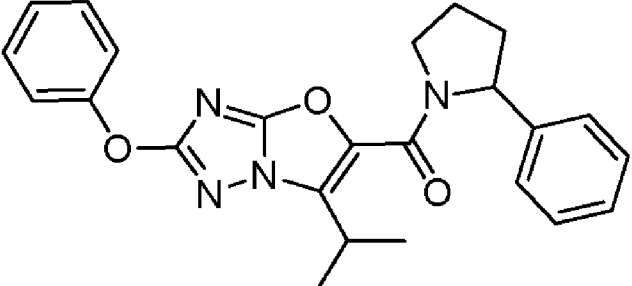
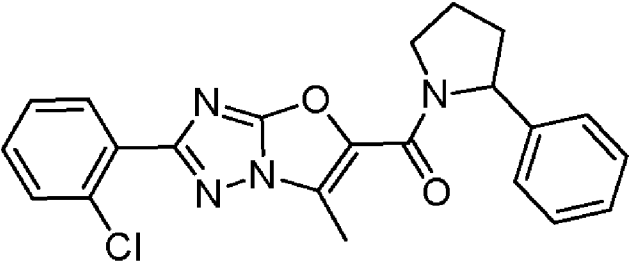
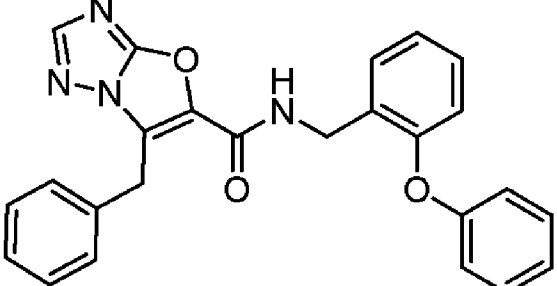
	I-418	1.39	375.3
	I-419	1.25	363.3
	I-420	1.47	433.3
	I-421	1.58	403.3
	I-422	1.37	359.3

[0302]

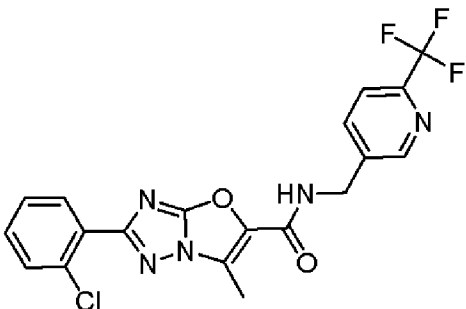
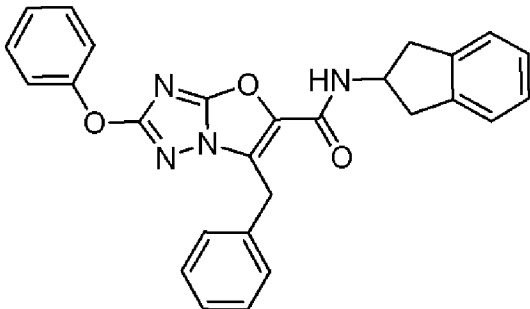
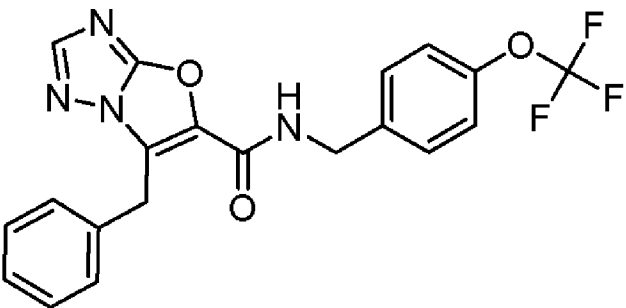
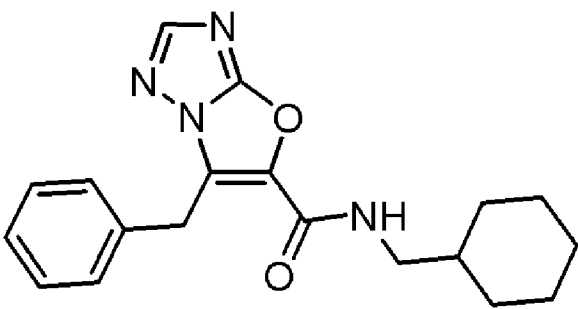
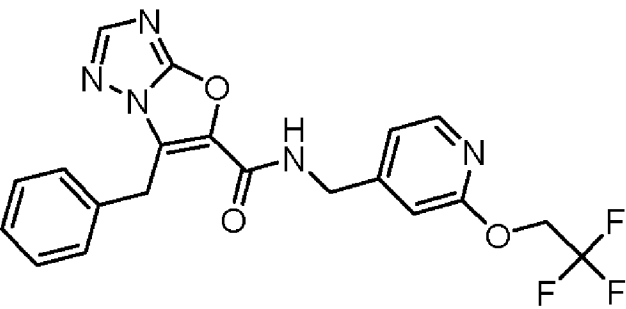
[表117]

	I-423	1.38	450.3
	I-424	1.41	381.2
	I-425	1.51	425.3
	I-426	1.44	379.2
	I-427	1.5	409.3

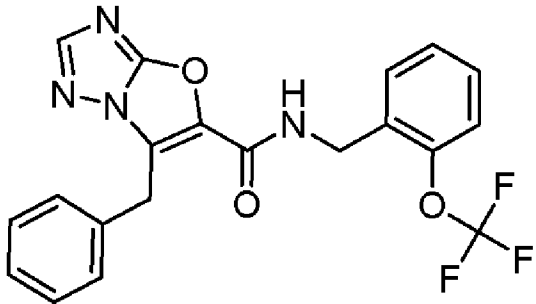
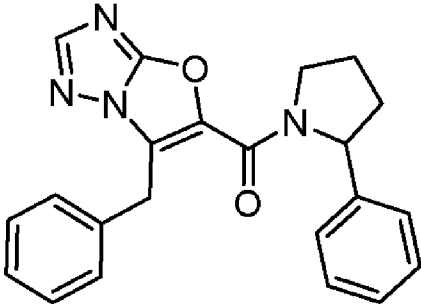
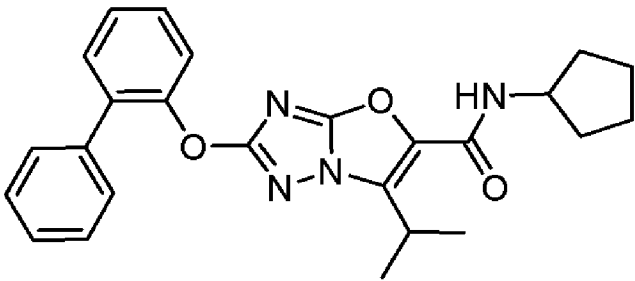
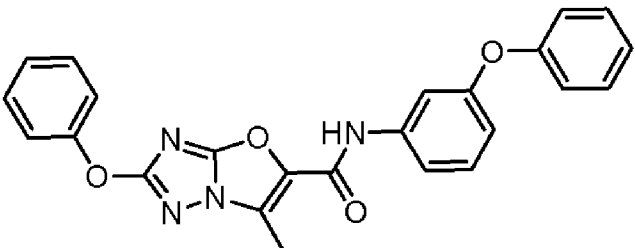
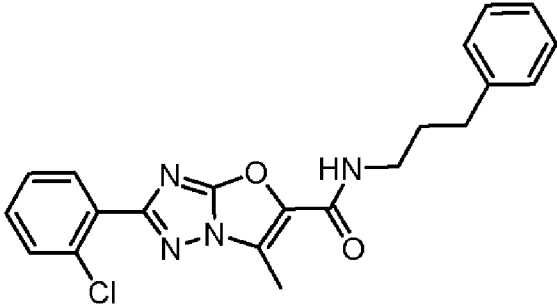
[表118]

