(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
2019年6月6日(06.06.2019)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2019/107386 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4245 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *C07D 249/04* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2018/043697

(22) 国際出願日： 2018年11月28日(28.11.2018)

(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 2017-229681 2017年11月29日(29.11.2017) JP

(71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町１－２７ Tokyo (JP).

(72) 発明者: 上野 裕之(UENO Hiroyuki); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 星野 卓哉(HOSHINO Takuya); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

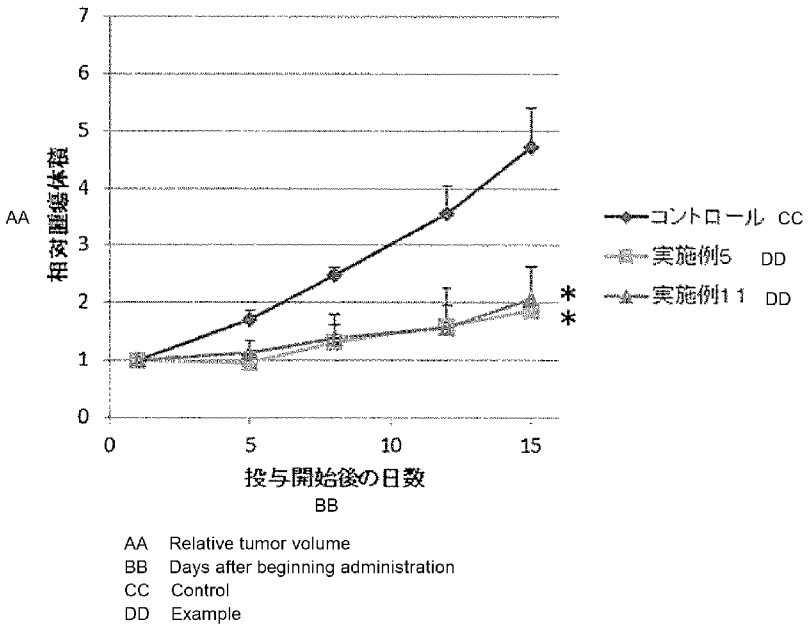
(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所 (HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目５－１ 愛宕グリーンヒルズＭＯＲＩタワー３２階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) **Title:** ANTITUMOR AGENT

(54) 発明の名称： 抗腫瘍剤

[図1]



AA Relative tumor volume
BB Days after beginning administration
CC Control
DD Example

(57) **Abstract:** The present invention provides a method for enhancing an antitumor effect by a compound that strongly inhibits ribonucleotide reductase (RNR) or a salt of said compound. A combination formulation in which a sulfonamide compound that has RNR inhibitory activity and is represented by formula (I) (in the formula, X^1 represents an oxygen atom, etc.; X^2 represents an oxygen atom; X^3 represents -NH-; X^4 represents a hydrogen atom, etc.; R^1 represents -C(R^{11})(R^{12})-, etc.; R^{11} and R^{12} are the same or different and represent a hydrogen atom, etc.; R^2

WO 2019/107386 A1

[続葉有]

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

represents an optionally substituted C6-C14 aromatic hydrocarbon group, etc.; R^3 represents an optionally substituted C6-C14 aromatic hydrocarbon group, etc.; and R^4 represents a hydrogen atom, etc.), or a salt thereof, is administered in combination with another antitumor agent.

(57) 要約：本発明は、リボヌクレオチドリダクターゼ（ＲＮＲ）を強く阻害する化合物又はその塩による抗腫瘍効果の増強方法を提供すること。式（Ｉ）［式中、X^1は、酸素原子等を示し；X^2は、酸素原子を示し；X^3は、－ＮＨ－を示し；X^4は、水素原子等を示し；R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－等を示し；R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子等を示し；R^2は、置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基等を示し；R^3は、置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基等を示し；R^4は、水素原子等を示す］で表されるＲＮＲ阻害活性を有するスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を併用投与する組合せ製剤。

明　細　書

発明の名称 ： 抗腫瘍剤

技術分野

[0001] 本発明は抗腫瘍剤に関し、より詳細には、スルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を組み合わせてなる組み合わせ製剤、及び他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤に関するものである。

背景技術

[0002] リボヌクレオチドリダクターゼ（以下、ＲＮＲともいう）は、大サブユニットＭ１と小サブユニットＭ２のヘテロオリゴマーから構成され、両者の発現が酵素活性に必要とされる。ＲＮＲはリボヌクレオシド　５’－ジホスフェート（以下、ＮＤＰともいう）を基質として認識し、２’－デオキシリボヌクレオシド　５’－ジホスフェート（以下、ｄＮＤＰともいう）へと還元する反応を触媒する。ＲＮＲはｄｅ　ｎｏｖｏ　ｄＮＴＰ合成経路における律速となる酵素であることから、ＲＮＲはＤＮＡ合成及び修復に必須の役割を果たしている（非特許文献１）。

ＲＮＲの酵素活性は細胞の増殖と密接に関連しており、特に癌において酵素活性が高いという報告がある（非特許文献２）。実際に、様々なタイプの固形癌や血液癌において、ＲＮＲのサブユニットの一つであるＭ２の過剰発現やその予後との相関が数多く報告されている（非特許文献３，４）。また、いくつかの癌種由来の細胞株や非臨床モデルにおいて、ＲＮＲを阻害することによる細胞増殖阻害、ｉｎ　ｖｉｖｏでの抗腫瘍効果が報告されており（非特許文献５，６）、ＲＮＲが癌治療の重要な標的分子の１つであることが強く示唆されている。

[0003] 従来、ＲＮＲ阻害活性を有する化合物としては、ヒドロキシウレア（以下、ＨＵともいう）、及び３－アミノピリジン－２－カルボキサアルデヒドチオセミカルバゾン（以下、３－ＡＰともいう）が知られている。これらの化合物は、本発明に係るスルホンアミド化合物と構造が異なる。ＨＵは臨床

で３０年以上に渡って使用されてきたが、ＲＮＲ阻害活性が非常に弱くその効果は限られている（非特許文献７）。また、ＨＵの使用に対する耐性も課題とされている（非特許文献８）。他方、３－ＡＰは金属イオンにキレート可能な構造を有しており、主に鉄イオンにキレートすることでＲＮＲを阻害するとされている（非特許文献９）。しかしながら、３－ＡＰは他の様々な鉄イオン要求性タンパク質へのオフターゲット作用が示唆されており、臨床においては、低酸素症、呼吸困難、メトヘモグロビン血症等の副作用を引き起こすことが知られている（非特許文献１０）。

そのため、より優れたＲＮＲ阻害活性及び金属イオンにキレートしない構造を有し、ＲＮＲに関連する疾患、例えば腫瘍に対して有用なＲＮＲ阻害剤の開発が強く望まれている。

[0004] ＲＮＲ阻害剤と他の抗腫瘍剤との組み合わせによる併用効果がいくつか報告されている。例えば、ＲＮＲ阻害剤である３－ＡＰと代謝拮抗剤であるシタラビン又はゲムシタビンとの組み合わせによる非小細胞肺がん細胞株に対する細胞増殖阻害効果の増強が報告されている（非特許文献１１）。また、３－ＡＰとトポイソメラーゼ阻害薬であるエトポシド又はプラチナ系薬剤であるシスプラチン等との組み合わせによるマウス白血病モデルを用いたｉｎｖｉｖｏでの延命効果の増強が報告されている（非特許文献１２）。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６７，７１－９８．（１９９８）

非特許文献2：Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２４５，５２２８－５２３３．（１９７０）

非特許文献3：Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．５，３１２８ ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｃｏｍｍｓ４１２８（２０１４）

非特許文献4：Ｃｌｉｎ．Ｓｃｉ．１２４，５６７－５７８．（２０１３）

非特許文献5：Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ １７，

１４２３－１４３７（２０１３）

非特許文献6：Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５９，９８３－９９１（２０００）

非特許文献7：Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７８，１１７８－１１８５（２００９）

非特許文献8：Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５４，３６８６－３６９１（１９９４）

非特許文献9：Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｒｅｖ．５７，５４７－５８３（２００５）

非特許文献10：Ｆｕｔｕｒｅ　Ｏｎｃｏｌ．８，１４５－１５０（２０１２）

非特許文献11：Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７３，１５４８－１５５７（２００７）

非特許文献12：Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５９，９８３－９９１（２０００）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明の課題は、ＲＮＲを強く阻害する化合物による抗腫瘍効果の増強方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

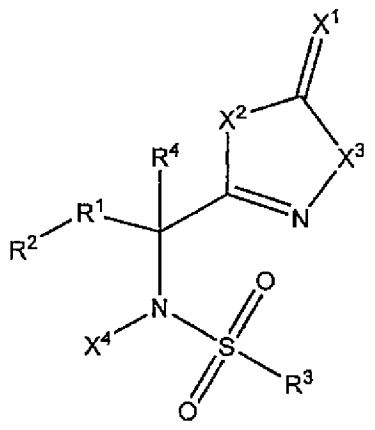
[0007] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、下記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド構造を有する化合物群が、他の抗腫瘍効果を有する化合物（他の抗腫瘍剤）との併用において、優れた抗腫瘍効果の増強作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、次の〔１〕～〔１５〕を提供するものである。

[0008] 〔１〕

下記式（Ｉ）：

[化1]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、

それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含むことを特徴とする、腫瘍の治療及び／又は予防のための組み合わせ製剤。

[0009]〔２〕

式（Ｉ）中、

X^1は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基を示し、ここで、該R^2は、置換基としてR^{21}を有していてもよく；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（R^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有していてもよいか、又は、４～８員飽和複素環と縮合していてもよい（ここで飽和複素環は置換基としてＲｃを有していてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であ

り（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒ^{4}は、水素原子である、

〔１〕記載の組み合わせ製剤。

[0010] 〔３〕

式（Ｉ）中、

Ｘ^{1}は、酸素原子であり；

Ｘ^{2}は、酸素原子であり；

Ｘ^{3}は、－ＮＨ－であり；

Ｘ^{4}は、水素原子であり；

Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｒ^{11}）（Ｒ^{12}）－であり；

Ｒ^{11}とＲ^{12}は、一方が水素原子であり、他方がＣ１－Ｃ６アルキル基であり；

Ｒ^{2}は、フェニル基を示し、ここで、該Ｒ^{2}は、置換基としてＲ^{21}を有していてもよく；

Ｒ^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒ^{21}が複数存在する場合、Ｒ^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒ^{3}は、置換基としてＲ^{31}を有していてもよいか、又は、酸素原子を１個有する単環の６員の飽和複素環と縮合していてもよい（ここで飽和複素環は置換基としてＲｃを有していてもよい）、フェニル基であり；

Ｒ^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（Ｒ^{31}が複数存在する場合、Ｒ^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒ^{4}は、水素原子である、

〔１〕又は〔２〕記載の組み合わせ製剤。

[0011] 〔４〕

式（Ｉ）中、

Ｘ^{1}は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、一方が水素原子であり、他方がメチル基であり；

R^2は、置換基としてR^{21}を有するフェニル基を示し；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基でありR^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有するフェニル基、又は置換基としてＲｃを有するクロマニル基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

R^4は、水素原子である、

〔１〕～〔３〕のいずれかに記載の組み合わせ製剤。

[0012] 〔５〕

スルホンアミド化合物が以下の（１）～（５）に表される化合物のいずれかである、〔１〕～〔４〕のいずれかに記載の組み合わせ製剤：

（１）５－ブロモ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（２）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（３）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－

フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（４）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシ－４－メチルクロマン－８－スルホンアミド

（５）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシクロマン－８－スルホンアミド。

[0013] 〔６〕

式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することを特徴とする、〔１〕～〔５〕のいずれかに記載の組み合わせ製剤。

[0014] 〔７〕

他の抗腫瘍剤が、代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、植物アルカロイド系薬剤、及び分子標的薬から選ばれる少なくとも１種以上である、〔１〕～〔６〕のいずれかに記載の組み合わせ製剤。

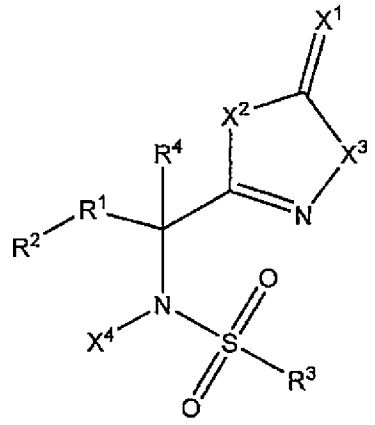
[0015] 〔８〕

他の抗腫瘍剤が、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、トリフルリジン、フルダラビン（又は活性代謝物であるフルダラビンヌクレオシド）、シタラビン、ゲムシタビン、デシタビン、グアデシタビン、アザシチジン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ＡＺＤ６７３８、プレキサセルチブ（Ｐｒｅｘａｓｅｒｔｉｂ）、ＳＣＨ９００７７６、ルミネスピブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ラパチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンから選ばれる少なくとも１種以上である、〔１〕～〔７〕のいずれかに記載の組み合わせ製剤。

[0016] 〔９〕

下記式（Ｉ）：

[化2]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複

素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

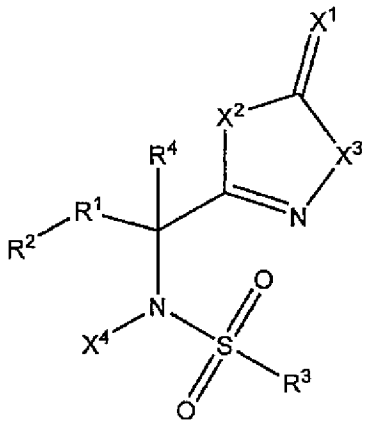
（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を有効成分とする、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤。

[0017] 〔１０〕

他の抗腫瘍剤を投与された癌患者を治療するための、スルホンアミド化合物又はその塩を含有する抗腫瘍剤であって、スルホンアミド化合物が、下記式（Ｉ）：

[化3]



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

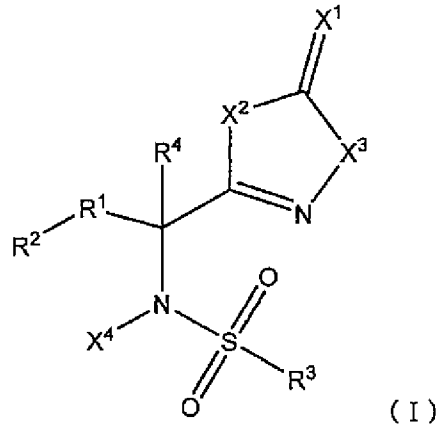
（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表される化合物である抗腫瘍剤。

[0018] 〔１１〕

スルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含む医薬組成物であって、スルホンアミド化合物が、下記式（Ｉ）：

[化4]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、

それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

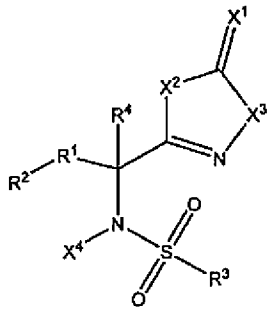
（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表される化合物である上記組成物。

[0019] 〔１２〕

他の抗腫瘍剤と同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することによって腫瘍の治療及び／又は予防に使用するための下記式（Ｉ）：

[化5]



(I)

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

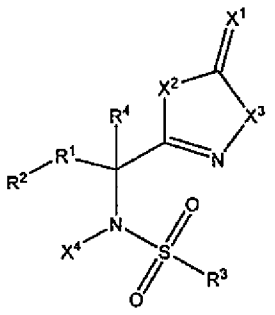
（ただし、Ｘ[2]が酸素原子、Ｘ[3]が－ＮＨ－、Ｘ[4]が水素原子、Ｒ[1]が－ＣＨ$_2$－、Ｒ[2]がフェニル基、Ｒ[3]が４－メチルフェニル基、Ｒ[4]が水素原子であるとき、Ｘ[1]は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩。

[0020] 〔１３〕

同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することによって腫瘍の治療及び／又は予防に使用するための下記式（Ｉ）：

[化6]



(I)

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

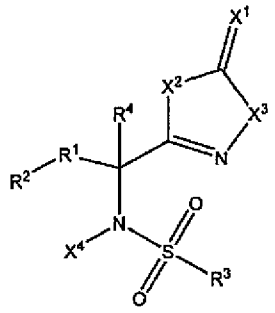
（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを組み合わせ製剤として含む製品。

[0021] 〔１４〕

下記式（Ｉ）：

[化7]



(I)

[式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、

それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

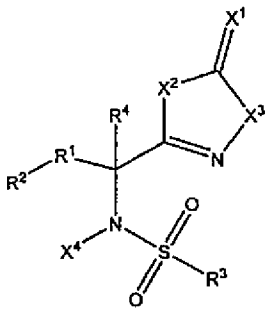
（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することを含む、腫瘍の治療及び／又は予防方法。

[0022] 〔１５〕

下記式（Ｉ）：

[化8]



(I)

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭

化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を、他の抗腫瘍剤が投与された癌患者に投与することを含む、腫瘍の治療及び／又は予防方法。

[0023] 本発明は、以下の態様にも関する。

・上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含む腫瘍の予防及び／又は治療のための医薬組成物。

・他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強するための、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩。

・他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果を増強するための、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の使用。

・他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤を製造するための、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の使用。

・上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを組み合わせて、予防及び／又は治療に有効な量を患者に投与する工程を含む、腫瘍の予防及び／又は治療方法。

・上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を、予防及び／又は治療に有効な量を他の抗腫瘍剤が投与された癌患者に投与する工程を含む、腫瘍の予防及び／又は治療方法。

・上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を、治療及び／又は予防に有効な量を他の抗腫瘍剤が投与された癌患者に投与する工程を含む、抗腫瘍効果増強方法。

・腫瘍を予防及び／又は治療する際に同時に、逐次的に、又は間隔をあけて使用するための組み合わせ製剤としての、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含む製品。

[0024] 本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号2017-229681号の開示内容を包含する。

発明の効果

[0025] 本発明によれば、副作用の発症を抑えつつ、優れた抗腫瘍効果を奏する癌治療を行うことが可能である。

図面の簡単な説明

[0026] [図1]ヒト由来血液癌細胞株皮下移植マウスに対する実施例化合物５及び１１の経口投与による抗腫瘍効果を相対腫瘍体積（Ｒｅｌａｔｉｖｅ　ｔｕｍｏｒ　ｖｏｌｕｍｅ；以下「ＲＴＶ」ともいう）の経日的推移によって示す図である。

[図2]ヒト由来血液癌細胞株皮下移植マウスに対する実施例化合物１及び１４の経口投与による抗腫瘍効果をＲＴＶの経日的推移によって示す図である。

[図3]ヒト由来血液癌細胞株皮下移植マウスに対する実施例化合物２０９Ａ、２２２Ａ及び２３５Ａの経口投与による抗腫瘍効果をＲＴＶの経日的推移によって示す図である。

[図4]ヒト由来血液癌細胞株皮下移植マウスに対する実施例化合物２００Ａ及

び２２８Ａの経口投与による抗腫瘍効果をＲＴＶの経日的推移によって示す図である。

発明を実施するための形態

[0027] 本発明において、他の抗腫瘍剤と優れた相乗効果をもたらすＲＮＲ阻害剤は、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩である。

[0028] 本明細書における基の記載において「ＣＡ－ＣＢ」とは、炭素数がＡ～Ｂの基であることを示す。例えば、「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は炭素数１～６のアルキル基を示す。また「Ａ～Ｂ員」とは、環を構成する原子数（環員数）がＡ～Ｂであることを示す。例えば、「５～１０員不飽和複素環式基」とは、環員数が５～１０である不飽和複素環式基を意味する。

[0029] 本願明細書において「置換基」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、不飽和複素環式基、飽和複素環式基、含窒素飽和複素環式基、含窒素飽和複素環カルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基等が挙げられる。

[0030] 本願明細書において「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0031] 本願明細書において「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、炭素数１～６の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基であり、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

[0032] 本願明細書において「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」は、炭素数２～６の直鎖状又は分枝鎖状の、三重結合を少なくとも１個有する不飽和炭化水素基であ

り、例えば、エチニル基、１－又は２－プロピニル基、１－、２－又は３－ブチニル基、１－メチル－２－プロピニル基等が挙げられる。

[0033] 本願明細書において「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、炭素数３～６の環状の飽和炭化水素基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0034] 本願明細書において「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」は、炭素数１～６の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基が結合したオキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0035] 本願明細書において「Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基」は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基の水素原子がＣ１－Ｃ６アルコキシ基で置換された基であり、例えば、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、プロポキシメトキシ基等が挙げられる。

[0036] 本願明細書において「ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基」は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基の１個又は２個以上の水素原子がハロゲン原子で置換された基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロエチル基、１，１，１－トリフルオロエチル基、モノフルオロ－ｎ－プロピル基、パーフルオロ－ｎ－プロピル基、パーフルオロイソプロピル基等が挙げられる。

[0037] 本願明細書において「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、炭素数６～１４の芳香族性を有する単環性又は多環性の炭化水素基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントリル基、フルオレニル基等が挙げられる。

[0038] 本明細書において「不飽和複素環式基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１個以上（好ましくは１～４個、より好ましくは１～３個）有する、単環性又は多環性の不飽和複素環式基である。不

飽和複素環式基には、完全に不飽和な複素環式基（完全不飽和複素環式基）と、一部、部分的に不飽和な複素環式基（部分不飽和複素環式基）がある。

[0039] 完全不飽和複素環式基として、例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラニル基（フリル基）、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チオフェニル基（チエニル基）、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基（ピリジル基）、ピリミジニル基（ピリミジル基）、ピラジニル基（ピラジル基）、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基（ベンズピラゾール基）、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、アザインドリル基、ピロロピリジニル基、イミダゾピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、ピロロピリミジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチオフェニル基（ベンゾチエニル基）、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾフラニル基（ベンゾフリル基）、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。

[0040] 部分不飽和複素環式基として、例えば、ジヒドロピラニル基、ジヒドロトリアゾリル基、ジヒドロフラニル基、ジヒドロオキサジアゾリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロキナゾリニル基、インドリニル基、テトラヒドロイソキノリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基、ジヒドロピリドオキサジニル基等が挙げられる。

[0041] 本明細書において「飽和複素環式基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１個以上（好ましくは１～４個、より好ましくは１～３個）有する、単環性又は多環性の完全飽和の複素環式基であり、具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、テト

ラヒドロチオフェニル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基等が挙げられる。

[0042] 本明細書において「含窒素飽和複素環式基」は、１個以上の窒素原子を有し、任意に窒素原子以外のヘテロ原子を有する飽和複素環式基であり、例えば、モルホリノ基が挙げられる。

[0043] 本願明細書において「含窒素飽和複素環カルボニル基」は、含窒素飽和複素環式基が結合したカルボニル基であり、例えば、モルホリノカルボニル基が挙げられる。

[0044] 本明細書において「Ｃ１－Ｃ１４アシル基」は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基又は不飽和複素環式基が結合したカルボニル基であり、例えば、ホルミル基；アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基等の（Ｃ１－Ｃ６アルキル）カルボニル基；シクロプロパノイル基、シクロブタノイル基等の（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）カルボニル基；ベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、フルオレニルカルボニル基等の（Ｃ６－Ｃ１３）アリールカルボニル基が挙げられる。

[0045] 本明細書において「Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基」は、１個又は２個の水素原子がＣ１－Ｃ１４アシル基で置換されたアミノ基であり、例えば、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、シクロプロパノイルアミノ基等が挙げられる。

[0046] 本明細書において「Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基」は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基が結合したカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0047] 本明細書において「Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基」は、例えば、ホルミルオキシ基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、ｎ－プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、ｎ－ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルカ

ルボニルオキシ基、ｎ－ペンチルカルボニルオキシ基、イソペンチルカルボニルオキシ基、ヘキシルカルボニルオキシ基等の（Ｃ１－Ｃ６アルキル）カルボニルオキシ基；シクロプロパノイルオキシ基、シクロブタノイルオキシ基等の（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）カルボニルオキシ基；フェニルカルボニルオキシ基、ナフチルカルボニルオキシ基、フルオレニルカルボニルオキシ基等の（Ｃ６－Ｃ１３アリール）カルボニルオキシ基が挙げられる。

[0048] 本明細書において「Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基」は、１個の水素原子がアリール基で置換されたアルキルオキシ基であり、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フルオレニルメチルオキシ基等が挙げられる。

[0049] 本明細書において「飽和又は部分不飽和の炭化水素環」は、単環性又は多環性の飽和又は部分的に不飽和な炭化水素環であり、例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、シクロブテン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、シクロオクタジエン環等が挙げられる。

[0050] 本明細書において「飽和又は部分不飽和の複素環」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を有する、単環性又は多環性の飽和又は部分的に不飽和な複素環であり、例えば、オキシラン環、アゼチジン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、テトラヒドロチオフェン環、ジヒドロピラン環、ジヒドロフラン環等が挙げられる。

[0051] 本明細書において「スピロ複素環式基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子とスピロ炭素原子を有する飽和又は不飽和のスピロ複素環式基であり、例えば、２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタニル基、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナニル基等が挙げられる。

[0052] 本明細書において「橋かけ複素環式基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素

原子から選択されるヘテロ原子と２個の橋頭炭素を有する二環以上の橋かけ複素環式基であり、例えば、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基等が挙げられる。

[0053] 本明細書の式（Ｉ）で表される化合物において、X^1は、酸素原子、又は硫黄原子である。X^1は、好ましくは酸素原子である。

[0054] 本明細書の式（Ｉ）で表される化合物において、X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－である。X^2は、好ましくは酸素原子である。

[0055] 本明細書の式（Ｉ）で表される化合物において、X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子である。X^3は、好ましくは－ＮＨ－である。

[0056] 式（Ｉ）で表される化合物において、X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基である。

X^4で示される「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

X^4は、好ましくは水素原子、又はメチル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0057] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－である。

－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－におけるR^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成する。

R^{11}とR^{12}で示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

R^{11}とR^{12}で示される「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基又はエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0058] R^{11}とR^{12}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって形成する「炭素

数３～８の飽和炭化水素環」は、好ましくは炭素数３～６の単環性の飽和炭化水素環であり、より好ましくはシクロプロパン環である。

好ましくは、R^{11}は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{12}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはR^{11}とR^{12}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成する。より好ましくはR^{11}はＣ１－Ｃ６アルキル基、R^{12}は水素原子であり、特に好ましくはR^{11}はメチル基、R^{12}は水素原子である。

[0059] R^1は、好ましくは－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり、R^{11}は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{12}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはR^{11}とR^{12}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成する。より好ましくは、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり、R^{11}はＣ１－Ｃ６アルキル基、R^{12}は水素原子である。特に好ましくは、－ＣＨ（CH_3）－である。

[0060] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基である。

R^2で示される「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基、又はナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

また、R^2で示される「９～１０員の完全不飽和複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する二環性の９～１０員の完全不飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～２個有する二環性の９～１０員の完全不飽和複素環式基であり、より好ましくはベンゾチオフェニル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基である。

[0061] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^2は、無置換であってもよく、置換基を有していてもよい。また、R^2は、芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子

上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよい。

R^2が置換基を有する場合、当該置換基の置換位置は特に限定されないが、例えば、R^2がフェニル基の場合、好ましくは２、３、５、又は６位である。また、置換基の数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～４個であり、より好ましくは１～４個、或いは１～３個である。置換基の数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0062] 式（Ｉ）で表される化合物において、好ましくは、R^2は、前記の「置換基」によって置換されていてもよく、より好ましくは、R^2は、R^{21}によって置換されていてもよい。また、好ましくは、R^2は、芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、Ｒｚにより置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよい。

[0063] R^2に置換し得る基R^{21}は、ハロゲン原子、アミノカルボニル基、シアノ基、Ｒｘによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｒｘによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｒｘによって置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニル基、Ｒｙによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は、Ｒｚによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基である。

R^{21}の置換位置は特に限定されないが、例えば、R^2がフェニル基の場合、好ましくは２、３、５、又は６位である。また、置換基R^{21}の数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～４個であり、より好ましくは１～４個、或いは１～３個である。置換基R^{21}の数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0064] R^{21}で示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子である。

[0065] R^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基、又はエチル基である。

R^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における置換基Ｒｘは、ハロゲン原子、又はＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基である。当該置換基Ｒｘは、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ１－Ｃ６アルキル基に置換するＲｘの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～３個である。置換基Ｒｘの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0066] R^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、好ましくはシクロプロピル基である。

R^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における置換基Ｒｘは、前記のとおりハロゲン原子、又はＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基に置換するＲｘの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個であり、より好ましくは０個である。置換基Ｒｘの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0067] R^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニル基」における「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」は、好ましくはＣ２－Ｃ４アルキニル基であり、より好ましくはエチニル基である。

R^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニル基」における置換基Ｒｘは、前記のとおりハロゲン原子、又はＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、好ましくはＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、より好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

Ｃ２－Ｃ６アルキニル基に置換するＲｘの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個であり、より好ましくは１個である。置換基Ｒｘの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0068] Ｒ^{21}で示される「Ｒｙによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

Ｒ^{21}で示される「Ｒｙによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における置換基Ｒｙは、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基である。

Ｒｙで示されるハロゲン原子は、好ましくはフッ素原子、又は塩素原子である。また、Ｒｙで示されるＣ１－Ｃ６アルコキシ基は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。Ｒ^{21}で示される「Ｒｙによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における置換基Ｒｙは、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又はＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、又はメトキシ基である。Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基に置換するＲｙの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個又は２個である。置換基Ｒｙの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0069] Ｒ^{21}で示される「Ｒｚによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における「５～１０員の不飽和複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全に又は部分的に不飽和な複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基であり、さらに好ましくは窒素原子又は酸素原子を１～３個有する単環性の５～６員の不飽和複素環式基である。好ましくは、ピロリル基、イミダゾリ

ル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、オキサゾリル基、ジヒドロピリドオキサジニル基であり、より好ましくは、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、オキサゾリル基、ジヒドロピリドオキサジニル基であり、より好ましくはピラゾリル基である。

[0070] R^{21}で示される「Ｒｚによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における置換基Ｒｚは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、含窒素飽和複素環式基、又は含窒素飽和複素環カルボニル基である。

Ｒｚで示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子、又は塩素原子である。

Ｒｚで示される「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基、又はエチル基である。

Ｒｚで示される「ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはハロゲノＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基である。　Ｒｚで示される「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、好ましくはシクロプロピル基、又はシクロブチル基である。

Ｒｚで示される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

Ｒｚで示される「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはフェニル基である。　Ｒｚで示される「含窒素飽和複素環式基」は、好ましくはモルホリノ基、又はピペリジニル基である。

Ｒｚで示される「含窒素飽和複素環カルボニル基」は、好ましくはモルホリノカルボニル基である。

[0071] 「Ｒｚによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における置換基Ｒｚは、好ましくはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、フェニル基、モルホリノ基、ピペリジニル基、又はモルホリノ

カルボニル基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。５～１０員の不飽和複素環式基に置換するＲｚの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは好ましくは１又は２個である。置換基Ｒｚの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0072] Ｒ[2]に置換し得る基Ｒ[21]は、好ましくは、ハロゲン原子、アミノカルボニル基、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基（Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基により置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、含窒素飽和複素環式基及び含窒素飽和複素環カルボニル基からなる群から選ばれる基により置換されていてもよい）である。

[0073] より好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、フェニル基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、モルホリノ基、ピペリジニル基及びモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

より好ましくは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は窒素原子を１～３個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキ

ル基によって置換されていてもよい）である。

より好ましくは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基である。

[0074] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^2に置換する基が２つ以上で、R^2の芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合、それらが結合する炭素原子と一緒になって形成する「置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は当該環、例えばベンゼン環に縮合する環である。「置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」における「４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は、好ましくは炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環であり、より好ましくは炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環であり、より好ましくは炭素数４～６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環であり、さらに好ましくは炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環であり、より好ましくは炭素数５の単環性の飽和炭化水素環である。

[0075] 「Ｒｚにより置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」における置換基Ｒｚは、前記のとおりハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、含窒素飽和複素環式基、又は含窒素飽和複素環カルボニル基であり、好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基ある。飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環に置換するＲｚの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個であり、より好ましくは０個、すなわち無置換である。置換基Ｒｚの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なっ

てもよい。

[0076] 「Ｒｚにより置換基されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は、好ましくは、Ｒｚにより置換基されていてもよい炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環であり、より好ましくは、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）であり、より好ましくは、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）であり、より好ましくは、炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）である。