	I-428	1.51	425.3
	I-429	1.67	465.4
	I-430	1.58	417.3
	I-431	1.48	407.3
	I-432	1.5	425.3

[表119]

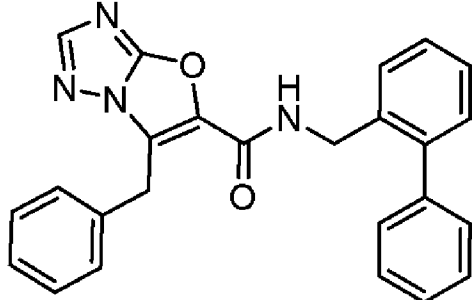
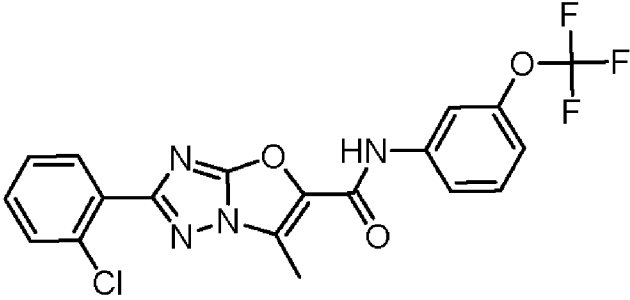
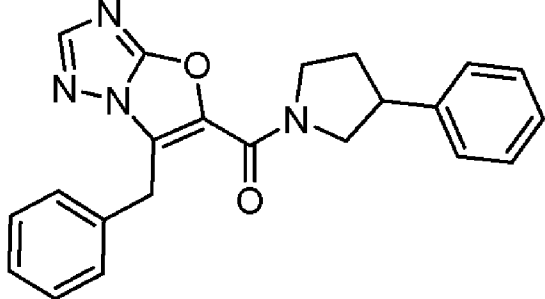
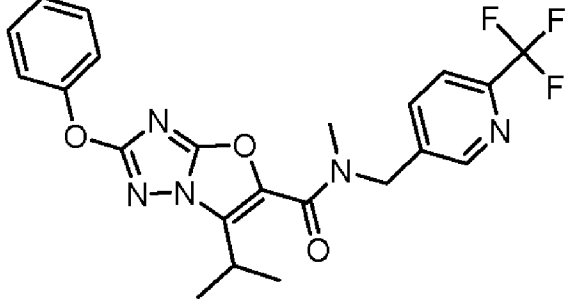
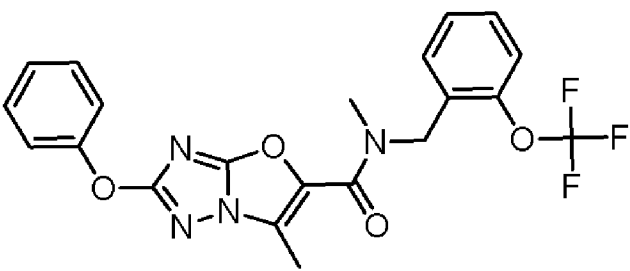
	I-433	1.32	436.2
	I-434	1.64	451.4
	I-435	1.45	417.3
	I-436	1.45	339.3
	I-437	1.35	432.3

[0305] [表120]

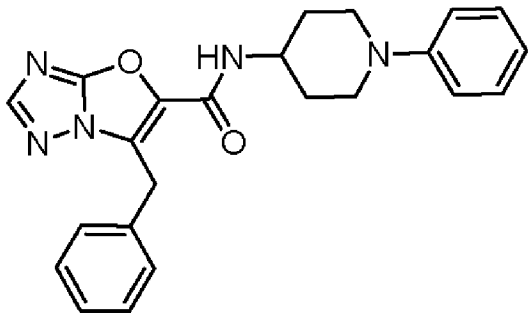
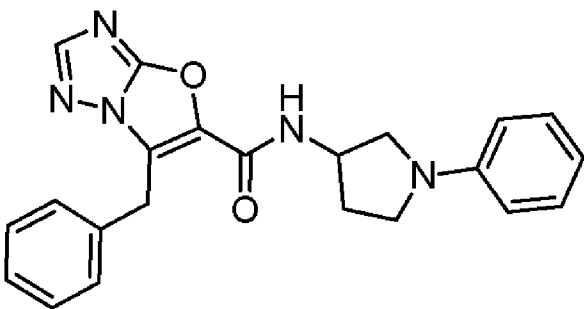
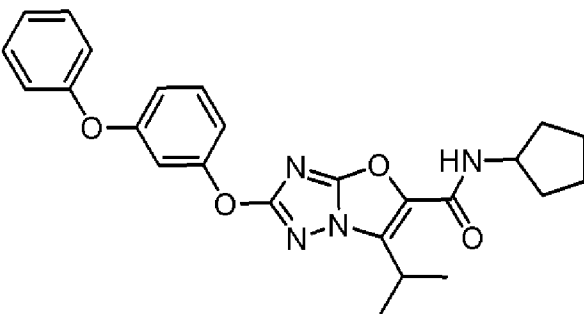
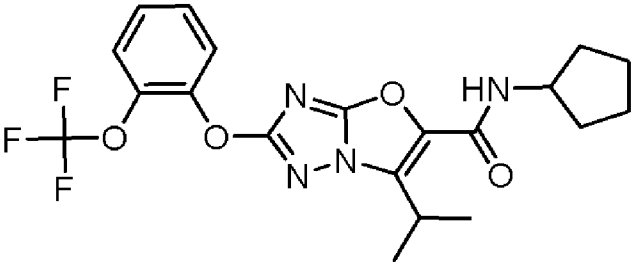
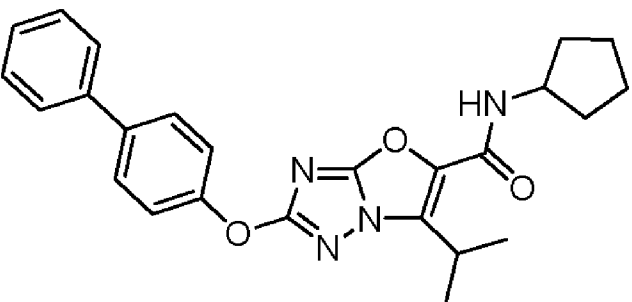
	I-438	1.44	417.3
	I-439	1.35	373.3
	I-440	1.69	431.4
	I-441	1.81	427.3
	I-442	1.48	395.3

[0306]