[0077] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^2の芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合に形成される縮合環は、例えば、ジヒドロインデン環、テトラヒドロナフタレン環、ジヒドロベンゾフラン環等を挙げることができる。

[0078] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^2は、好ましくはＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する二環性の９～１０員の完全不飽和複素環式基であり、ここで、該R^2は、R^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）を形成して

もよく；

[0079] R^{21}は、ハロゲン原子、アミノカルボニル基、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基（Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基により置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、含窒素飽和複素環式基及び含窒素飽和複素環カルボニル基からなる群から選ばれる基により置換されていてもよい）である。

[0080] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^{2}は、より好ましくはＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、ここで、該R^{2}は、R^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）を形成してもよく；

[0081] R^{21}は、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、フェニル基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、モルホリノ基、ピペリジニル基及びモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0082] また、式（Ｉ）で表される化合物において、R^{2}は、さらに好ましくはＣ６

－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、ここで、該Ｒ[2]は、Ｒ[21]によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）を形成してもよく；

Ｒ[21]は、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は窒素原子を１～３個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）である。

[0083] また、式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[2]は、特に好ましくはフェニル基又はナフチル基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）；インダニル基（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル基）；又はテトラヒドロナフチル基である。

[0084] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基である。

Ｒ[3]で示される「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基、又はナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

[0085] Ｒ[3]で示される「５～１０員の完全不飽和複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全不飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～７員の完全不飽和複素環式基であり、特に好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の完全不飽和複素環式基である。好ましくは、イミダゾリル基、ピリジル基、チオフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イソキサゾリル基、キノリル基であり、より好ましくはイミダゾリル基、ピ

リジル基、チオフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、キノリル基であり、より好ましくは、ピリジル基、チオフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾトリアゾリル基、キノリル基であり、より好ましくはピリジル基である。

[0086] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^3は、無置換であってもよく、置換基を有していてもよい。また、R^3は、芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよい。

R^3が置換基を有する場合、当該置換基の置換位置は特に限定されない。また、置換基の数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～４個であり、さらに好ましくは１～４個であり、さらに好ましくは１～３個である。置換基の数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

式（Ｉ）で表される化合物において、好ましくは、R^3は、前記の「置換基」によって置換されていてもよく、より好ましくは、R^3は、R^{31}によって置換されていてもよい。また、好ましくは、R^3は、芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、Ｒｃによって置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよい。

[0087] R^3に置換し得る基R^{31}は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｒａによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｒａによって置換されていてもよいアミノ基、Ｒｂによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ１４アシル基、Ｒｂによって置換さ

れていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、Ｒｃによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基、Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆである。

置換基Ｒ^{31}の数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～４個であり、さらに好ましくは１～４個であり、さらに好ましくは１～３個である。置換基Ｒ^{31}の数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0088] Ｒ^{31}で示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子であり、より好ましくは塩素原子、又は臭素原子である。

[0089] Ｒ^{31}で示される「Ｒａによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

Ｒ^{31}で示される「Ｒａによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における置換基Ｒａは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基である。

Ｒａで示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子である。

Ｒａで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシル基」は、好ましくはアセチル基である。

Ｒａで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基」は、好ましくはアセチルオキシ基である。

Ｒａで示される「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」は、好ましくはエチニル基、１－プロピニル基である。

Ｒａで示される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基」は、好ましくはメトキシメトキシ基である。

[0090] Ｒ^{31}で示される「Ｒａによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における置換基Ｒａは、好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、又はＣ１－Ｃ６アルコキ

シＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、より好ましくはハロゲン原子、又はヒドロキシ基である。Ｃ１－Ｃ６アルキル基に置換するＲａの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個又は２個以上である。置換基Ｒａの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0091] Ｒ[31]で示される「Ｒａによって置換されていてもよいアミノ基」における置換基Ｒａは、前記のとおりハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、好ましくはＣ１－Ｃ１４アシル基であり、より好ましくはアセチル基である。

アミノ基に置換するＲａの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個であり、より好ましくは０個である。

[0092] Ｒ[31]で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、好ましくはシクロプロピル基である。

Ｒ[31]で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における置換基Ｒｂは、ハロゲン原子、アミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基である。

[0093] 当該Ｒｂで示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子である。

当該Ｒｂで示される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

Ｒ[31]で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における置換基Ｒｂは、好ましくはアミノ基である。Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基に置換するＲｂの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個である。置換基Ｒｂの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0094] Ｒ[31]で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基」における「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アル

コキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

R^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基」における置換基Ｒｂは、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基に置換するＲｂの数は特に限定されないが、０個、すなわち無置換であるか、或いは１個又は２個である。置換基Ｒｂの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0095] R^{31}で示される「Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基」は、好ましくはＣ２－Ｃ４アルコキシカルボニル基であり、より好ましくはメトキシカルボニル基である。

[0096] R^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ１４アシル基」における「Ｃ１－Ｃ１４アシル基」は、好ましくはアセチル基である。

R^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ１４アシル基」における置換基Ｒｂは、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ１－Ｃ１４アシル基に置換するＲｂの数は特に限定されないが、０個、すなわち無置換であるか、或いは１～３個である。置換基Ｒｂの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0097] R^{31}で示される「チオアミド基」は、好ましくは－Ｃ（＝Ｓ）－NH_2である。

[0098] R^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

R^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における置換基Ｒｂは、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、好ましくはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ

３アルコキシ基であり、より好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基に置換するＲｂの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個である。置換基Ｒｂの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0099] Ｒ^{31}で示される「Ｒｃによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における「５～１０員の不飽和複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全に又は部分的に不飽和な複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の５～６員の不飽和複素環式基である。好ましくはピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサジアゾリル基が挙げられ、好ましくはピラゾリル基、１，３，４－オキサジアゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３，４－オキサアゾリル基である。

[0100] Ｒ^{31}で示される「１又は２以上のＲｃによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における置換基Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、又はＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基である。

Ｒｃで示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子である。

Ｒｃで示される「ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基、ヒドロキシエチル基である。

Ｒｃで示される「ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはハロゲノＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはトリフルオロメチル基、ジフルオロエチル基である。

Ｒｃで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシル基」は、好ましくはアセチル基、シクロプロパノイル基である。

Ｒｃで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基」は、好ましくはアセチルアミノ基である。

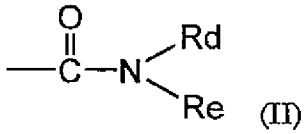
Ｒｃで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基」は、好ましくはアセチルオキシ基である。

Ｒｃで示される「Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基」は、好ましくはベンジルオキシ基である。

[0101] Ｒ^{31}で示される「Ｒｃによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における置換基Ｒｃは、好ましくはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又はオキソ基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基、又はオキソ基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基である。５～１０員の不飽和複素環式基に置換するＲｃの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１又は２個以上であり、より好ましくは０個である。置換基Ｒｃの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0102] Ｒ^{31}で示される「Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基」は、具体的には、次の基（ＩＩ）で表される。

[0103] [化9]



(II)

[0104] 基ＲｄとＲｅは、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが隣接する窒素原子と一緒になって、アミノ基で置換されていてもよい４～１０員の飽和若しくは不飽和の複素環式基、スピロ複素環式基又は橋かけ複素環式基を形成する。

Ｒｄ又はＲｅで示される「Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基」は、好まし

くはベンジルオキシ基である。

Ｒｄ又はＲｅで示される「ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基、ヒドロキシエチル基である。

[0105] Ｒｄ又はＲｅが、これらが隣接する窒素原子と一緒になって形成する「アミノ基で置換されていてもよい４～１０員の飽和の複素環式基」における「飽和の複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の４～１０員の飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の飽和複素環式基であり、特に好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基である。

Ｒｄ又はＲｅが、これらが隣接する窒素原子と一緒になって形成する「アミノ基で置換されていてもよい４～１０員の飽和若しくは不飽和の複素環式基」における「不飽和の複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の不飽和複素環式基であり、特に好ましくはピロリル基である。

[0106] Ｒｄ又はＲｅが、これらが隣接する窒素原子と一緒になって形成する「スピロ複素環式基」は、好ましくはモノスピロ複素環式基であり、より好ましくはオキソアザスピロノナニルカルバモイル基、アザスピロオクタニルカルバモイル基である。

Ｒｄ又はＲｅが、これらが隣接する窒素原子と一緒になって形成する「橋かけ複素環式基」は、好ましくは二環系橋かけ複素環式基であり、より好ましくはオキソアザビシクロオクタニルカルバモイル基である。

[0107] R^{31}で示される「Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカル

ボニル基」における置換基Ｒｄ及びＲｅは、好ましくは同一又は異なって、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、

或いはそれらが隣接する窒素原子と一緒になって、アミノ基で置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の飽和複素環式基、モノスピロ複素環式基又は二環系橋かけ複素環式基を形成する、である。

[0108] Ｒ^{31}で示される「Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基」は、好ましくは－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、（Ｃ７－Ｃ１３アラルキル）オキシアミノカルボニル基、又は環状アミノカルボニル基であり、より好ましくは－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ３アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、ピペリジン－１－イルカルボニル基、ピペラジン－１－イルカルボニル基、モルホリン－４－イルカルボニル基、アゼチジン－１－イルカルボニル基、オキソアザビシクロオクタニルカルボニル基、オキソアザスピロノナニルカルボニル基、アザスピロオクタニルカルボニル基、であり、特に好ましくは－ＣＯＮＨ$_2$基、ジメチルアミノカルボニル基、又はピロリジン－１－イルカルボニル基である。

[0109] Ｒ^{31}で示される「－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆ」におけるＲｆは、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は４～１０員の飽和複素環式基である。

Ｒｆで示されるＣ１－Ｃ６アルキル基は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

Ｒｆで示される４～１０員の飽和複素環式基は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の４～１０員の飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の飽和複素環式基であり、特に好ましくはピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基である。

R^{31}で示される「－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆ」は、好ましくはアミノスルホニル基、メチルスルホニル基、又はピペリジノスルホニル基である。

[0110] R^3に置換し得る基R^{31}は、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基（Ｃ１－Ｃ１４アシル基によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基（ハロゲン原子、アミノ基及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、オキソ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基（ここで、Ｒｄ及びＲｅは、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが隣接する窒素原子と一緒になって、アミノ基で置換されていてもよい、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の４～１０員の飽和若しくは不飽和の複素環式基、スピロ複素環式基又は橋かけ複素環式基を形成する）、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆ（ここで、該Ｒｆは、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は４～１０員の飽和複素環式基である）である。

[0111] より好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１

－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、（Ｃ７－Ｃ１３アラルキル）オキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、又はピペリジノスルホニル基である。

[0112] より好ましくは、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はヒドロキシアミノカルボニル基である。

より好ましくは、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又は－ＣＯＮＨ$_2$基である。

[0113] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{3}に置換する基が２つ以上で、Ｒ^{3}の芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合、それらが結合する炭素原子と一緒になって形成する「置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は当該環、例えばベンゼン環に縮合する環である。「置換基を有していてもよい４～８員の

飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」における「４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は、好ましくは炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の４～８員の飽和又は部分的に不飽和な複素環であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環であり、さらに好ましくは酸素原子を１又は２個有する単環性の６員の飽和又は部分不飽和の複素環である。

[0114] 「Ｒｃによって置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」における置換基Ｒｃは、前記のとおりハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、又はＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基であり、好ましくはヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基であり、より好ましくはヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基である。飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環に置換するＲｃの数は特に限定されないが、好ましくは１～３個である。置換基Ｒｃの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0115] 「Ｒｃによって置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は、好ましくは、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基及びＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の４～

８員の飽和又は部分的に不飽和な複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基及びＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0116] より好ましくは、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0117] より好ましくは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

より好ましくは、酸素原子を１又は２個有する単環性の６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0118] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^3の芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合に形成される縮合環は、例えば、クロマン環、ジヒドロベンゾオキサジン環、ジヒドロインデン環、インドリン環

、テトラヒドロキノキサリン環、ジヒドロベンゾジオキサイン環、テトラヒドロナフタレン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、ジヒドロベンゾチオフェン環、イソインドリン環、ジヒドロイソベンゾフラン環、ジヒドロベンゾイミダゾール環等を挙げることができる。

[0119] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{3}は、好ましくはＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全不飽和複素環式基であり、ここで、該Ｒ^{3}は、Ｒ^{31}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基及びＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の４～８員の飽和又は部分的に不飽和な複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基及びＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよく；

[0120] Ｒ^{31}は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基（Ｃ１－Ｃ１４アシル基によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換

されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基（ハロゲン原子、アミノ基及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、オキソ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基（ここで、Ｒｄ及びＲｅは、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが隣接する窒素原子と一緒になって、アミノ基で置換されていてもよい、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の４～１０員の飽和若しくは不飽和の複素環式基、スピロ複素環式基又は橋かけ複素環式基を形成する）、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆ（ここで、該Ｒｆは、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は４～１０員の飽和複素環式基である）である。

[0121] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{3}は、より好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全不飽和複素環式基であり、ここで、該Ｒ^{3}は、Ｒ^{31}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄

原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよく；

[0122] R^{31}は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、－ＣＯＮH_2基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、（Ｃ７－Ｃ１３アラルキル）オキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、又はピペリジノスルホニル基である。

[0123] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^3は、さらに好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ここで、該Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基は、R^{31}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽

和の複素環（ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の完全不飽和複素環式基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、モルホリン－４－イルカルボニル基、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナニル基、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基及び８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）であり、；

[0124] Ｒ^{31}は、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はヒドロキシアミノカルボニル基である。

[0125] また、式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{3}は、特に好ましくはフェニル基（ここで、該フェニル基は、Ｒ^{31}によって置換されていてもよく、またさらにベンゼン環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、酸素原子を１又は２個有する単環性の６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよい）、又はピリジル基（－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はピロリジン－１

－イルカルボニル基によって置換されていてもよい）であり、；

R^{31}は、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又は－ＣＯＮＨ$_2$基である。

[0126] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基である。

R^4で示される「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

R^4は、好ましくは水素原子、又はメチル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0127] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物において、好適な化合物は以下のものが挙げられる。

式（Ｉ）中、

X^1が、酸素原子、又は硫黄原子であり、

X^2が、酸素原子であり、

X^3が、－ＮＨ－であり、

X^4が、水素原子、又はメチル基であり、

R^1が、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－（ここで、該R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）であり、

R^2が、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、ここで、該R^2は、R^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^{21}が、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、フェニル基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子か

ら選択されるから選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、モルホリノ基、ピペリジニル基及びモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）であり、

R^3が、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全不飽和複素環式基であり、ここで、該R^3は、R^{31}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^{31}が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル

基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、（Ｃ７－Ｃ１３アラルキル）オキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、又はピペリジノスルホニル基であり、

Ｒ^{4}が、水素原子である、

（ただし、Ｘ^{2}が酸素原子、Ｘ^{3}が－ＮＨ－、Ｘ^{4}が水素原子、Ｒ^{1}が－ＣＨ$_2$－、Ｒ^{2}がフェニル基、Ｒ^{3}が４－メチルフェニル基、Ｒ^{4}が水素原子であるとき、Ｘ^{1}は酸素原子である。）

化合物又はその塩。

[0128] また、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物において、より好適な化合物は以下のものが挙げられる。

式（Ｉ）中、

Ｘ^{1}が、酸素原子であり、

Ｘ^{2}が、酸素原子であり、

Ｘ^{3}が、－ＮＨ－であり、

Ｘ^{4}が、水素原子であり、

Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{11}）（Ｒ^{12}）－（ここで、該Ｒ^{11}はＣ１－Ｃ６アルキル基、該Ｒ^{12}は水素原子である）であり、

Ｒ^{2}が、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、ここで、該Ｒ^{2}は、Ｒ^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい

）を形成してもよく、

R^{21}が、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は、窒素原子を１～３個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）であり、

R^{3}が、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ここで、該Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基は、R^{31}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の完全不飽和複素環式基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、－ＣＯＮH_2基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、モルホリン－４－イルカルボニル基、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナニル基、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基及び８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）であり、

R^{31}が、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の５～６員の不飽和複素環式基、－ＣＯＮH_2基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はヒドロキシアミノカルボ

ニル基であり、

R^4が、水素原子である、

化合物又はその塩。

[0129] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物において、さらに好適な化合物は以下のものが挙げられる。

式（Ｉ）中、

X^1が、酸素原子であり、

X^2が、酸素原子であり、

X^3が、－ＮＨ－であり、

X^4が、水素原子であり、

R^1が、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－（ここで、該R^{11}はメチル基、該R^{12}は水素原子である）であり、

R^2が、フェニル基、又はナフチル基であり、ここで、該R^2は、R^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^{21}が、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

R^3が、フェニル基（ここで、該フェニル基は、R^{31}によって置換されていてもよく、またさらにベンゼン環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、酸素原子を１又は２個有する単環性の６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよい）、又はピリジル基（－ＣＯＮH_2基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はピロリジン－１－イルカルボニル基によって置換されていてもよい）であり、

R^{31}が、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又は－ＣＯＮH_2基であり、

R^4が、水素原子である、

化合物又はその塩。

[0130] 特に好適なスルホンアミド化合物としては、以下のものが挙げられる。

（１）５－ブロモ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（２）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（３）５－ブロモ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（４）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（５）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２－フルオロナフタレン－１－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（６）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－エチル－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（７）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－

１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（８）５－ブロモ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（９）２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－５－クロロベンズアミド

（１０）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－６－（ピロリジン－１－カルボニル）ピリジン－２－スルホンアミド（１１）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシ－４－メチル－ｄ３－クロマン－８－スルホンアミド（１２）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシ－４－メチルクロマン－８－スルホンアミド

（１３）Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－５－クロロ－４－ヒドロキシ－４－メチルクロマン－８－スルホンアミド

（１４）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシ－４－

メチル－ｄ３－クロマン－８－スルホンアミド

（１５）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシクロマン－８－スルホンアミド

（１６）３－クロロ－６－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピコリンアミド

（１７）４－アミノ－２－メトキシ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（８－メチルナフタレン－１－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド

（１８）４－アミノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド

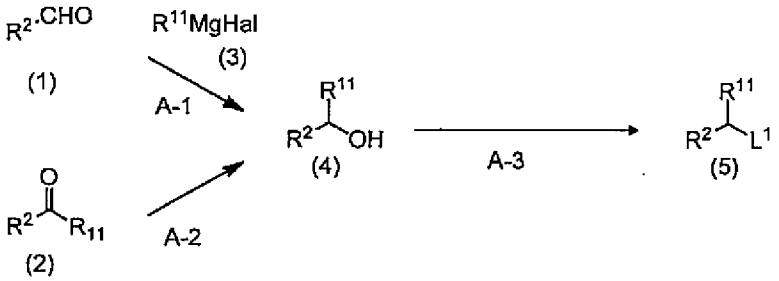
（１９）５－クロロ－２－［［（１Ｓ，２Ｒ）－３，３，３－トリデューテリオ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（２－オキソ－３Ｈ－１，３，４－オキサジアゾール－５－イル）プロピル］スルファモイル］ベンズアミド

[0131] 次に、本発明に係るスルホンアミド化合物の製造方法について例を挙げて説明する。本発明の式（Ｉ）で表される化合物は、例えば、下記の製造法により製造することができる。ただしこれに限定されるものではない。

[0132]

[化10]

[工程Ａ]



〔式中、Ｌ[1]は、脱離基を示す。その他の記号は前記と同義である。〕

[0133] ［Ａ－１］

本工程では、一般式（１）で表される化合物を、Ｒ[11]ＭｇＨａｌで表されるＧｒｉｇｎａｒｄ試薬などの有機金属試薬（３）と反応させることで、一般式（４）で表される化合物を製造できる。

Ｈａｌはハロゲン原子を示す。

Ｇｒｉｇｎａｒｄ試薬（３）の使用量は、化合物（１）に対して、０．８～２０当量であり、好ましくは１．０～１０当量である。反応温度は、－８０℃～１００℃であり、好ましくは－７８℃～５０℃である。反応時間は０．１～２４時間であり、好ましくは０．１～３時間である。

[0134] 本工程では、一般式（１）で表される化合物をＧｒｉｇｎａｒｄ試薬（３）の代わりに通常公知の還元剤と反応させることによって、一般式（４）Ｒ[11]＝Ｈで表される化合物についても製造できる。

用いる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジエトキシアルミニウムリチウム、水素化トリエトキシアルミニウムリチウム、水素化トリ－ｔ－ブトキシアルミニウムリチウム、水素化アルミニウムマグネシウム、水素化アルミニウム塩化マグネシウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム（以下ＤＩＢＡＬ－Ｈ）等が

例示され、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、アルコール類（メタノール、エタノール等）、水等が例示され、好ましくはメタノールである。

還元剤の使用量は、化合物（１）に対して、０．８～１０当量であり、好ましくは１～５当量である。

反応温度は０℃～溶媒の沸点温度であり、好ましくは０～４０℃である。反応時間は、０．０５～２４時間であり、好ましくは０．２～２時間である。このようにして得られる一般式（４）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0135] ［Ａ－２］

本工程では、一般式（２）で表される化合物を通常公知の還元剤と反応させることで、一般式（４）で表される化合物を製造できる。

用いる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、アルコール類（メタノール、エタノール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブタノール、エチレングリコール等）、水等が例示され、好ましくはメタノールもしくはエタノールである。

還元剤の使用量は、化合物（２）に対して、０．８～１０当量であり、好ましくは１～５当量である。

反応温度は、０℃～溶媒の沸点温度であり、好ましくは０～４０℃である。反応時間は、０．０５～２４時間であり、好ましくは０．２～２時間である。このようにして得られる一般式（４）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程

に付すことができる。

[0136] ［Ａ－３］

本工程では、一般式（４）で表される化合物を、ハロゲン化剤又はハロゲン化スルホニル炭化水素類と反応させることで、一般式（５）で表される化合物を製造できる。

Ｌ[1]で示される脱離基は、例えば、塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、ｐ－トリルスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基が挙げられる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジン等）が例示され、好ましくはエーテル類である。

用いるハロゲン化剤としては、塩化チオニル、塩化オキサリル、五塩化リン、三塩化リン、臭化チオニル、三臭化リン等が挙げられる。好ましくは、塩化チオニル、三臭化リンである。ハロゲン化スルホニル炭化水素類としては、メタンスルホニルクロリド、エ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やフェニルスルホニルクロリド等が挙げられる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）が例示され、好ましくはジクロロメタンである。

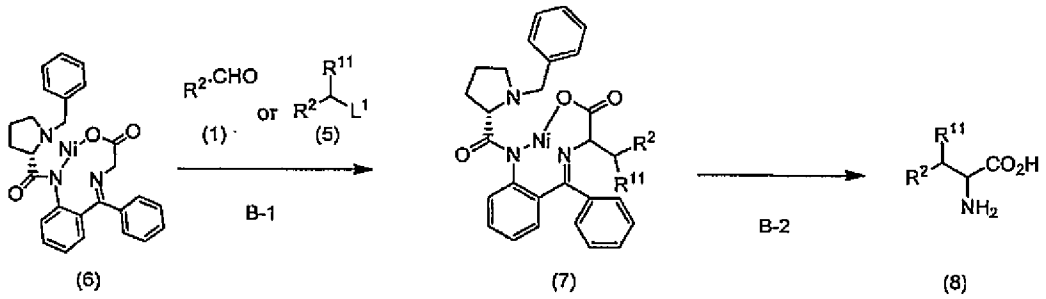
ハロゲン化剤又はハロゲン化スルホニル炭化水素類の使用量は、化合物（４）に対して、０．３当量～２０当量、好ましくは０．３当量～４当量であ

る。

反応温度は、－２０℃～１００℃、好ましくは、０℃～１００℃である。反応時間は、通常０．０１時間～２００時間、好ましくは０．５時間～２４時間である。このようにして得られる一般式（５）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0137] [化11]

［工程Ｂ］



〔式中の記号は前記と同義である。〕

[0138] ［Ｂ－１］

本工程では、一般式（１）又は（５）で表される化合物と容易に入手可能な化合物（６）で表される化合物を塩基存在下反応させることで、一般式（７）で表されるニッケル錯体を製造できる。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（以下、ＤＭＦともいう）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン

等の有機溶媒あるいはそれらの混合物が例示され、好ましくはＤＭＦである。

用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド系の強塩基、リチウムヘキサメチルジシラザン、ナトリウムヘキサメチルジシラザン、カリウムヘキサメチルジシラザン等のヘキサメチルジシラザン系の強塩基等が例示され、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等が好ましい。

塩基の使用量は、化合物（６）に対して、通常０．１～１００当量であり、好ましくは１～２０当量である。

化合物（１）又は（５）の使用量は、化合物（６）に対して、０．５～１０当量であり、好ましくは１～５当量である。

反応温度は－８０～５０℃であり、好ましくは－６０～４０℃である。反応時間は０．２～２４時間であり、好ましくは０．５～６時間である。上記製造方法において反応を行う圧力は、特に限定されず、例えば約０．１～１０気圧とすることができる。このようにして得られる一般式（７）で表されるニッケル錯体は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0139] ［Ｂ－２］

本工程では、一般式（７）で表されるニッケル錯体又はその塩と酸を反応させることにより、一般式（８）で表されるアミノ酸を製造することができる。

用いる酸としては特に限定されず、公知の酸であればよい。酸としては、

無機酸であってもよく、有機酸であってもよい。無機酸としては、例えば塩酸、硝酸、硫酸、過塩素酸等の無機酸等が挙げられる。有機酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、シュウ酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸等が挙げられる。塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸が好ましく、塩酸、メタンスルホン酸がより好ましい。

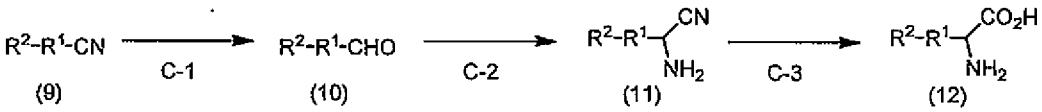
酸の使用量は、特に限定されないが、一般式（７）で表されるニッケル錯体に対し、通常０．１～５０当量とすることができ、０．３～１０当量とすることが好ましい。

用いる溶媒はアルコールが好ましく、メタノール、エタノールを用いることがより好ましい。

反応温度としては、通常０℃～１００℃であればよく、４０～８０℃であることが好ましい。反応時間としては、通常０．１～７２時間であればよく、０．１～１０時間であることが好ましい。上記製造方法において反応を行う圧力は、特に限定されず、例えば０．１～１０気圧とすることができる。このようにして得られる一般式（８）で表されるアミノ酸は、後述する公知の分離精製手段もしくは保護と脱保護の変換を行うことにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0140] [化12]

［工程Ｃ］



(9) (10) (11) (12)

〔式中の記号は前記と同義である。〕

[0141] ［Ｃ－１］

本工程では、一般式（９）で表される化合物と通常公知の還元剤を用いて一般式（１０）で表される化合物を製造できる。

還元剤としては、水素化トリ（エトキシ）アルミニウムリチウム、水素化

トリ（ｓｅｃ－ブチル）ホウ素リチウム、ＤＩＢＡＬ－Ｈ等が挙げられ、ＤＩＢＡＬ－Ｈが好ましい。　還元剤の使用量は、一般式（９）で表される化合物に対して、通常１～１０当量、好ましくは２．０～１０当量である。

用いる溶媒としては、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、非プロトン性極性溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等）、ハロゲン系溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム等）、芳香族炭化水素系溶媒（トルエン、キシレン等）やそれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは、ジクロロメタンである。

反応温度は－１００℃～５０℃であり　、好ましくは－１００～１０℃である。反応時間は０．１～２４時間であり、好ましくは０．２～５時間である。

上記製造方法において反応を行う圧力は、特に限定されず、例えば約０．１～１０気圧とすることができる。

このようにして得られる一般式（１０）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

なお一般式（９）で表される化合物は、文献記載の方法（国際公開ＷＯ２０１１／０７１５６５号公報）に準じる方法、あるいは参考例・実施例に記載の方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより、製造することができる。

[0142] ［Ｃ－２］

本工程では、上記一般式（１０）で示される化合物とシアン化剤及びアンモニアと反応させることで、上記一般式（１１）で示される化合物を製造できる。

用いるシアン化剤としては、例えば、シアン化水素、金属シアニド、シアンヒドリン化合物、シアン化アシル、ハロゲン化シアンなどが挙げられる。金属シアニドには、例えば、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどのアルカリ金属のシアン化物；シアン化カルシウムなどのアルカリ土類金属の

シアン化物；シアン化銅などの遷移金属のシアン化物などが含まれる。好ましくは、シアン化カリウムである。

本工程で用いるアンモニアとしては、アンモニアガス、液体アンモニア又はアンモニア水溶液の何れでも使用可能であるが、複雑な反応装置を要さない点でアンモニア水溶液が望ましい。

用いられる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、非プロトン性極性溶媒（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等）、ハロゲン系溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム等）、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アルコール系溶媒（メタノール、エタノールなど）、水やそれらの混合溶媒が挙げられ、好ましくは、水とメタノールの混合溶媒である。

用いるシアン化剤の使用量は、化合物（１０）に対して、通常１～１０当量、好ましくは２．０～５．０当量である。反応に使用するアンモニア量としては、化合物（１０）に対し、１．５～１０当量とすることが好ましく、１．８～２．５当量とすることがより好ましい。また必要に応じて塩化アンモニウムを加える。使用量に関しては化合物（１０）に対して、通常０．２～２．０当量、好ましくは０．１～０．５当量である。

反応温度は－１００℃～１００℃であり、好ましくは０～６０℃である。反応時間は０．１～２４時間であり、好ましくは０．２～５時間である。上記製造方法において反応を行う圧力は、特に限定されず、例えば約０．１～１０気圧とすることができる。このようにして得られる一般式（１１）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

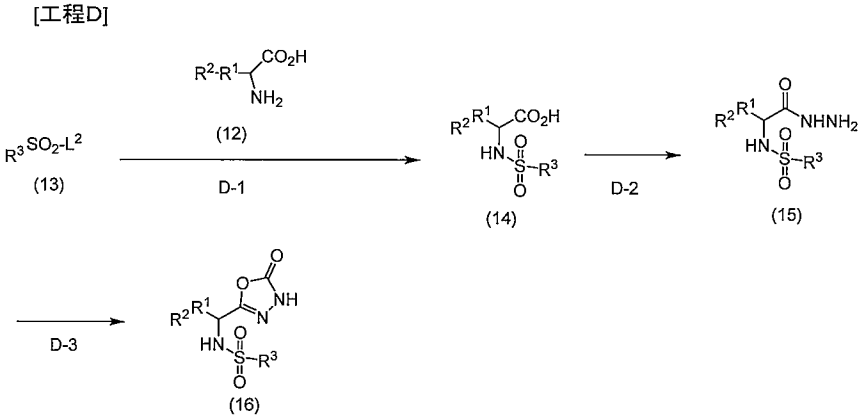
[0143] ［Ｃ－３］

本工程では、上記一般式（１１）で示される化合物を［Ｂ－２］と同様の方法により、上記一般式（１２）で示される化合物を製造することができる。このようにして得られる一般式（１２）で表される化合物は、後述する公

知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。以下、一般式（８）と（１２）で示される化合物の後工程について一般式（１２）を例に挙げて説明する。

また、本工程において、Ｒ[1]およびＲ[2]は保護・脱保護もしくは本発明に該当する構造に変換することができる。

[0144] [化13]



〔式中、Ｌ[2]は、脱離基を示す。その他の記号は前記と同義である。〕

[0145] ［Ｄ－１］

本工程では、一般式（１２）で表されるアミノ酸を一般式（１３）で表されるスルホン酸ハライドと、塩基存在下反応させることで一般式（１４）で表されるカルボン酸を製造できる。

用いる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩やトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン、ルチジン、コリジン等の有機アミン類が例示され、好ましくはトリエチルアミンである。

用いる反応溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香

族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン等）の有機溶媒、水等が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

塩基及びアミンの当量数はそれぞれ０．５～１０当量であり、好ましくは１．０～５．０当量である。

スルホン酸ハライドの使用量としては、一般式（１２）で表される化合物により適宜設定されるものであり、特に限定されないが、一般式（１２）で表される化合物に対して、通常、１．０～５．０当量程度とするのが好ましく、１．０～２．５当量程度とするのがより好ましい。