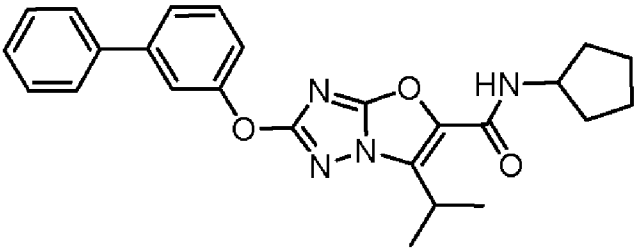
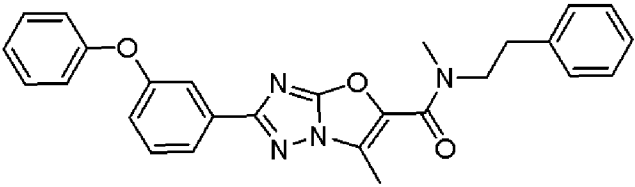
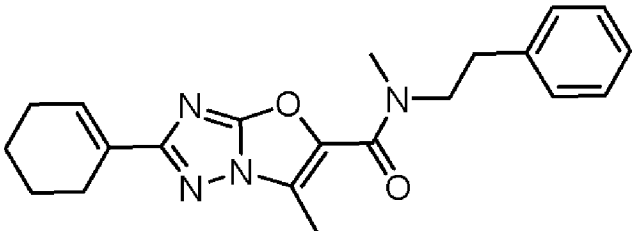
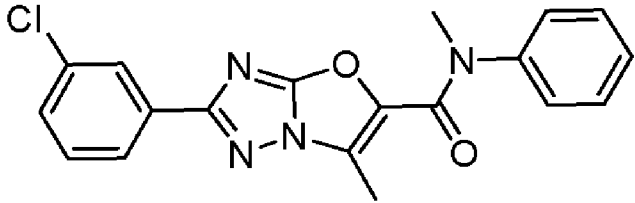
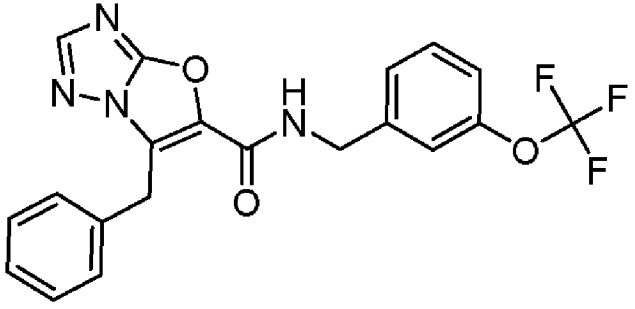
[表121]

	I-443	1.51	409.3
	I-444	1.62	437.2
	I-445	1.38	373.3
	I-446	1.5	460.3
	I-447	1.51	447.3

[表122]

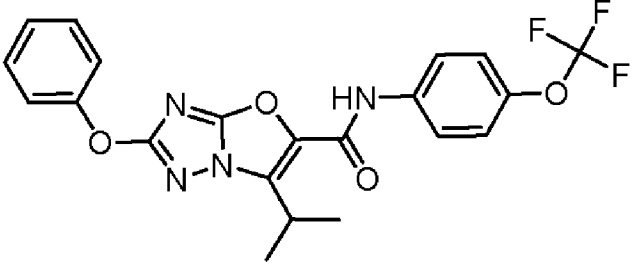
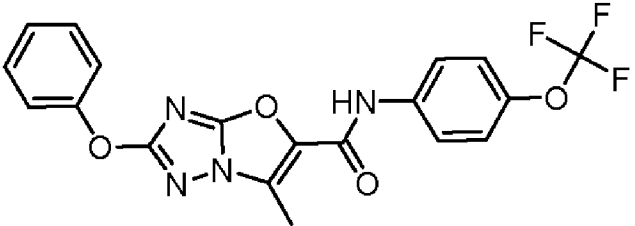
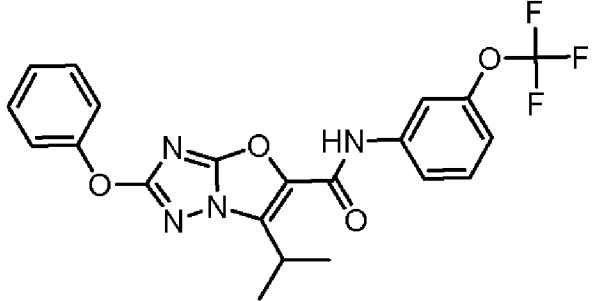
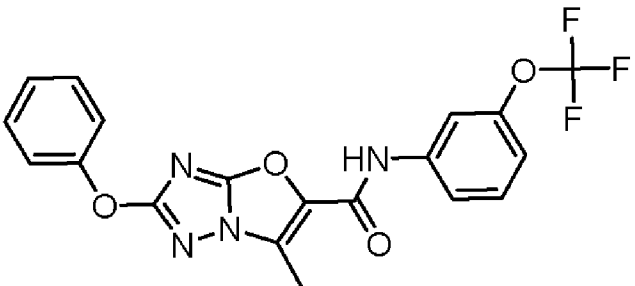
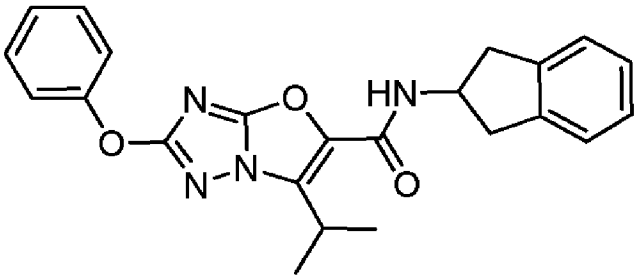
	I-448	1.09	402.3
	I-449	1.43	388.3
	I-450	1.75	447.4
	I-451	1.82	439.3
	I-452	1.75	431.4

[表123]

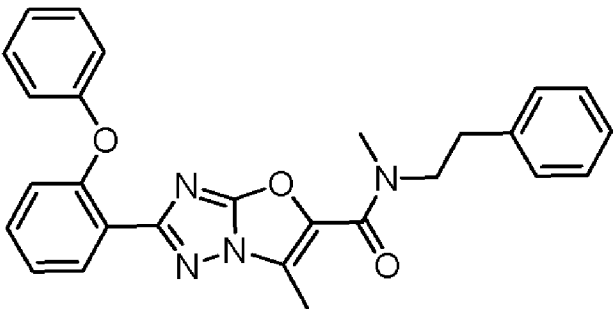
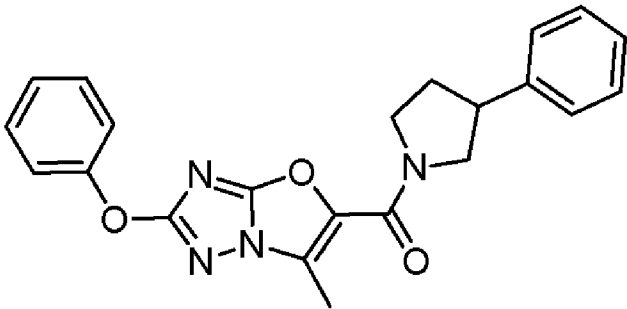
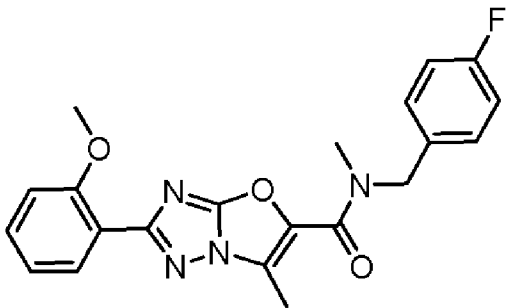
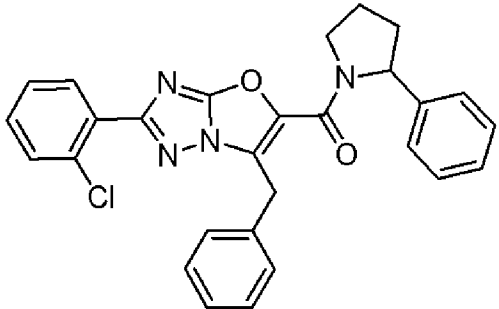
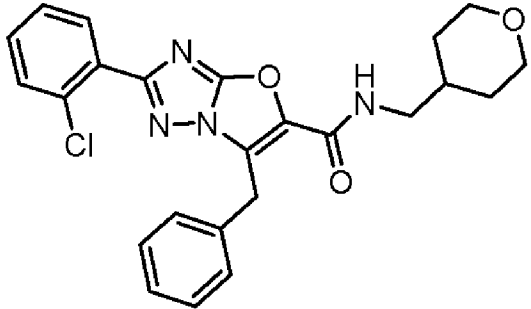
	I-453	1.75	431.4
	I-454	1.7	453.4
	I-455	1.5	365.3
	I-456	1.55	367.2
	I-457	1.45	417.2