反応温度としては、一般式（１２）で表される化合物により適宜設定されるものであり、特に限定されないが、例えば、－２０～７０℃であり、０～４０℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．１～２４時間であり、好ましくは、０．２～６．０時間である。このようにして得られる一般式（１４）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

なお一般式（１３）で表される化合物は、文献記載の方法（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．５１，４１８－４２１（２０１０））に準じる方法、あるいは参考例・実施例に記載の方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより、製造することができる。

[0146] ［Ｄ－２］

本工程では、一般式（１４）で表されるカルボン酸を縮合剤及びヒドラジンと反応させることにより、一般式（１５）で表される化合物を製造できる。あるいは適切な保護基を有するヒドラジン誘導体を、一般式（１４）で表されるカルボン酸に対し同様にして反応させた後、保護基を脱離させる反応を行なうことにより製造することもできる。

縮合剤としては、例えば１，１’－カルボニルジイミダゾール（以下、Ｃ

ＤＩ）、ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩などが挙げられ、好ましくはＣＤＩである。

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、例えばエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン等の有機溶媒があげられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。

縮合剤の使用量は、一般式（１４）で表される化合物に対して、通常、１～５０当量であり、１～５量程度とするのが好ましい。ヒドラジンの使用量は、一般式（１４）で表される化合物に対して、通常、１～１００当量であり、１～５当量程度とするのが好ましい。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセン等の有機塩基類があげられる。

反応温度は、－２０～８０℃であり、０～４０℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．０５～２４時間であり、好ましくは、０．０５～６時間とするのがより好ましい。このようにして得られる一般式（１５）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0147] ［Ｄ－３］

本工程では、一般式で表される化合物（１５）を、アシル化剤と作用させることにより環化を行い、本発明の一般式で表される化合物（１６）を製造できる。

アシル化剤としては、例えばクロロギ酸イソブチル、ＣＤＩ、ホスゲン、

トリホスゲンなどが挙げられ、好ましくはＣＤＩである。塩基としては、例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセンなどの有機塩基等があげられる。

アシル化剤の使用量は、一般式（１５）で表される化合物に対して、通常、１～５０当量程度とするのが好ましく、１～５当量程度とするのがより好ましい。

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、例えばエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン等）の有機溶媒があげられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。

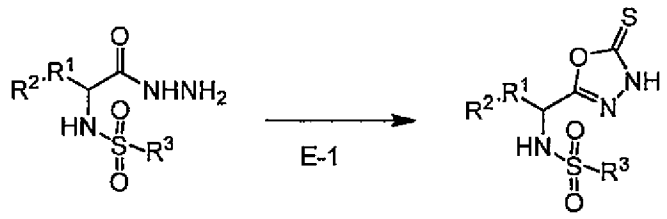
反応温度は、－２０～８０℃であり、０～５０℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．５～２４時間であり、好ましくは、０．５～８時間である。このようにして得られる本発明の一般式（１６）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製することができる。

なお、本発明の一般式（１６）で表される化合物は、先に一般式（１２）で表されるアミノ酸のアミノ基を１）通常公知の適切な保護基で保護、２）［Ｄ－２］と同様の方法でカルボン酸部位をオキサジアゾロン環に変換、３）通常公知の方法で脱保護、４）［Ｄ－１］と同様の方法でスルホンアミド化することによっても合成できる。

[0148]

[化14]

[工程E]



(15) (17)

〔式中、記号は前記と同義である。〕

[0149] ［Ｅ－１］

本工程では、一般式（１５）で表される化合物を、二硫化炭素と反応させることで、本発明の一般式（１７）で表される化合物を製造できる。

本反応に使用される塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン等の有機アミン類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド等金属アミド類等が挙げられ、好ましくは水酸化カリウムである。

塩基の使用量は、一般式（１５）で表される化合物に対して、通常１～２０当量、好ましくは１～５当量である。二硫化炭素の使用量は、一般式（１５）で表される化合物に対して、通常１～２０当量、好ましくは１～５当量である。

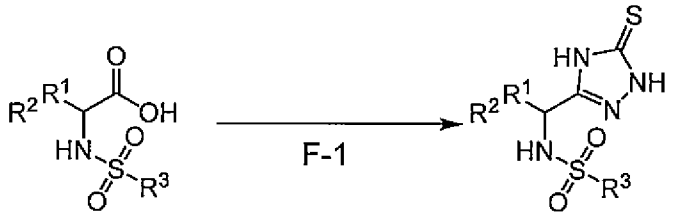
用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、例えば、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール）、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセト

アミド、Ｎ－メチルピロリジノン等の有機溶媒、水等が挙げられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。

反応温度は、０～１５０℃であり、２０～１００℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．５～２４時間であり、好ましくは、１．０～１２時間である。このようにして得られる本発明の一般式（１７）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製することができる。

[0150] [化15]

[工程F]



(14) (18)

〔式中、記号は前記と同義である。〕

[0151] ［Ｆ－１］

本工程では、一般式（１４）で表される化合物を、チオセミカルバジドと縮合反応させると同時に環化させることで、本発明の一般式（１８）で表される化合物を製造できる。　縮合剤としては、例えばＣＤＩ、ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩などが挙げられ、好ましくは１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩である。

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、例えばエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

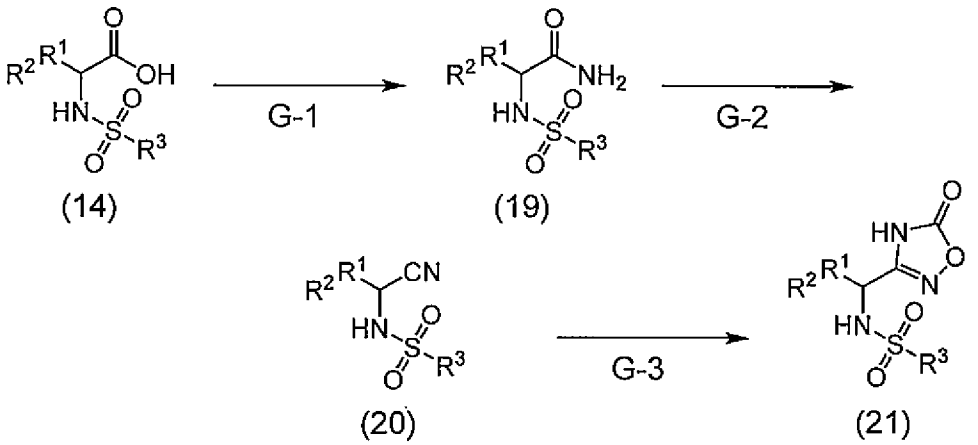
、Ｎ－メチルピロリジノン等の有機溶媒があげられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。

縮合剤の使用量は、一般式（１４）で表される化合物に対して、通常、１．０～５０当量であり、１～５当量程度とするのが好ましい。チオセミカルバジドの使用量は、一般式（１４）で表される化合物に対して、通常、１～１００当量であり、１．０～５．０当量程度とするのが好ましい。塩基としては、例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセン等の有機塩基類があげられる。

反応温度は、－２０～１８０℃であり、０～１００℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．０５～２４時間であり、好ましくは、０．０５～６時間とするのがより好ましい。このようにして得られる本発明の一般式（１８）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製することができる。

[0152] [化16]

[工程G]



〔式中、記号は前記と同義である。〕

[0153] ［Ｇ－１］

本工程では、一般式（１４）で表されるカルボン酸を縮合剤及びアンモニアと反応させることにより、一般式（１９）で表される化合物を製造できる

。

縮合剤としては、例えば１，１’－カルボニルジイミダゾール（以下、ＣＤＩ）、ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩などが挙げられ、好ましくはＣＤＩである。

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、例えばエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン等の有機溶媒があげられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。

縮合剤の使用量は、一般式（１４）で表される化合物に対して、通常、１～５０当量であり、１～５当量程度とするのが好ましい。アンモニアは水溶液もしくは塩酸塩を用い、その使用量は、一般式（１４）で表される化合物に対して、通常、１～１００当量であり、１．０～５．０当量程度とするのが好ましい。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセン等の有機塩基類があげられる。

反応温度は、－２０～８０℃であり、０～４０℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．０５～２４時間であり、好ましくは、０．０５～６時間とするのがより好ましい。このようにして得られる一般式（１９）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0154] ［Ｇ－２］

本工程では、一般式（１９）で表されるアミド化合物から、一般式（２０

）で表されるニトリル化合物を製造できる。

脱水剤としては、例えば塩化オキザリル、塩化チオニル、シアヌル酸クロリドなどが挙げられ、好ましくはシアヌル酸クロリドである。

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、例えばエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン等の有機溶媒があげられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。

脱水剤の使用量は、一般式（１９）で表される化合物に対して、通常、１～５０当量である。

反応温度は、－２０～８０℃であり、０～４０℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．０５～２４時間であり、好ましくは、０．０５～３時間とするのがより好ましい。このようにして得られる一般式（２０）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

[0155] ［Ｇ－３］

本工程では、一般式（２０）で表されるニトリルから、ヒドロキシアミンを付加して得られるアミドオキシム化合物に、アシル化剤を作用させた後、加熱による環化反応を行い、一般式（２１）で表される化合物を製造できる。

アミドオキシム体を得る反応で用いるヒドロキシアミンの使用量は、一般式（２０）で表される化合物に対して、通常、１～５０当量である。

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、例えばエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４

－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン等の有機溶媒があげられ、これらは単独で又は混合して用いることができる。

反応温度は、－２０～１００℃であり、０～６０℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．０５～３日間であり、好ましくは、０．０５～１２時間とするのがより好ましい。このようにして得られるアミドオキシム化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

アミドオキシム体に対するアシル化剤としては、例えばクロロギ酸　２－エチルヘキシル、ＣＤＩ、ホスゲン、トリホスゲンなどが挙げられ、好ましくはクロロギ酸　２－エチルヘキシルである。塩基としては、例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセンなどの有機塩基等があげられる。

アシル化剤の使用量は、アミドオキシム化合物に対して、通常、１～５０当量程度とするのが好ましく、１～３当量程度とするのがより好ましい。

用いる溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであれば特に制限はないが、例えばエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等）、ハロゲン炭化水素類（ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン、四塩化炭素等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等）、ニトリル類（アセトニトリル、プロピオニトリル等）、アミド類（ＤＭＦ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン等）の有機溶媒があげられ、これらは単独で又は

混合して用いることができ、反応途中で置換してもよい。

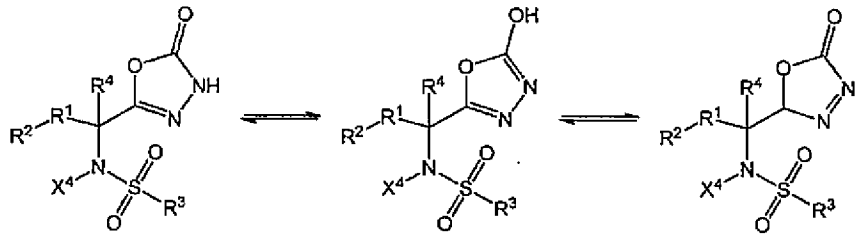
アシル化剤との反応温度は、－２０～８０℃であり、０～４０℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．５～２４時間であり、好ましくは、０．５～３時間である。また、得られたアシル体に対する環化反応の反応温度は、０～１５０℃であり、０～１２０℃とするのが好ましい。反応時間は通常、０．５～２４時間であり、好ましくは、０．５～１２時間である。このようにして得られる本発明の一般式（２１）で表される化合物は、後述する公知の分離精製手段により単離精製することができる。

[0156] 本発明の式（Ｉ）で表される化合物及びその中間体は、例えば、再結晶、晶出、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の公知の分離精製手段により単離精製できる。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物及び合成中間体は、通常、公知の方法でその薬理学的に許容される塩の形成が可能であり、また、相互に変換可能である。

[0157] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物は、光学異性体、立体異性体、互変異性体、回転異性体が存在する場合はいずれの異性体も混合物も式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物に包含される。例えば、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物に光学異性体が存在する場合には、特に明記しない限り、ラセミ体及びラセミ体から分割された光学異性体も式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単一化合物として得ることができる。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物において、例えばX^1＝酸素原子、X^2＝酸素原子、X^3＝ＮＨの場合、以下に示す互変異性体が存在するが、いずれの異性体も本発明に含有される。

[0158]

[化17]



[0159] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、無晶形（アモルファス）であっても、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても多形混合物であっても式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に包含される。

結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

また、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に包含される。同位元素（例えば、重水素、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ等）等で標識された化合物も、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に包含される。

[0160] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩のプロドラッグも本発明に包含されるが、当該プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に変化する化合物をいう。また、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件で、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に変化するものであってもよい。

[0161] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物の塩とは、薬学的に許容される塩を意味する。

[0162] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、ＲＮＲに対して阻害活性を有する。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、その優れたＲＮＲ阻害活性及び金属イオンにキレートしない構造により、鉄イオン要求性タンパク質へのオフターゲット作用に基づく副作用を引き起こすこと無く、ＲＮＲが関与する疾患の予防や治療のための医薬として有用である。

[0163] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを組み合わせて使用することにより、抗腫瘍効果が増強する。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤との組み合わせ製剤は、１の製剤形態（すなわち、配合剤）であっても、別個２以上の製剤形態の併用投与であってもよい。

[0164] 本発明において抗腫瘍効果は、例えば、腫瘍体積の減少、腫瘍成長の停滞や生存期間の延長などとして評価することができる。

[0165] 一つの実施形態では、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤を組み合わせてなる抗腫瘍剤が提供される。また、他の実施形態では、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を有効成分とする、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤が提供される。

[0166] 他の抗腫瘍剤としては、特に制限はされないが、例えば、代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、植物アルカロイド系薬剤、分子標的薬が挙げられる。

[0167] 代謝拮抗剤としては、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、５－フルオロ－２’－デオキシウリジン（ＦｄＵｒｄ）、テガフール、テガフール・ウラシル配合剤（例：ユーエフティー）、テガフール・ギメラシル・オテラシル配合剤（例：ティーエスワン）、ペメトレキセド、トリフルリジン、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤（例：ロンサーフ）、フルダラビン（又は活性代謝物であるフルダラビンヌクレオシド）、シタラビン、ゲムシタビン、カペシタビン、ネララビン、クロファラビン、ＤＮＡメチル化阻害剤（

デシタビン、グアデシタビン、アザシチジン等）等が挙げられる。好ましくは５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、トリフルリジン、フルダラビン（又は活性代謝物であるフルダラビンヌクレオシド）、シタラビン、ゲムシタビン、ＤＮＡメチル化阻害剤（デシタビン、グアデシタビン、アザシチジン等）であり、好ましくは５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、トリフルリジン、フルダラビン（又は活性代謝物であるフルダラビンヌクレオシド）、シタラビン、ゲムシタビン、デシタビン、グアデシタビン、又はアザシチジンである。

[0168] プラチナ系薬剤としては、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン等が挙げられ、好ましくはシスプラチン、オキサリプラチン、又はカルボプラチンである。

[0169] 植物アルカロイド系薬剤としては、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、エリブリン等の微小管阻害薬、又はイリノテカン（又は活性代謝物であるＳＮ－３８）、ノギテカン、エトポシド等のトポイソメラーゼ阻害薬が挙げられる。好ましくはイリノテカン（又は活性代謝物であるＳＮ－３８）、ノギテカン、エトポシド等のトポイソメラーゼ阻害薬であり、より好ましくはエトポシド等のトポイソメラーゼＩＩ阻害薬であり、より好ましくはエトポシドである。

[0170] 分子標的薬としては、ＡＴＲ（Ａｔａｘｉａ ｔｅｌａｎｇｉｅｃｔａｓｉａ ａｎｄ Ｒａｄ３ ｒｅｌａｔｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ）阻害剤、Ｃｈｋ１（Ｃｈｅｃｋｐｏｉｎｔ ｋｉｎａｓｅ １）阻害剤、ＨＳＰ（Ｈｅａｔ Ｓｈｏｃｋ Ｐｒｏｔｅｉｎ）９０阻害剤、ＰＡＲＰ（ｐｏｌｙ ＡＤＰ ｒｉｂｏｓｅ ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ）阻害剤、ＥＧＦＲ（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）阻害剤、Ｈｅｒ２阻害剤、ＶＥＧＦＲ（Ｖａｓｃｕｌａｒ Ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）阻害剤、ＰＤＧＦＲ（Ｐｌａｔｅｌｅｔ－ｄｅｒｉｖｅｄ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ＡＸＬ阻害剤、ＲＥＴ阻害剤、ＦＬＴ３（

ｆｍｓ-ｒｅｌａｔｅｄ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ 3）阻害剤、ＫＩＴ阻害剤、ＣＳＦ１Ｒ（Ｃｏｌｏｎｙ－Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｎｇ Ｆａｃｔｏｒ １ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ）阻害剤、ＴＩＥ２（Ｔｕｎｉｃａ ｉｎｔｅｒｎａ Ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ Ｃｅｌｌ Ｋｉｎａｓｅ ２）阻害剤、ＴＲＫＢ阻害剤等が挙げられる。

[0171] ＡＴＲ阻害剤としては、ＡＺＤ６７３８、ベルゾセルチブ（Ｂｅｒｚｏｓｅｒｔｉｂ）、ＢＡＹ１８９５３４４、ＶＸ－８０３等が挙げられる。好ましくはＡＺＤ６７３８である。

[0172] Ｃｈｋ１阻害剤としては、プレキサセルチブ（Ｐｒｅｘａｓｅｒｔｉｂ）、ＳＣＨ９００７７６、ＧＤＣ－０５７５、ＣＣＴ２４５７３７等が挙げられる。好ましくはプレキサセルチブ（Ｐｒｅｘａｓｅｒｔｉｂ）、又はＳＣＨ９００７７６である。

[0173] ＨＳＰ９０阻害剤としては、ルミネスピブ、ガネテスピブ、オナレスピブ、３－エチル－４－｛３－イソプロピル－４－（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－１－イル｝ベンズアミド等が挙げられる。好ましくはルミネスピブである。

[0174] ＰＡＲＰ阻害剤としては、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブ等が挙げられる。好ましくはオラパリブ、又はタラゾパリブである。

[0175] ＥＧＦＲ阻害剤としては、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ又はバンデタニブ等の低分子阻害剤、又はセツキシマズ、パニツムマブ等の抗ＥＧＦＲ抗体が挙げられる。好ましくはラパチニブ、又はバンデタニブ等の低分子阻害剤であり、より好ましくはラパチニブである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0176] Ｈｅｒ２阻害剤としては、ラパチニブ等の低分子阻害剤、又はトラスツズマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ　エムタンシン等の抗Ｈｅｒ２抗体が挙げられる。好ましくはラパチニブ等の低分子阻害剤であり、より好ましく

はラパチニブである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0177] ＶＥＧＦＲ阻害剤としては、ＶＥＧＦＲ１、ＶＥＧＦＲ２、又はＶＥＧＦＲ３の少なくとも１つの阻害剤であって、スニチニブ、カボザンチニブ、ミドスタウリン、ソラフェニブ、バンデタニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、又はアキシチニブ等の低分子阻害剤、又はラムシルマブ等の抗ＶＥＧＦＲ抗体が挙げられる。好ましくはスニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0178] ＰＤＧＦＲ阻害剤としては、ＰＤＧＦＲα及び／又はＰＤＧＦＲβ阻害剤であって、スニチニブ、ミドスタウリン、パゾパニブ、レンバチニブ、又はソラフェニブ等が挙げられる。好ましくはスニチニブ、又はミドスタウリンである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0179] ＭＥＴ阻害剤としては、カボザンチニブ、クリゾチニブ、テポチニブ（Ｔｅｐｏｔｉｎｉｂ）等が挙げられる。好ましくはカボザンチニブである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0180] ＡＸＬ阻害剤としては、カボザンチニブ、ギルテリチニブ等が挙げられる。好ましくはカボザンチニブである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0181] ＲＥＴ阻害剤としては、スニチニブ、カボザンチニブ、ソラフェニブ、レンバチニブ、又はバンデタニブ等が挙げられる。好ましくはスニチニブ、又はカボザンチニブである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0182] ＦＬＴ３阻害剤としては、スニチニブ、カボザンチニブ、ミドスタウリン、ギルテリチニブ、又はソラフェニブ等が挙げられる。好ましくはスニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0183] ＫＩＴ阻害剤としては、スニチニブ、ミドスタウリン、パゾパニブ、レンバチニブ、又はソラフェニブ等が挙げられる。好ましくはスニチニブ、又はミドスタウリンである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0184] ＣＳＦ１Ｒ阻害剤としては、スニチニブ、ＢＬＺ－９４５、ＡＲＲＹ－３

８２等が挙げられる。好ましくはスニチニブである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0185] ＴＩＥ２阻害剤としては、カボザンチニブ等が挙げられる。好ましくはカボザンチニブである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0186] ＴＲＫＢ阻害剤としては、カボザンチニブ、エントレクチニブ等が挙げられる。好ましくはカボザンチニブである。また、マルチキナーゼ阻害剤であってもよい。

[0187] 本明細書において、「マルチキナーゼ阻害剤」とは、例えば、ＥＧＦＲ阻害活性及びＨＥＲ２阻害活性を有するラパチニブのように、２つ以上のキナーゼに対して阻害活性を有する化合物である。

[0188] 他の抗腫瘍剤として、好ましくは代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、植物アルカロイド系薬剤、又は分子標的薬であり、より好ましくは代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬、又は分子標的薬であり、より好ましくは代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬、ＡＴＲ阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、ＨＳＰ９０阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、Ｈｅｒ２阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＰＤＧＦＲ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ＡＸＬ阻害剤、ＲＥＴ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、又はＫＩＴ阻害剤であり、より好ましくは代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、エトポシド、ＡＴＲ阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、ルミネスピブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ラパチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンであり、より好ましくは代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、エトポシド、ＡＺＤ６７３８、プレキサセルチブ（Ｐｒｅｘａｓｅｒｔｉｂ）、ＳＣＨ９００７７６、ルミネスピブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ラパチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンであり、より好ましくはシスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ＡＺＤ６７３８、プレキサセルチブ（Ｐｒｅｘａｓｅｒｔｉｂ）、ＳＣＨ９００７７６、ルミネスピブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ラパチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンであり、より好ましくは５－フルオロウラシル（５－

ＦＵ）、トリフルリジン、フルダラビン、シタラビン、ゲムシタビン、ＤＮＡメチル化阻害剤、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ＡＺＤ６７３８、プレキサセルチブ（Ｐｒｅｘａｓｅｒｔｉｂ）、ＳＣＨ９００７７６、ルミネスピブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ラパチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンであり、より好ましくは５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、トリフルリジン、フルダラビン、シタラビン、ゲムシタビン、デシタビン、グアデシタビン、アザシチジン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ＡＺＤ６７３８、プレキサセルチブ（Ｐｒｅｘａｓｅｒｔｉｂ）、ＳＣＨ９００７７６、ルミネスピブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ラパチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンである。

[0189] 本発明において対象となる腫瘍は、抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲であれば特に制限されないが、好ましくは式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩が抗腫瘍効果を発揮する腫瘍であり、より好ましくはＲＮＲが関与する悪性腫瘍である。

[0190] 「ＲＮＲが関与する悪性腫瘍」とは、ＲＮＲの機能を欠失、抑制及び／又は阻害することによって、発症率の低下、症状の寛解、緩和、及び／又は完治する悪性腫瘍が挙げられる。対象となる悪性腫瘍は、特に制限はされないが、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、結腸直腸癌（結腸癌、直腸癌等）等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等）、乳癌、生殖器癌（卵巣癌、子宮癌（子宮頚癌、子宮体癌等）等）、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍等）、造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）、骨・軟部腫瘍、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられる。好ましくは、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、結腸直腸癌（結腸癌、直腸癌等）等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等）、又は造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）であり、より好ましくは大腸癌、膵臓癌、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等）

、造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）であり、より好ましくは大腸癌、膵臓癌、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等）、白血病である。

[0191] 本明細書において「ＲＮＲ」は、ヒト又は非ヒトのＲＮＲを含み、好ましくはヒトＲＮＲである。

[0192] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩及び他の抗腫瘍剤を医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的に許容される担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよい。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は優れた経口吸収性を有するので、経口剤が好ましい。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、矯味・矯臭剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0193] 薬学的に許容される担体及び製剤添加物としては、一般的に、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等が挙げられ；結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられ；崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられ；滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン

酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられ；着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられ；矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0194] 経口用固形製剤を調製する場合は、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又は他の抗腫瘍剤に賦形剤、必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

注射剤を調製する場合は、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又は他の抗腫瘍剤にｐＨ調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

[0195] なお、他の抗腫瘍剤の製剤には、それらのＤＤＳ（Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍ）製剤も含まれる。例えば、「パクリタキセル」はアルブミン懸濁型パクリタキセル（例：アブラキサン）及びパクリタキセルミセル（例：ＮＫ１０５）等、「シスプラチン」はシスプラチンミセル（例：ＮＣ－６００４）等を含む。

[0196] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では０．０５～１０００ｍｇ、注射剤では約０．０１～５００ｍｇ、坐剤では１～１０００ｍｇとするのが望ましい。

[0197] また、上記投与形態を有する薬剤の１日あたりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物として通常成人（体重５０ｋｇ）１日あたり０．０５～５０００ｍｇ、好ましくは０．１～２０００ｍｇとすればよく、これを１日１回又は２～３回程度に分けて投与するのが好ましい。

[0198] 一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩及び他の抗腫瘍剤の投与スケジュールは、各有効成分が抗腫瘍効果を発揮する範囲で適宜選

択され、各有効成分は同時又は間隔を空けて別々に投与される。別々に投与される場合は、どちらを先に投与しても構わない。

[0199] 一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩及び他の抗腫瘍剤は、各有効成分の投与形態や投与スケジュールに基づき、各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化してもよく、一つの剤形にまとめて製剤化してもよい。また、各製剤を併用に適した１個のパッケージにまとめて製造販売してもよく、また各製剤を別個のパッケージに分けて製造販売してもよい。

実施例

[0200] 以下に実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、バイオタージ製ＳＮＡＰ－ＵＬＴＲＡ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａプレパックドカラム、逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにはバイオタージ製ＳＮＡＰ　ＫＰ－Ｃ１８－ＨＳ（登録商標）Ｓｉｌｉｃａプレパックドカラムを用いた。逆相分取ＨＰＬＣカラムクロマトグラフィーは下記条件にて実施した。インジェクション量とグラジエントは適宜設定して実施した。

カラム：ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８，３０×５０ｍｍ，５μｍ

ＵＶ検出：２５４ｎｍ

カラム流速：４０ｍＬ／ｍｉｎ

移動相：水／アセトニトリル（０．１％ギ酸）

インジェクション量：１．０ｍＬ

グラジエント：水／アセトニトリル（１０～９０％）

[0201] ＮＭＲスペクトルは、ＡＬ４００（４００ＭＨｚ；日本電子（ＪＥＯＬ））、Ｍｅｒｃｕｒｙ４００（４００ＭＨｚ；アジレント・テクノロジー）を使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてＮＭＲ溶媒を用い

て測定し、全δ値をｐｐｍで示した。また、ＬＣＭＳスペクトルはＷａｔｅｒｓ製ＡＣＱＵＩＴＹ　ＳＱＤ（四重極型）を用いて下記条件にて測定した。

カラム：Ｗａｔｅｒｓ製ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ　Ｃ１８，２．１×５０ｍｍ，１．７μｍ

ＭＳ検出：ＥＳＩ　ｎｅｇａｔｉｖｅ

ＵＶ検出：２５４及び２８０ｎｍ

カラム流速：０．５ｍＬ／ｍｉｎ

移動相：水／アセトニトリル（０．１％ギ酸）

インジェクション量：１μＬ

グラジエント（ｔａｂｌｅ　１）

Ｔｉｍｅ（ｍｉｎ）	Ｗａｔｅｒ	Ａｃｅｔｏｎｉｔｒｉｌｅ
０	９５	５
０．１	９５	５
２．１	５	９５
３．０	ＳＴＯＰ	

[0202] 略号の意味を以下に示す。

ｓ：シングレット

ｄ：ダブレット

ｔ：トリプレット

ｑ：カルテット

ｄｄ：ダブル　ダブレット

ｄｔ：ダブル　トリプレット

ｔｄ：トリプル　ダブレット

ｔｔ：トリプル　トリプレット

ｄｄｄ：ダブル　ダブル　ダブレット

ｄｄｔ：ダブル　ダブル　トリプレット

ｄｔｄ：ダブル　トリプル　ダブレット

ｔｄｄ：トリプル　ダブル　ダブレット

ｍ：マルチプレット

ｂｒ：ブロード

ｂｒｓ：ブロードシングレット

ＤＭＳＯ－d_6：重ジメチルスルホキシド

ＣＤＣｌ$_3$：重クロロホルム

CD_3OD：重メタノール

ＣＤＩ：１，１’－カルボニルジイミダゾール

ＤＡＳＴ：三フッ化　Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノ硫黄

ＤＩＢＡＬ－Ｈ：水素化ジイソブチルアルミニウム

ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

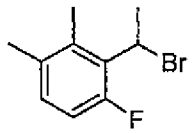
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＷＳＣ　＝　ＥＤＣＩ　＝　１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

ＨＯＢｔ　＝　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0203] ［参考例Ａ１　２－（１－ブロモエチル）－１－フルオロ－３，４－ジメチルベンゼンの合成］

[0204] [化18]



[0205] （工程１）１－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）エタノール

６－フルオロ－２，３－ジメチルベンズアルデヒド（２２．０ｇ）のＴＨＦ溶液（３００ｍＬ）に臭化メチルマグネシウムのジエチルエーテル溶液（３．０Ｍ，７０ｍＬ）を０℃で滴下後、反応液を室温で１時間撹拌した。氷浴下、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５０ｍＬ）を滴下し、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、分層した。有機層を塩酸（１Ｍ，２００ｍＬ）、水（

２００ｍＬ）及び飽和食塩水（２００ｍＬ）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで１－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）エタノール（２３．７ｇ）を得た。

[0206] （工程２）

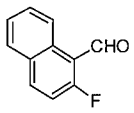
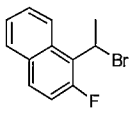
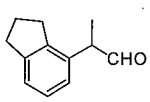
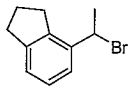
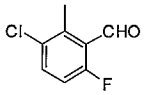
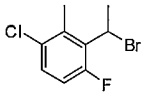
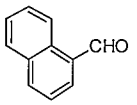
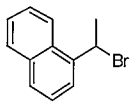
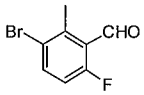
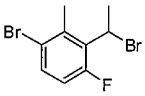
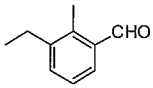
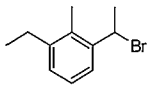
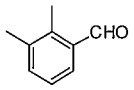
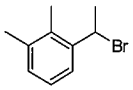
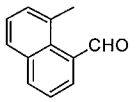
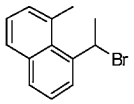
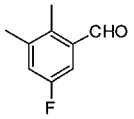
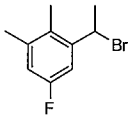
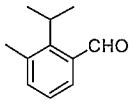
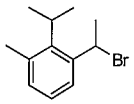
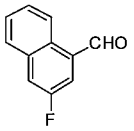
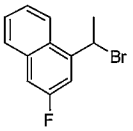
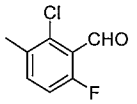
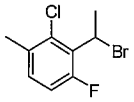
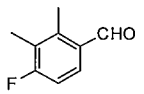
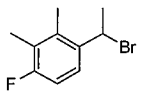
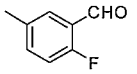
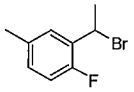
上記工程１で得られた１－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）エタノール（２３．７ｇ）のクロロホルム溶液（１２０ｍＬ）に、三臭化リン（２６．５ｍＬ）を０℃で滴下し、反応液を０℃で３０分間撹拌した。反応液を、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１Ｌ）に加えた。混合液にクロロホルム（５００ｍＬ）を加えた後、分層し、有機層を水（２００ｍＬ）及び飽和食塩水（２００ｍＬ）で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで標記化合物（２９．５ｇ）を得た。