[0309]

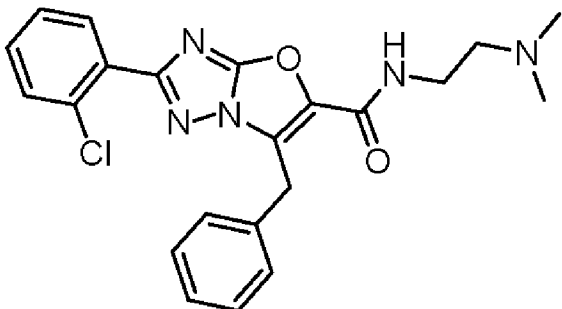
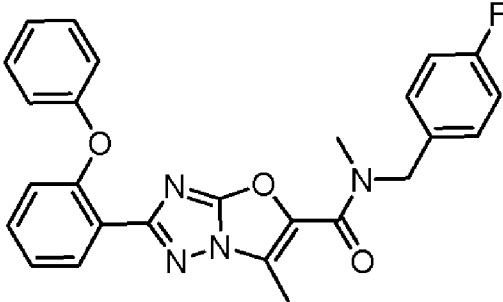
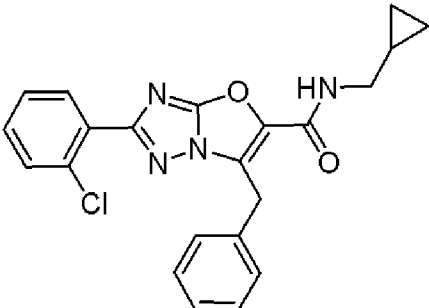
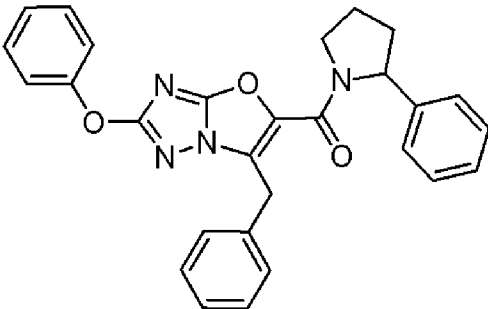
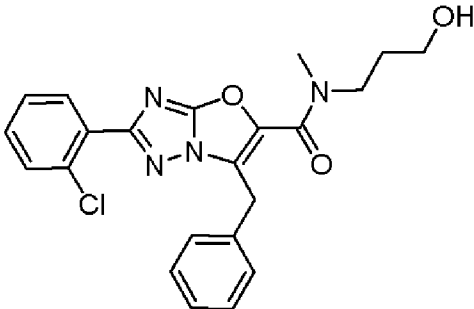
[表124]

	I-458	1.72	447.3
	I-459	1.34	419.2
	I-460	1.74	447.3
	I-461	1.54	419.2
	I-462	1.59	403.3

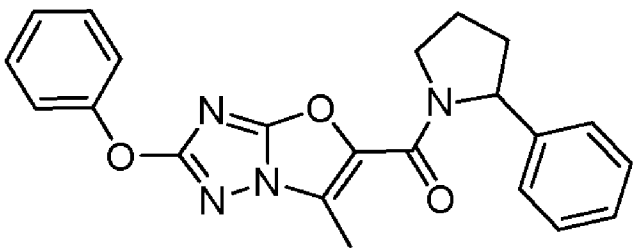
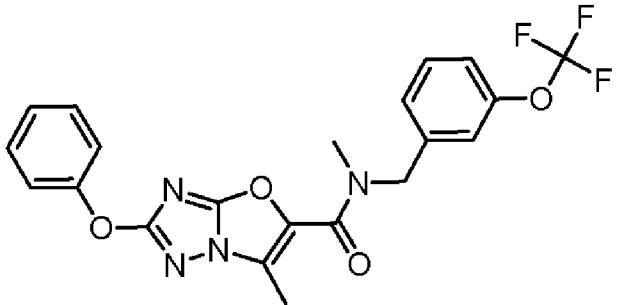
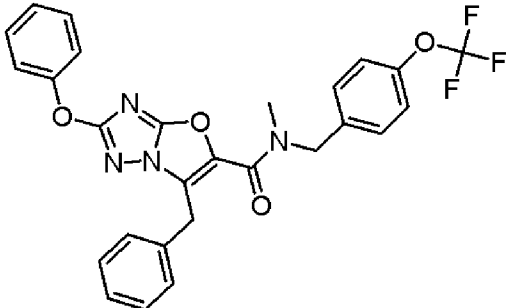
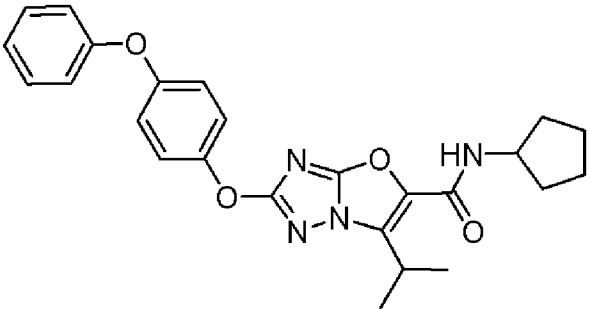
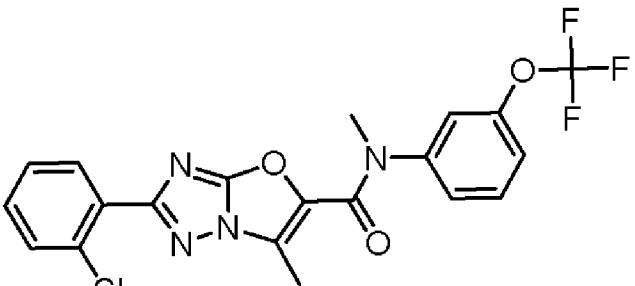
[表125]

	I-463	1.58	453.3
	I-464	1.43	389.3
	I-465	1.28	395.3
	I-466	1.73	483.3
	I-467	1.45	451.3

[0311] [表126]

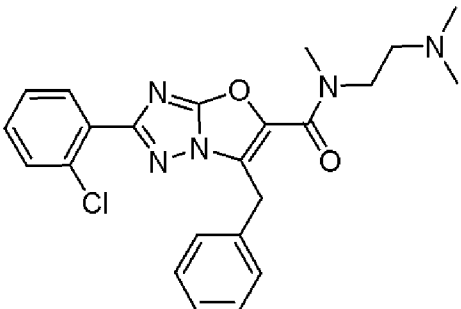
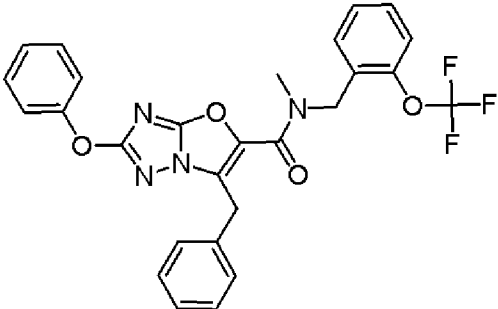
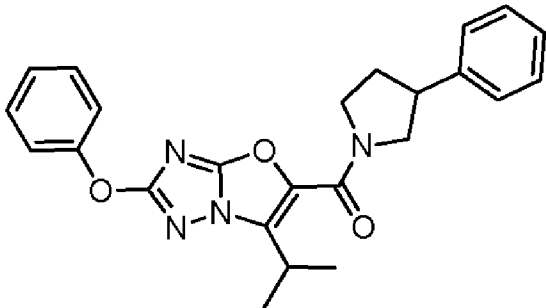
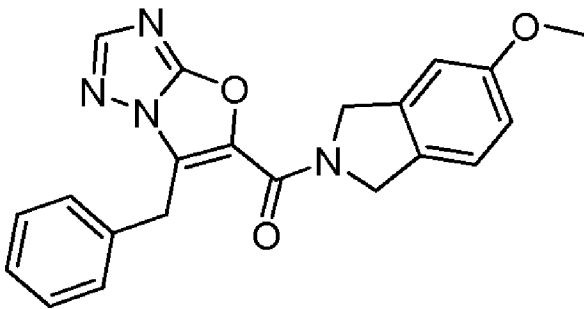
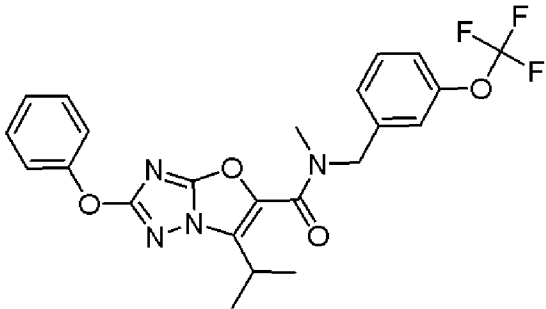
	I-468	1.04	424.3
	I-469	1.58	457.3
	I-470	1.57	407.3
	I-471	1.64	465.4
	I-472	1.3	425.3