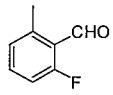
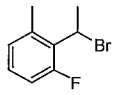
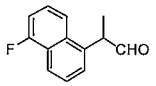
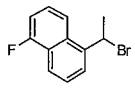
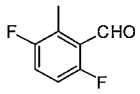
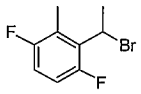
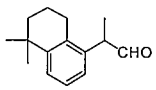
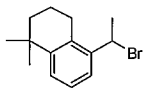
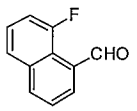
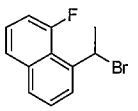
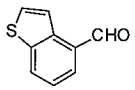
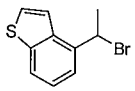
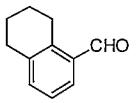
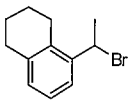
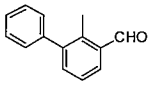
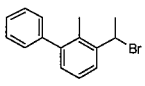
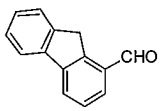
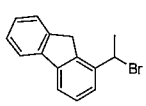
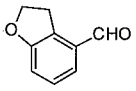
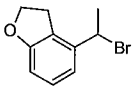
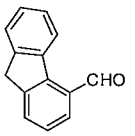
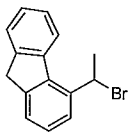
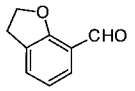
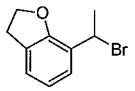
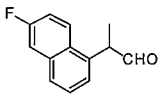
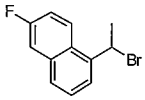
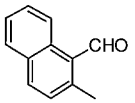
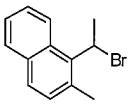
[0207] ［参考例Ａ２～Ａ４１］

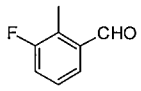
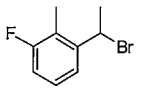
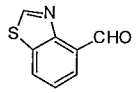
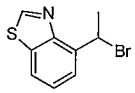
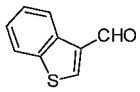
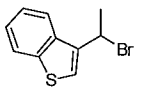
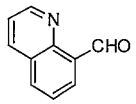
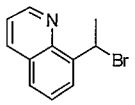
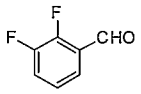
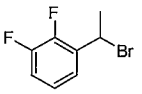
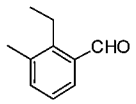
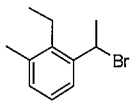
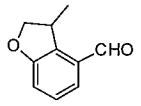
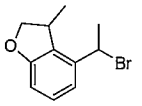
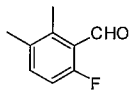
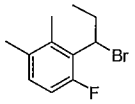
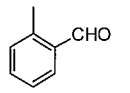
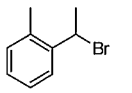
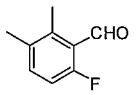
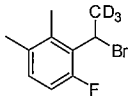
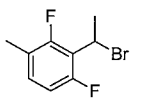
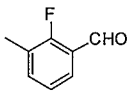
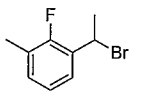
参考例Ａ１工程１，２と同様にして、出発物質であるアルデヒドと臭化メチルマグネシウムと反応させた後、三臭化リンと反応させることにより、次に示す参考例Ａ２～Ａ４１の化合物を得た。ただし、参考例Ａ４０及びＡ４１の化合物については、臭化メチルマグネシウムの代わりに、それぞれ臭化エチルマグネシウム及びヨウ化メチル－ｄ３－マグネシウムを用い、同様の手順で製造した。

[0208]

[表1]

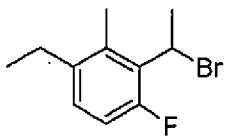
参考例	出発物質	合成化合物	参考例	出発物質	合成化合物
A2			A9		
A3			A10		
A4			A11		
A5			A12		
A6			A13		
A7			A14		
A8			A15		

参考例	出発物質	合成化合物	参考例	出発物質	合成化合物
A16			A23		
A17			A24		
A18			A25		
A19			A26		
A20			A27		
A21			A28		
A22			A29		

参考例	出発物質	合成化合物	参考例	出発物質	合成化合物
A30			A37		
A31			A38		
A32			A39		
A33			A40		
A34			A41		
A35					
A36					

[0209] ［参考例Ｂ１　２－（１－ブロモエチル）－４－エチル－１－フルオロ－３－メチルベンゼンの合成］

[0210] [化19]



[0211] （工程１）２－ブロモ－３－エチル－６－フルオロベンズアルデヒド

２－ブロモ－１－エチル－４－フルオロベンゼン（１４．４ｇ）のＴＨＦ溶液（１５０ｍＬ）に、－７８℃でリチウムジイソプロピルアミドのＴＨＦ溶液（１．５Ｍ、５４ｍＬ）を滴下した。反応液を３０分間撹拌後、ＤＭＦ

（６．５ｍＬ）を加え、さらに２０分間撹拌した。反応液に水（５０ｍＬ）、塩酸（６Ｍ，５０ｍＬ）を順次滴下し、ヘキサン（１００　ｍＬ）で２回抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで、２－ブロモ－３－エチル－６－フルオロベンズアルデヒド（１４．５ｇ）を得た。

[0212] （工程２）３－エチル－６－フルオロ－２－メチルベンズアルデヒド

上記工程１で得られた２－ブロモ－３－エチル－６－フルオロベンズアルデヒド（１４．５ｇ）の１，４－ジオキサン溶液（２００ｍＬ）に、水（９０ｍＬ）、リン酸三カリウム　（３２．０ｇ）、メチルボロン酸（６．４ｇ）、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（１．７５ｇ）を加え、反応液を１１０℃で２時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、ヘキサン（９０ｍＬ）を加えた後、さらに２時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、残渣をヘキサンで洗浄後、濾液を分層した。有機層を飽和食塩水（１００ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで３－エチル－６－フルオロ－２－メチルベンズアルデヒド（８．４ｇ）を得た。

[0213] （工程３）

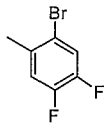
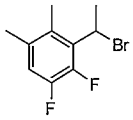
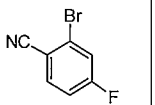
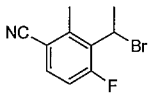
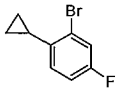
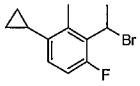
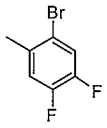
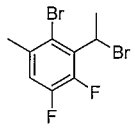
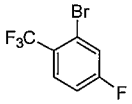
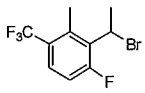
参考例Ａ１工程１，２の方法に準じ、上記工程２で得られた３－エチル－６－フルオロ－２－メチルベンズアルデヒド（８．４ｇ）を用い、同様の操作を行うことで標記化合物を得た。

[0214] ［参考例Ｂ２～Ｂ６］

参考例Ｂ１工程１、２及び参考例Ａ１工程１，２の方法に準じて、次に示す参考例Ｂ２～Ｂ５の化合物を合成した。また、参考例Ｂ１工程１、参考例Ａ１工程１，２の方法に準じて、参考例Ｂ６の化合物を合成した。

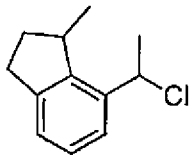
[0215]

[表2]

参考例	出発物質	合成化合物	参考例	出発物質	合成化合物
B2			B5		
B3			B6		
B4					

[0216] [参考例Ｃ１　７－（１－クロロエチル）－１－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデンの合成]

[0217] [化20]



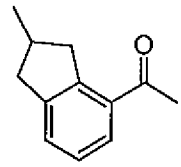
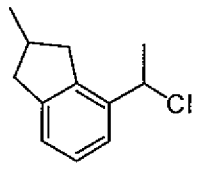
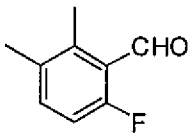
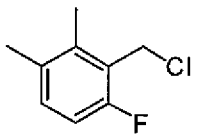
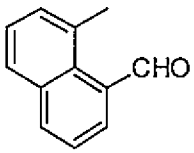
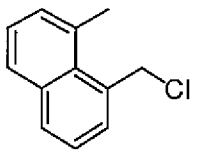
[0218] １－（３－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）エタノン（１．０ｇ）のメタノール溶液（５．０ｍＬ）に、水素化ホウ素ナトリウム（２６１ｍｇ）を加え、反応液を室温にて３０分間撹拌した。反応液を水（１０ｍＬ）に加えた後、酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（５．０ｍＬ）に溶解し、室温にて塩化チオニル（２．０ｍＬ）を加え、反応液を５０℃にて３０分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮することで標記化合物（１．１ｇ）を得た。

[0219] [参考例Ｃ２～Ｃ４]

参考例Ｃ１の方法に準じて、次に示す参考例Ｃ２～Ｃ４の化合物を合成し

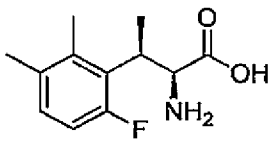
た。

[0220] [表3]

参考例	出発物質	合成化合物
C2		
C3		
C4		

[0221] [参考例Ｄ１　（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸の合成]

[0222] [化21]



[0223] （Ｓ）－２－［ｏ－［（Ｎ－ベンジルプロリル）アミノ］フェニル］－ベンジリデンアミノ－アセテート（２－）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－ニッケル（ＩＩ）（１４．５ｇ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）に参考例Ａ１で得られた２－（１－ブロモエチル）－１－フルオロ－３，４－ジメチルベンゼン（１４．０ｇ）のＤＭＦ溶液（５０ｍＬ）を滴下し、０℃で水酸化カリウム（１６．３ｇ）を加え、１時間同温度で撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液（５０ｍＬ）及び酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え分層し、水層を酢酸エチル（５

０ｍＬ）で２回抽出した。合一した有機層を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた化合物をメタノール（１２０ｍＬ）に溶解し、塩酸（３Ｍ，９０ｍＬ）を加え、８０℃で４５分間撹拌した。メタノールを減圧留去し、残渣にクロロホルム（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）を加えた。水層をクロロホルム（５０ｍＬ）で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣を逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／水）で精製することで、標記化合物（２．０ｇ）を得た。

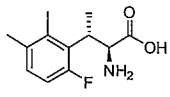
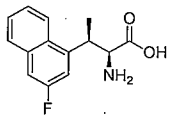
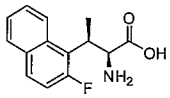
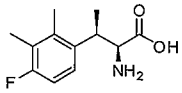
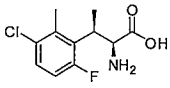
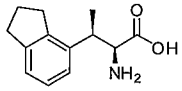
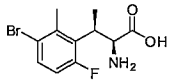
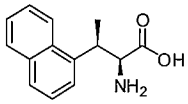
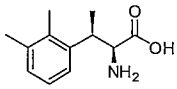
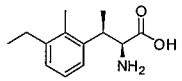
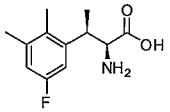
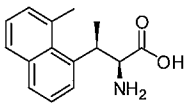
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（CD_3OD）δ：７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．７　Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，８．４　Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．８７（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．４　Ｈｚ，３Ｈ）

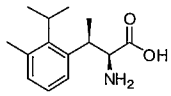
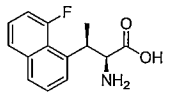
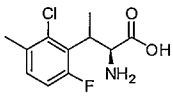
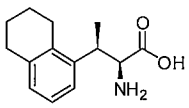
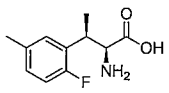
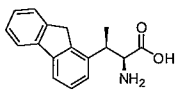
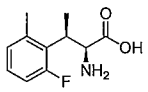
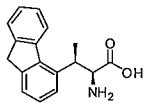
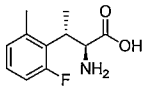
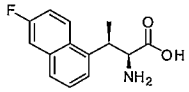
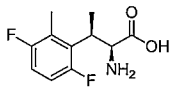
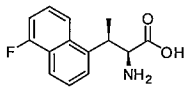
[0224] ［参考例Ｄ２～Ｄ５８］

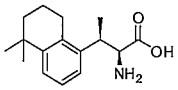
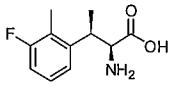
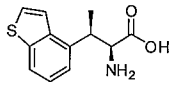
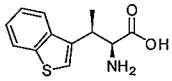
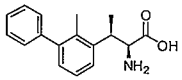
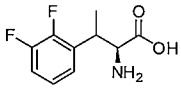
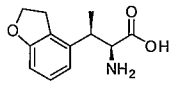
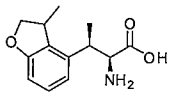
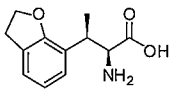
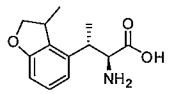
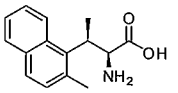
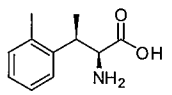
参考例Ａ２～Ａ４１、参考例Ｂ１～Ｂ６、及び参考例Ｃ１～Ｃ４で得られたアルキル化剤と（Ｓ）－２－［ｏ－［（Ｎ－ベンジルプロリル）アミノ］フェニル］－ベンジリデンアミノ－アセテート（２－）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－ニッケル（ＩＩ）を反応させた後、酸加水分解により、次に示す参考例Ｄ２～Ｄ５８の化合物を製造した。ただし、参考例Ｄ５６の化合物については、出発物質として、６－フルオロ－２，３－ジメチルベンズアルデヒドを用い、また、参考例Ｄ５７，５８の化合物は（Ｓ）－２－［ｏ－［（Ｎ－ベンジルプロリル）アミノ］フェニル］－ベンジリデンアミノ－アセテート（２－）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－ニッケル（ＩＩ）の代わりに（Ｒ）－２－［ｏ－［（Ｎ－ベンジルプロリル）アミノ］フェニル］－ベンジリデンアミノ－アセテート（２－）－Ｎ，Ｎ，Ｎ－ニッケル（ＩＩ）を用い、同様の手順で製造した。

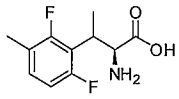
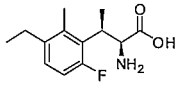
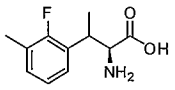
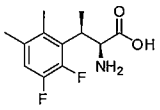
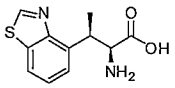
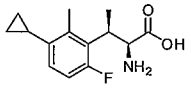
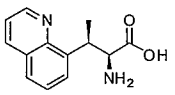
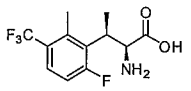
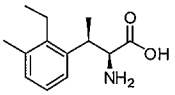
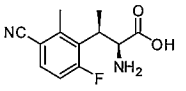
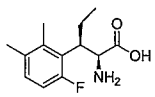
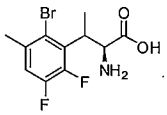
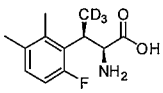
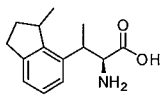
[0225]

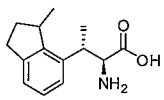
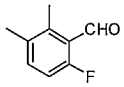
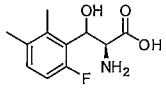
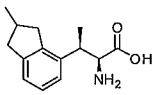
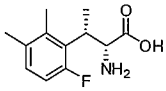
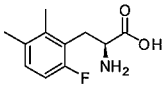
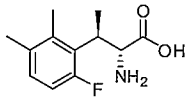
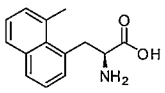
[表4]

参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物	参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物
D2	A1		D8	A7	
D3	A2		D9	A8	
D4	A3		D10	A9	
D5	A4		D11	A10	
D6	A5		D12	A11	
D7	A6		D13	A12	

参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物	参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物
D14	A13		D20	A18	
D15	A14		D21	A19	
D16	A15		D22	A20	
D17	A16		D23	A21	
D18	A16		D24	A22	
D19	A17		D25	A23	

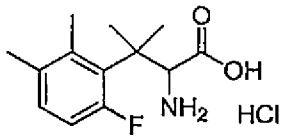
参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物	参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物
D26	A24		D32	A30	
D27	A25		D33	A31	
D28	A26		D34	A32	
D29	A27		D35	A33	
D30	A28		D36	A33	
D31	A29		D37	A34	

参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物	参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物
D38	A35		D45	B1	
D39	A36		D46	B2	
D40	A37		D47	B3	
D41	A38		D48	B4	
D42	A39		D49	B5	
D43	A40		D50	B6	
D44	A41		D51	C1	