[0312] [表127]

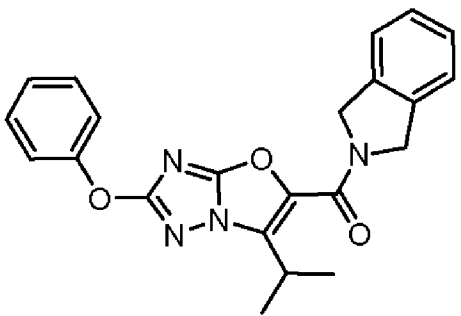
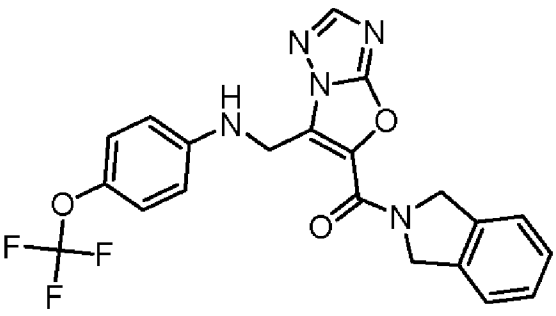
	I-473	1.41	389.3
	I-474	1.52	447.3
	I-475	1.73	523.3
	I-476	1.74	447.4
	I-477	1.55	451.3

[0313]

[表128]

	I-478	1.43	438.3
	I-479	1.73	523.3
	I-480	1.61	417.3
	I-481	1.32	375.3
	I-482	1.68	475.4

[0314] [表129]

	I-483	1.57	389.3
	I-484	2.01	444.1

[0315] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

[0316] 試験例 1 : N a v 1 . 7 阻害活性の評価

以下の方法により、本発明化合物が N a v 1 . 7 機能を阻害する程度を評価した。

[0317] ヒト N a v 1 . 7 を安定発現した HEK293 細胞を 384 ウェルマイクロタイタープレートに 8000 個/ウェルで播種し、37℃、5%CO₂ インキュベーター内で 24 時間培養後、アッセイプレートとして使用した。アッセイプレートの各ウェル内をアッセイバッファー (10mmol/L HEPES、10mmol/L Glucose、137mmol/L NaCl、4 mmol/L KCl、1mmol/L MgCl₂、1.8 mmol/L CaCl₂、pH7.4) で洗浄した。20 μL のアッセイバッファーを残したウェル内に 10 μL の蛍光指示薬溶液 (7.5 μmol/L Asante Natrium Green-2 (TEFLABS 社)、0.08% Pluronic F-127、アッセイバッファーに溶解) を添加し、室温で 1 時間静置した (Asante Natrium Green-2 の最終濃度 : 2.5 μmol/L)。各ウェル内をアッセイバッファーで洗浄後、20 μL のアッセイバッファーを残し、室温で 5 分間静置した。アッセイプレートをカイネティック蛍光測定装置 FLIPR TETRA (Molecular devices 社) にセットし、励起波長 : 488nm、測定波長 : 510-570nm で各ウェルの蛍光

指示薬由来の蛍光強度を1秒ないし10秒間隔で測定した。各ウェル内にFLIPR TETRA内蔵のピペッターを用いて、測定開始直後にアッセイバッファーで希釈した10 μ Lの本発明化合物溶液を添加し、さらに測定開始から約5分後にアッセイバッファーで希釈した10 μ Lのナトリウムチャンネル開口剤Veratridine溶液を添加し、混合した（Veratridineの最終濃度：40 μ mol/L）。FLIPR TETRAによる蛍光強度測定はVeratridine添加から約3分後まで継続した。

[0318] 本発明化合物のNav1.7阻害活性（IC₅₀値）の算出方法を以下に示す。各ウェルについてVeratridine溶液の添加直前から3分後までの蛍光強度値の最大値と最小値の差によって表される変化量を算出した。本発明化合物の抑制率は、本発明化合物の溶媒であるDMSOを添加したウェルを陰性対照とし、Mexiletineを添加したウェル（Mexiletineの最終濃度：500 μ mol/L）を陽性対照として次式より算出した。

抑制率 = $(1 - (\text{本発明化合物による変化量} - \text{陽性対照による変化量}) / (\text{陰性対照による変化量} - \text{陽性対象による変化量})) \times 100$

本発明化合物濃度0.156、0.312、0.625、1.25、2.50、5.00、10.0、20.0 μ mol/L(8点)について抑制率を求め、ロジスティック近似法によりIC₅₀値(μ mol/L)を算出した。

本発明化合物の試験結果を以下の表に示す。

[0319]

[表130]

化合物 番号	Nav1.7 IC50 (μ M)	化合物 番号	Nav1.7 IC50 (μ M)	化合物 番号	Nav1.7 IC50 (μ M)
I-025	4.8	I-205	2.5	I-283	7.4
I-027	2.8	I-206	2	I-284	13
I-029	5.8	I-207	4.9	I-285	3.4
I-031	3.4	I-212	12	I-286	3.2
I-033	12	I-230	1.2	I-287	5.2
I-037	8.2	I-248	4.5	I-288	9.5
I-038	2.2	I-249	1.5	I-289	4.9
I-040	6.8	I-250	8.4	I-290	5.3
I-043	6.9	I-251	3.7	I-291	3.4
I-045	2.4	I-252	5.6	I-292	1
I-046	6.5	I-253	4.2	I-293	0.92
I-051	3.1	I-254	5.2	I-294	1.1
I-068	5.1	I-255	5.5	I-295	7.2
I-077	5	I-257	11	I-296	1
I-078	15	I-258	12	I-297	1.4
I-079	2.6	I-259	9.3	I-298	3.9
I-081	3	I-260	4.3	I-299	3.9
I-088	7.3	I-261	9.5	I-300	2.5
I-091	3.4	I-262	6	I-301	2.2
I-096	5.2	I-263	16	I-302	1.9
I-107	2.1	I-264	9.4	I-303	15
I-110	4.7	I-265	1.4	I-304	3
I-124	3.1	I-266	0.62	I-305	10
I-127	18	I-267	1.8	I-306	12
I-130	18	I-268	7.9	I-307	7
I-131	6.4	I-269	7.2	I-308	4.6
I-147	11	I-270	3.8	I-309	18
I-150	9.7	I-271	19	I-310	4
I-152	11	I-272	4	I-311	4.5
I-153	3.2	I-273	2.2	I-312	9
I-157	8.2	I-274	2.3	I-313	2.3
I-159	7.4	I-275	2.2	I-314	8.6
I-166	5.2	I-276	3.5	I-315	3.3
I-168	8	I-277	0.97	I-316	6.2
I-172	9.3	I-278	9.4	I-317	6.9
I-176	8.2	I-279	11	I-318	3.3
I-186	4.6	I-280	3.6	I-319	3.4
I-190	9.1	I-281	2.4	I-320	8.7
I-200	12	I-282	3.5	I-321	4.6

[0320]

[表131]

化合物 番号	Nav1.7 IC50 (μ M)	化合物 番号	Nav1.7 IC50 (μ M)	化合物 番号	Nav1.7 IC50 (μ M)
I-322	18	I-361	2.2	I-401	6.2
I-323	6.1	I-362	4.7	I-402	1.1
I-324	2.4	I-363	2.5	I-403	17
I-325	5.1	I-364	2.7	I-404	13
I-326	2.2	I-365	3.7	I-405	5.3
I-327	1.5	I-366	2.9	I-406	17
I-328	8.3	I-367	8	I-407	19
I-329	16	I-368	1.2	I-408	1.3
I-330	2.9	I-369	8.2	I-409	1.1
I-331	8.4	I-370	3.3	I-410	5.7
I-332	7.2	I-371	4.4	I-411	9.5
I-333	4.4	I-372	7.1	I-412	1.2
I-334	8.4	I-373	3	I-413	2.4
I-335	4.2	I-374	2.3	I-414	3.7
I-336	7.8	I-375	2.6	I-415	1.7
I-337	7.1	I-376	4.4	I-416	1.6
I-338	16	I-377	1.2	I-417	2.3
I-339	8.6	I-378	17	I-418	11
I-340	14	I-379	14	I-419	15
I-341	18	I-380	7.5	I-420	5
I-342	2.4	I-381	4.9	I-421	1.9
I-343	13	I-382	9.5	I-422	9.1
I-344	18	I-383	19	I-423	15
I-345	9.3	I-384	2.5	I-424	3.4
I-346	10	I-385	7.9	I-425	1.5
I-347	2.4	I-386	19	I-426	1.5
I-348	5.9	I-387	5.2	I-427	7.3
I-349	9.3	I-388	6.4	I-429	1.7
I-350	12	I-389	9.4	I-430	2.3
I-351	16	I-390	2.7	I-432	8.7
I-352	12	I-391	3.3	I-433	9.2
I-353	3.9	I-393	4.9	I-434	5
I-354	3.6	I-394	1.6	I-435	2.3
I-355	7.9	I-395	3.3	I-436	7.4
I-356	9.2	I-396	1.7	I-437	2.5
I-357	10	I-397	9.5	I-438	2.7
I-358	9	I-398	1	I-439	9
I-359	2.9	I-399	3	I-440	1.1
I-360	4.5	I-400	10	I-441	1.5

[0321]

[表132]

化合物 番号	Nav1.7 IC50 (μ M)	化合物 番号	Nav1.7 IC50 (μ M)
I-442	2.4	I-481	1.4
I-443	1	I-482	1.7
I-444	17	I-483	11
I-445	1.5	I-484	18
I-446	3.2		
I-447	1.8		
I-448	14		
I-449	7.3		
I-450	1.5		
I-451	2.8		
I-452	3.8		
I-453	2		
I-454	10		
I-455	13		
I-456	8.2		
I-457	2.4		
I-458	2.5		
I-459	4.3		
I-460	6.6		
I-461	2.6		
I-462	4.1		
I-463	4		
I-464	2.5		
I-465	12		
I-466	2.7		
I-467	5.9		
I-468	4.7		
I-469	1.6		
I-470	11		
I-471	1.3		
I-472	8.9		
I-473	15		
I-474	1.6		
I-475	5.1		
I-476	1.3		
I-477	2.2		
I-478	1.8		
I-479	2.8		
I-480	5.8		

[0322] 試験例 2 : CYP 阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP 5 分子種 (

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の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する。

[0323] 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)。

[0324] 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する。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する。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で定量する。

[0325] 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 IC_{50} を算出する。

[0326] 試験例3：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SDラットを使用する。
- (2) 飼育条件：マウスあるいはSDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。
- (3) 投与量、群分けの設定：所定の投与量で経口投与および静脈内投与する。以下のように群を設定する。（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する。静脈内投与は可溶化して投与する。
- (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する。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する。
- (6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をLC/MS/MSを用いて測定する。
- (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投与量比およびAUC比から本発明化合物のバイオアベイラビリティ（BA）を算出する。

[0327] 試験例4：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する。

- [0328] 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 pH7.4、150 mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム）中で、1 mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させる（酸化的反応）。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1（v/v）溶液の100 μLに反応液50 μLを添加、混合し、3000 rpmで15分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物をLC/MS/MSにて定量し、

反応後の本発明化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算する。

[0329] 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阻害を評価する。

[0330] 反応条件は以下のとおり：基質、 $5.6 \mu\text{mol/L}$ 7-BFC；プレ反応時間、0または30分；反応時間、15分；反応温度、 25°C （室温）；CYP3A4含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時 62.5 pmol/mL 、反応時 6.25 pmol/mL （10倍希釈時）；本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ （6点）。

[0331] 96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（ $\text{pH} 7.4$ ）中に酵素、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する。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する。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する。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の蛍光値を測定する。（ $E_x = 420 \text{ nm}$ 、 $E_m = 535 \text{ nm}$ ）

[0332] 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 IC_{50} を算出する。 IC_{50} 値の差が $5\mu\text{mol/L}$ 以上の場合を（+）とし、 $3\mu\text{mol/L}$ 以下の場合を（-）とする。

[0333] 試験例6：Fluctuation Ames Test

本発明化合物の変異原性を評価する。

凍結保存しているネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株） $20\mu\text{L}$ を 10mL 液体栄養培地（2.5% Oxoid nutrient broth No. 2）に接種し 37°C にて10時間、振盪前培養した。TA98株は 7.70mL の菌液を遠心（ $2000\times g$ 、10分間）して培養液を除去する。 7.70mL のMicro F緩衝液（ K_2HPO_4 ： 3.5g/L 、 KH_2PO_4 ： 1g/L 、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ： 1g/L 、クエン酸三ナトリウム二水和物： 0.25g/L 、 $\text{MgSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ： 0.1g/L ）に菌を懸濁し、 120mL 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： 8mg/mL を含むMicro F緩衝液）に添加する。TA100株は 3.42mL 菌液に対しExposure培地 130mL に添加し試験菌液を調製する。本発明化合物DMSO溶液（最高用量 50mg/mL から2～3倍公比で数段階希釈）、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては $50\mu\text{g/mL}$ 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、振盪培養する。

本発明化合物を曝露した菌液460 μ Lを、Indicator培地（ビオチン：8 μ g/mL、ヒスチジン：0.2 μ g/mL、グルコース：8mg/mL、ブロモクレゾールパープル：37.5 μ g/mLを含むMicro 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 $^{\circ}$ Cにて3日間、静置培養する。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。変異原性が陰性のものを（－）、陽性のものを（＋）として示す。

[0334] 試験例7：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する。

全自動パッチクランプシステム（PatchXpress 7000A、Axon Instruments Inc.）を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を－80mVの膜電位に保持し、－50mVのリーク電位を与えた後、＋40mVの脱分極刺激を2秒間、さらに－50mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液（NaCl：135 mmol/L、KCl：5.4 mmol/L、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る。得られたI_{Kr}から、解析ソフト（DataXpress ver. 2、Molecular Devices Co

orporation) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群 (0.1%ジメチルスルホキシド溶液) と比較して、本発明化合物の I_{Kr} への影響を評価する。

試験例 7-2: 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CHO細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流 K^+ 電流 (I_{Kr}) への本発明化合物の作用を検討する。

全自動パッチクランプシステム (QPatch; Sophion Bioscience A/S) 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、 -50 mV のリーク電位を与えた後、 $+20\text{ mV}$ の脱分極刺激を2秒間、さらに -50 mV の再分極刺激を2秒間与えた際に誘発される I_{Kr} を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液 ($\text{NaCl}: 145\text{ mmol/L}$ 、 $\text{KCl}: 4\text{ mmol/L}$ 、 $\text{CaCl}_2: 2\text{ mmol/L}$ 、 $\text{MgCl}_2: 1\text{ mmol/L}$ 、グルコース: 10 mmol/L 、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸): 10 mmol/L 、 $\text{pH}=7.4$) を室温条件下で、10分間細胞に適用させる。得られた I_{Kr} から、解析ソフト (Faster Patch; Sophion Bioscience A/S) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群 (0.1%ジメチルスルホキシド溶液) と比較して、本発明化合物の I_{Kr} への影響を評価する。

[0335] 試験例 8: 溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定する。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pH 6.8人工腸液(0.2 mmol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mLに0.2 mmol/L NaOH試液118 mL、水を加えて1000 mLとした)594 μ Lに添加する。25℃で16時間静置させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール/水=1/1 (V/V)にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いて濾液中濃度を測定する。

[0336] 試験例9：粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にJP-1液(塩化ナトリウム2.0 g、塩酸7.0 mLに水を加えて1000 mLとする)、JP-2液(pH 6.8のリン酸塩緩衝液500 mLに水500 mLを加える)、20 mmol/L タウロコール酸ナトリウム(TCA)/JP-2液(TCA 1.08 gにJP-2液を加え100 mLとする)を200 μ Lずつ添加する。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加する。密閉して37℃で1時間振とう後に濾過し、各濾液100 μ Lにメタノール100 μ Lを添加して2倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量する。

[0337] 製剤例

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

製剤例1 錠剤

本発明化合物	15 mg
乳糖	15 mg
ステアリン酸カルシウム	3 mg

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

[0338] 製剤例 2 カプセル剤

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

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

[0339] 製剤例 3 顆粒剤

本発明化合物	3 0 g
乳糖	2 6 5 g
ステアリン酸マグネシウム	5 g

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

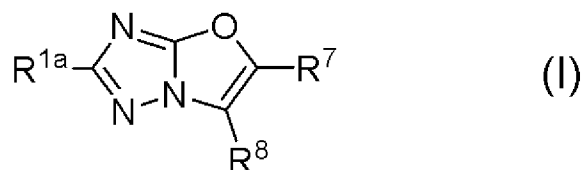
産業上の利用可能性

[0340] 本発明に係る化合物は、N a v 1 . 7 に対する阻害作用を有し、N a v 1 . 7 が関与する疾患または状態の治療剤および／または予防剤として有用であると考えられる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



(式中、

R^{1a}は、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モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、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、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ルキル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキル、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニルア

ミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニルアミノ、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アミノ；

R^7 は、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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または

$-(C(R^9)(R^{10}))_p-R^{11}$ で示される基、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基、もしくは $-C(R^{3a})(R^{4a})-O-Y^a-R^{6a}$ で示される基であり；

R^9 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、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、または非芳香族複素環スルホニル；

R¹⁰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、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルフ

アニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、または非芳香族複素環スルホニル；

R¹¹は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、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アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルアミノ、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^{3a} および R^{4a} は、共に水素原子、または一緒になって、オキシもしくはチオキシ；

R^{5a} 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

は非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、または置換若しくは非置換のアルキルカルボニル；

—Y^a—は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン、置換若しくは非置換のアルケニレン、または置換若しくは非置換のアルキニレン；

R^{6a}は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルホ、シアノ、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、置換も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、置換も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モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、置換若しくは非置換のモノアルキルカルバモイル、置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル、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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル

であるか；または「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する；

R^8 は、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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基であるか；または

$-(C(R^{13})(R^{14}))_q-R^{15}$ で示される基、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、もしくは $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基であり；

R^{13} 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、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、または非芳香族複素環スルホニル；

R¹⁴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、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキル

シリル、アルキル、アルケニル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、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、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、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環ア

ルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、または非芳香族複素環スルホニル；

R¹⁵は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、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、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、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、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、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、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、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、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、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、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アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の芳香族複素環アルキルアミノ、置換若しくは非置換の非芳香族複素環アルキルアミノ、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；

R¹⁶およびR¹⁷は、共に水素原子、または一緒になって、オキシもしくはチオキシ；

R¹⁸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アルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、または置換若しくは非置換のアルキルカルボニル；

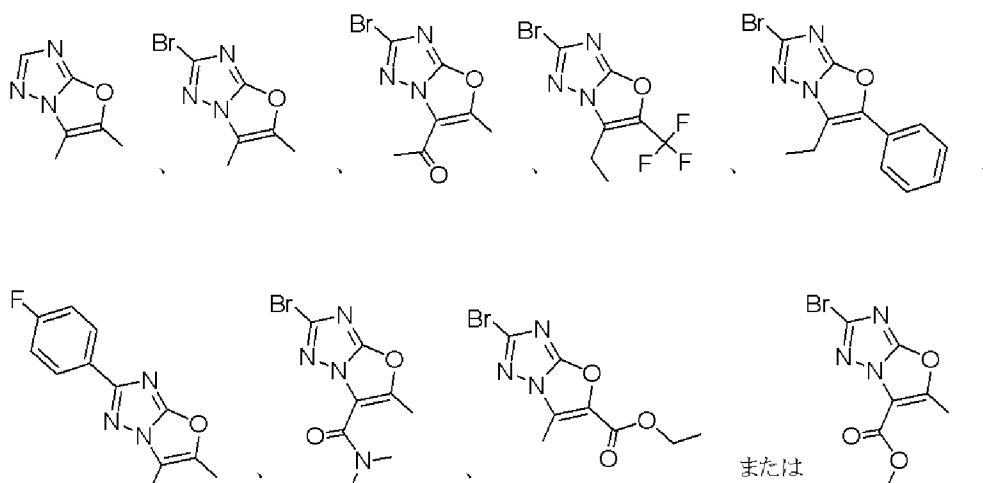
－X－は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン、置換若しくは非置換のアルケニレン、または置換若しくは非置換のアルキニレン；

R¹⁹は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルホ、シアノ、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モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、置換若しくは非置換のモノアルキルカルバモイル、置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル、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、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニルであるか；または「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する；

p および q は、それぞれ独立して、1～5の整数）で示される化合物（ただし、

[化2]



で示される化合物を除く）、

またはその製薬上許容される塩。

[請求項2]

R^{1a} 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キルオキシ、置換もしくは非置換のジアルキルアミノ、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、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芳香族複素環オキシ、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環アルキルオキシである、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]

R^7 が、 $-(C(R^9)(R^{10}))_p-R^{11}$ で示される基、 $-C(R^{3a})(R^{4a})-N(R^{5a})-Y^a-R^{6a}$ で示される基、または $-C(R^{3a})(R^{4a})-O-Y^a-R^{6a}$ で示される基である、請求項1ま

たは2に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^9 が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンであり、 R^{10} が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲンである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項5] R^{11} が、水素原子またはハロゲンである、請求項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。

[請求項6] p が1である、請求項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。

[請求項7] R^{3a} および R^{4a} が、共に水素原子、または一緒になってオキソである、請求項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。

[請求項8] R^{5a} が、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、請求項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。

[請求項9] $-Y^a-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンである、請求項1～8のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項10] R^{6a} が、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、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キルスルホニル、置換若しくは非置換のジアルキルアミノ、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、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芳香族炭素環アミノ、もしくは置換若しくは非置換の非芳香族炭素環アミノであるか；または「 $-R^{5a}$ 」基と「 $-Y^a-R^{6a}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する、請求項1～9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。

- [請求項11] R^8 が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基であるか；または $-(C(R^{13})(R^{14}))_q-R^{15}$ で示される基、 $-C(R^{16})(R^{17})-N(R^{18})-X-R^{19}$ で示される基、もしくは $-C(R^{16})(R^{17})-O-X-R^{19}$ で示される基である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項12] R^{13} が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、またはアルキルであり、 R^{14} が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、またはアルキルである、請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項13] R^{15} が、水素原子、ハロゲン、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基である、請求項1～12のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項14] q が1または2である、請求項1～13のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項15] R^{16} および R^{17} が、共に水素原子、または一緒になってオキソである、請求項1～14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16] R^{18} が、水素原子または置換若しくは非置換のアルキルである、請求項1～15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] $-X-$ が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンである、請求項1～16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18] R^{19} が、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルバモイル、スルホ、シアノ、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換も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モノアルキルアミノ、置換若しくは非置換のジ

アルキルアミノ、置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル、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アミノ、もしくは置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニルであるか；または「 $-R^{18}$ 」基と「 $-X-R^{19}$ 」基が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成する、請求項 1 ～ 17 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19] 請求項 1 ～ 18 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20] N a v 1. 7 阻害作用を有する請求項 19 記載の医薬組成物。

[請求項21] N a v 1. 7 が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、請求項 1 ～ 18 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22] 請求項 1 ～ 18 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、N a v 1. 7 が関与する疾患の治療および／または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/062181

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)

C07D498/04, A61K31/424, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/551

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

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.
A	PILLA, M. et al, The identification of novel orally active mGluR5 antagonist GSK2210875, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010.11.02, Vol.20, No.24, p.7521-7524, entire text, particularly, page 7521, left column, tables 1 to 3	1-21
A	TOZKOPARAN, B. et al, Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents, Medicinal Chemistry Research, 2010.12.12, Vol.21, No.2, p.192-201, entire text, particularly, table 1	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 June, 2013 (19.06.13)

Date of mailing of the international search report
02 July, 2013 (02.07.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/062181

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Sultan CHOWDHURY et al, Discovery of XEN907, a spirooxindole blocker of Nav1.7 for the treatment of pain, BIOORG. MED. CHEM. LETT., 2011.04.24, vol.21, no.12, p.3676-3681, entire text, particularly, tables 1 to 5	1-21
A	US 2012/0010182 A1 (ICAGEN INC.), 12 January 2012 (12.01.2012), entire text; particularly, paragraph [0925] & EP 2590951 A & WO 2012/004743 A1 & UY 33491 A & TW 201206918 A & AR 82201 A & CA 2804593 A	1-21
A	WO 2010/079443 A1 (PFIZER LTD.), 15 July 2010 (15.07.2010), entire text; particularly, pages 345 to 355 & JP 2012-515156 A & US 2010/0197655 A1 & US 2012/0149679 A1 & EP 2385938 A & CA 2747419 A & SG 172108 A & AU 2010204118 A & MX 2011007424 A & CN 102348697 A & EA 201170922 A & IL 213517 D & KR 10-2011-0104558 A	1-21
A	BALL, C. et al, [1,3]Oxazolo[3,2-b][1,2,4] triazoles. A versatile synthesis of a novel heterocycle, Tetrahedron Letters, 2010.05.26, Vol.51, No.30, p.3907-3909, entire text, particularly, table 1, compounds 9a to 9g, scheme 3, compounds 10, 11	1-21
A	WO 1996/31517 A1 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND CO.), 10 October 1996 (10.10.1996), entire text; particularly, claim 1 & AU 5426296 A	1-21
A	JP 02-043540 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 14 February 1990 (14.02.1990), page 30, lower right column, compounds expressed by general formula (X-5) (Family: none)	1-21
A	T. SAMBAIAH et al, Synthesis of 2-Aryl[1,2,4] triazolo[5,1-b]benzoxazoles by Oxidative Cyclization of N-(Benzoxazol-2-yl)benzamidines, SYNTHESIS, 1990.05, no.5, p.422-424, compounds 4aa to 4cc	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/062181

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.: 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 22 pertains to a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
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/JP2013/062181

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D498/04(2006.01)i, A61K31/424(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i*

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

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07D498/04, A61K31/424, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4709, A61K31/496, A61K31/5377, A61K31/551

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

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
A	PILLA, M. et al, The identification of novel orally active mGluR5 antagonist GSK2210875, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010.11.02, Vol.20, No.24, p.7521-7524, 文献全体、特に、第7521頁左欄及び表1-3参照	1-21
A	TOZKOPARAN, B. et al, Design and synthesis of some thiazolotriazolyl esters as anti-inflammatory and analgesic agents, Medicinal Chemistry Research, 2010.12.12, Vol.21, No.2, p.192-201, 文献全体、特に、表1参照	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.06.2013

国際調査報告の発送日

02.07.2013

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100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

谷尾 忍

4 P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	Sultan CHOWDHURY et al, Discovery of XEN907, a spirooxindole blocker of Nav1.7 for the treatment of pain, BIOORG. MED. CHEM. LETT., 2011.04.24, vol.21, no.12, p.3676-3681, 文献全体、特に、表 1 - 5 参照	1 - 2 1
A	US 2012/0010182 A1 (ICAGEN INC.) 2012.01.12, 文献全体、特に、段落 [0 9 2 5] 参照 & EP 2590951 A & WO 2012/004743 A1 & UY 33491 A & TW 201206918 A & AR 82201 A & CA 2804593 A	1 - 2 1
A	WO 2010/079443 A1 (PFIZER LIMITED) 2010.07.15, 文献全体、特に、第 3 4 5 - 3 5 5 頁参照 & JP 2012-515156 A & US 2010/0197655 A1 & US 2012/0149679 A1 & EP 2385938 A & CA 2747419 A & SG 172108 A & AU 2010204118 A & MX 2011007424 A & CN 102348697 A & EA 201170922 A & IL 213517 D & KR 10-2011-0104558 A	1 - 2 1
A	BALL, C. et al, [1,3]Oxazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles. A versatile synthesis of a novel heterocycle, Tetrahedron Letters, 2010.05.26, Vol.51, No.30, p.3907-3909, 文献全体、特に、表 1 の化合物 9 a - 9 g 及びスキーム 3 の化合物 1 0 及び 1 1 参照	1 - 2 1
A	WO 1996/31517 A1 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) 1996.10.10, 文献全体、特に、請求項 1 参照 & AU 5426296 A	1 - 2 1
A	JP 02-043540 A (富士写真フイルム株式会社) 1990.02.14, 第 3 0 頁右下欄の一般式 (X-5) で表される化合物参照 (ファミリーなし)	1 - 2 1
A	T. SAMBAIAH et al, Synthesis of 2-Aryl[1,2,4]triazolo[5,1-b]benzoxazoles by Oxidative Cyclization of N-(Benzoxazol-2-yl)benzamidines, SYNTHESIS, 1990.05, no.5, p.422-424, 化合物 4 a a - 4 c c 参照	1 - 2 1

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

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

1. ☒ 請求項 2 2 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 2 2 は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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

発明の属する分野の分類

C07D498/04(2006.01)i, A61K31/424(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i