参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物	参考例	出発物質（参考例番号または構造式）	合成化合物
D52	C1		D56		
D53	C2		D57	A1	
D54	C3		D58	A1	
D55	C4				

[0226] ［参考例Ｄ５９　２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－メチルブタン酸・一塩酸塩の合成］

[0227] ［化22］



[0228] （工程１）２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－２－メチルプロパナール　２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－２－メチルプロパンニトリル（７００ｍｇ）をジクロロメタン（３５ｍＬ）に溶解し、－７８℃に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（１．０Ｍ，１０ｍＬ）を加え、反応液を同温度で１時間撹拌した。反応液にメタノール（５．０ｍＬ）、セライト（２０ｇ）を順次加え、室温で１時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、ヘキサン／酢酸エチル＝１／１（３０ｍＬ）で洗浄後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－２－メチルプロパナール（４００ｍｇ）を得た。

[0229] （工程２）２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－メチルブタノニトリル

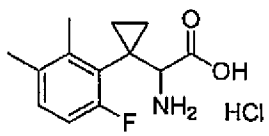
上記工程１で得られた２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－２－メチルプロパナール（４００ｍｇ）をメタノール（７．０ｍＬ）、水（１０ｍｌ）に溶解し、２８％アンモニア水（２８０μＬ）、シアン化カリウム（１３０ｍｇ）、塩化アンモニウム（１１０ｍｇ）を加え、反応液を７０℃で１２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５．０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－メチルブタノニトリル（３８０ｍｇ）を得た。

[0230] （工程３）

上記工程２で得られた２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－メチルブタノニトリル（３８０ｍｇ）を塩酸（１２Ｍ，５．０ｍＬ）に溶解し、反応液を１００℃で１２時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮することで標記化合物（３００ｍｇ）を得た。

[0231] ［参考例Ｄ６０　２－アミノ－２－（１－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）シクロプロピル）酢酸・一塩酸塩の合成］

[0232] [化23]

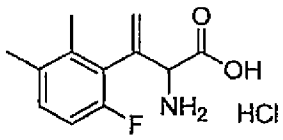


[0233] 参考例Ｄ５９の方法に準じて、２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－２－メチルプロパンニトリルの代わりに、１－（６－フルオロ－

２，３－ジメチルフェニル）シクロプロパンカルボニトリルを用いて合成した。

[0234] ［参考例Ｄ６１　２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－ブテン酸・一塩酸塩の合成］

[0235] [化24]



[0236] （工程１）２－（６－フルオロ－２，３－ジメチル）－２－ヒドロキシ－プロパンニトリル

１－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）エタノン（１．３ｇ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、ヨウ化亜鉛（４８０ｍｇ）、トリメチルシリルシアニド（２．０ｍＬ）を加え、反応液を室温で１２時間撹拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液（２Ｍ，１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を塩酸（２Ｍ，２０ｍＬ）、飽和食塩水（２０ｍＬ）の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで２－（６－フルオロ－２，３－ジメチル）－２－ヒドロキシ－プロパンニトリル（１．４ｇ）を得た。

[0237] （工程２）２－フルオロ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロパンニトリル

上記工程１で得られた２－（６－フルオロ－２，３－ジメチル）－２－ヒドロキシ－プロパンニトリル（１７０ｍｇ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）溶液に、ＤＡＳＴ（１５０μＬ）を加え、反応液を室温で１２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で

精製することで２－フルオロ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロパンニトリル（１００ｍｇ）を得た。

[0238] （工程３）２－アミノ－３－フルオロ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－ブタンニトリル

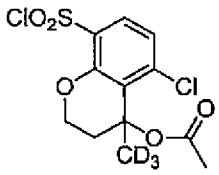
上記工程２で得られた２－フルオロ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロパンニトリルから、参考例Ｄ５９工程１～２の方法に準じて２－アミノ－３－フルオロ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－ブタンニトリルを得た。

[0239] （工程４）２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－ブテン酸・一塩酸塩

上記工程３で得られた２－アミノ－３－フルオロ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－ブタンニトリル（４６０ｍｇ）を塩酸（１２Ｍ，３．０ｍＬ）に溶解し、１００℃で１２時間撹拌した。室温まで冷却し、減圧下濃縮することで標記化合物を得た。

[0240] ［参考例Ｅ１　５－クロロ－８－（クロロスルホニル）－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテートの合成］

[0241] [化25]



[0242] （工程１）８－ブロモ－５－クロロ－４－メチルクロマン－４－オール

ヨウ化メチル－ｄ３－マグネシウムのジエチルエチルエーテル溶液（１．０Ｍ，６３ｍＬ）にＴＨＦ（５０ｍＬ）を加え、８－ブロモ－５－クロロクロマン－４－オン（７．５ｇ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を室温で滴下した。反応液を同温度で１０分間撹拌した後、氷浴下、塩酸（１Ｍ，５０ｍＬ）をゆっくり滴下し、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、分層した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出し、合一した有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で

洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで８－ブロモ－５－クロロ－４－メチルクロマン－４－オール（７．７ｇ）を得た。

[0243] （工程２）８－ブロモ－５－クロロ－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテート

上記工程１で得られた８－ブロモ－５－クロロ－４－メチルクロマン－４－オール（７．７ｇ）の無水酢酸溶液（１００ｍＬ）にトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム（ＩＩＩ）（３４０ｍｇ）のアセトニトリル（１２ｍＬ）溶液を－４０℃で滴下し、反応液を同温度で３０分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）、酢酸エチル（１００ｍＬ）を順次加え、分層した。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、合一した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で２回、飽和食塩水（１００ｍＬ）で１回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで８－ブロモ－５－クロロ－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテート（８．９ｇ）を得た。

[0244] （工程３）８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテート

上記工程２で得られた８－ブロモ－５－クロロ－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテート（６．７ｇ）の１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）溶液に、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（６００ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４８０ｍｇ）、Ｎ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．２ｍＬ）、ベンジルメルカプタン（２．８ｍＬ）を加え、反応液を９０℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、セライト濾過した。残渣をヘキサン（５０ｍＬ）で洗浄後、濾液に水（５０ｍＬ）を加え分層した。有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した

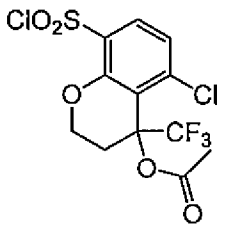
。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテート（６．３ｇ）を得た。

[0245] （工程４）

上記工程３で得られた８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテート（６．３ｇ）のアセトニトリル（１００ｍＬ）溶液に、０℃にて水（３．０ｍＬ）、酢酸（４．３ｍＬ）、１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（７．２ｇ）をそれぞれ加え、反応液を同温度で３０分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（７０ｍＬ）、酢酸エチル（７０ｍＬ）を加え、分層した。水層を酢酸エチル（７０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（７０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで標記化合物（５．３ｇ）を得た。

[0246] ［参考例Ｅ５　５－クロロ－８－（クロロスルホニル）－４－（トリフルオロメチル）クロマン－４－イル　アセテートの合成］

[0247] [化26]



[0248] （工程１）８－ブロモ－５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）クロマン－４－オール　８－ブロモ－５－クロロ－クロマノン－４－オン（３９８．２ｍｇ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に、フッ化セシウム（３４０．２ｍｇ）およびトリフルオロメチルトリメチルシラン（０．６８ｍＬ）を室温で加え、反応液を４時間撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加え酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食

塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで８－ブロモ－５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）クロマノン－４－オール（１３９．２ｍｇ）を得た。

（工程２）

上記工程１で得られた８－ブロモ－５－クロロ－４－（トリフルオロメチル）クロマン－４－オールから、参考例Ｅ１工程２～４の方法に準じて標記化合物を得た。

[0249] ［参考例Ｅ６　８－（クロロスルホニル）－４－（トリフルオロメチル）クロマン－４－イル　アセテートの合成］

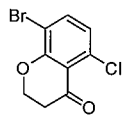
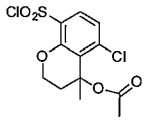
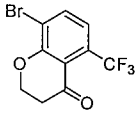
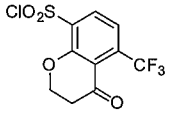
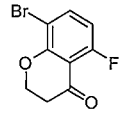
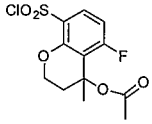
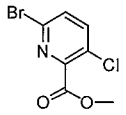
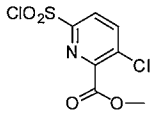
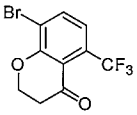
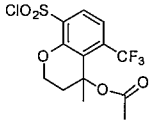
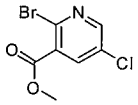
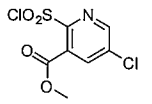
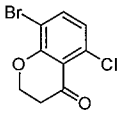
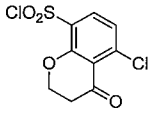
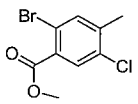
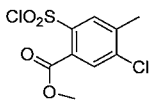
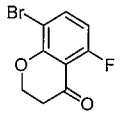
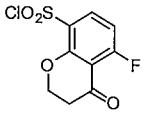
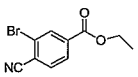
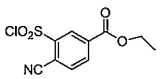
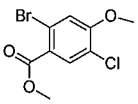
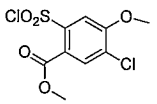
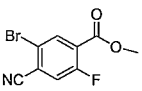
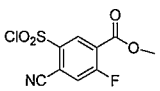
８－ブロモ－クロマノン－４－オンを出発物質として、参考例Ｅ５工程１及び２の方法に準じて、参考例Ｅ６の化合物を合成した。

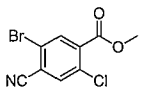
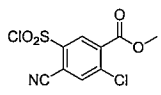
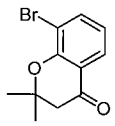
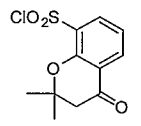
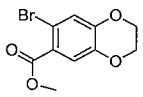
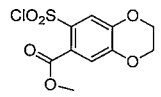
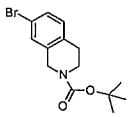
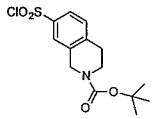
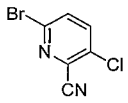
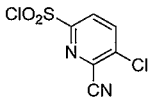
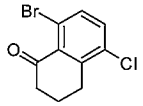
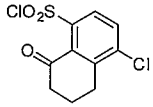
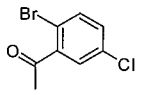
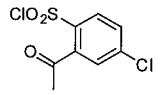
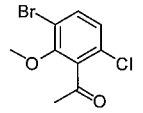
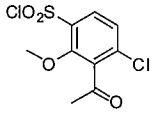
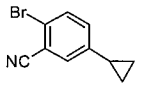
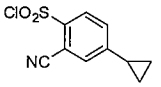
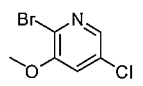
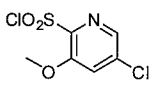
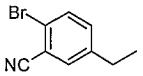
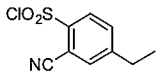
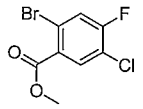
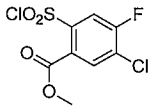
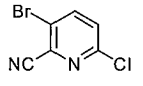
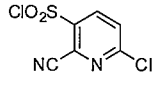
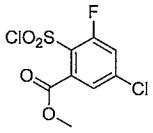
[0250] ［参考例Ｅ２～Ｅ４及びＥ７～Ｅ３４］

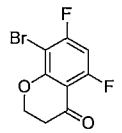
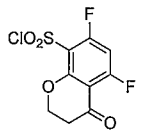
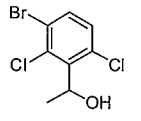
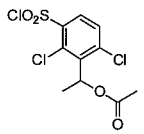
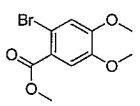
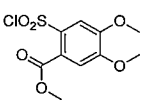
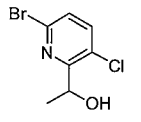
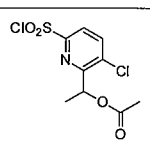
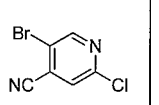
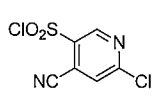
参考例Ｅ１工程１～４の方法に準じて、参考例Ｅ２～Ｅ４の化合物を合成した。参考例Ｅ１工程３、４の方法に準じて、参考例Ｅ７～３２の化合物を合成した。参考例Ｅ１工程２～４の方法に準じて、参考例Ｅ３３、Ｅ３４の化合物を合成した。参考例Ｅ２～Ｅ４及びＥ７～３４の化合物及び出発物質を以下の表に記載した。

[0251]

[表5]

参考例	出発物質	合成化合物	参考例	出発物質	合成化合物
E2			E9		
E3			E10		
E4			E11		
E7			E12		
E8			E13		
			E14		
			E15		

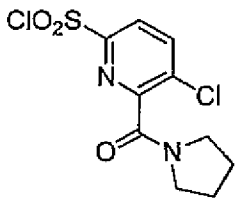
参考例	出発物質	合成化合物	参考例	出発物質	合成化合物
E16			E23		
E17			E24		
E18			E25		
E19			E26		
E20			E27		
E21			E28		
E22			E29		

参考例	出発物質	合成化合物	参考例	出発物質	合成化合物
E30			E33		
E31			E34		
E32					

[0252] [参考例Ｅ３５　５－クロロ－６－（ピロリジン－１－カルボニル）ピリジ

ン－２－スルホニルクロリドの合成］

[0253] [化27]



[0254] （工程１）メチル　６－（ベンジルチオ）－３－クロロピコリネート

参考例Ｅ１工程３の方法に準じて、メチル６－ブロモ－３－クロロピコリネートからメチル　６－（ベンジルチオ）－３－クロロピコリネートを得た。

[0255] （工程２）６－（ベンジルチオ）－３－クロロピコリン酸

上記工程１で得られたメチル　６－（ベンジルチオ）－３－クロロピコリネート（１．０ｇ）をＴＨＦ（５．０ｍＬ），水（１．０ｍｌ）に溶解し、水酸化リチウム（１６５ｍｇ）を加え、反応液を室温で１６時間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，１０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで６－（ベンジルチオ）－３－クロロピコリン酸（９２０ｍｇ）を得た。

[0256] （工程３）（６－（ベンジルチオ）－３－クロロピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン

上記工程２で得られた６－（ベンジルチオ）－３－クロロピコリン酸（１００ｍｇ）をＤＭＦ（２．５ｍＬ）に溶解し、ＣＤＩ（１１６ｍｇ）を加え、反応液を室温で１０分間撹拌した後、トリエチルアミン（１５０μＬ）、ピロリジン（６０μＬ）を加え、反応液を５０℃で１２時間撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン

／酢酸エチル）で精製することで（６－（ベンジルチオ）－３－クロロピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン（１０５ｍｇ）を得た。

[0257]（工程４）

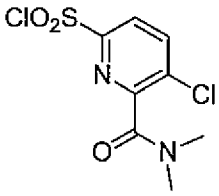
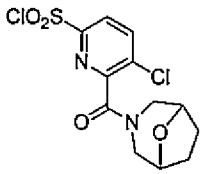
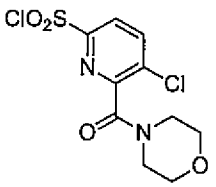
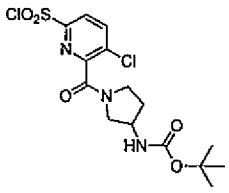
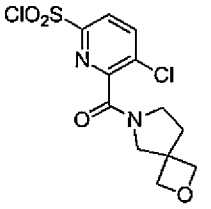
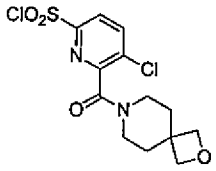
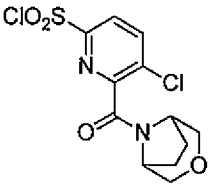
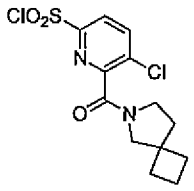
上記工程３で得られた（６－（ベンジルチオ）－３－クロロピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノンから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて標記化合物を得た。

[0258]［参考例Ｅ３６～Ｅ４３］

参考例Ｅ３５工程２で得られる６－（ベンジルチオ）－３－クロロピコリン酸から参考例Ｅ３５工程３，Ｅ１工程４の方法に準じて、次に示す参考例Ｅ３６～Ｅ４３の化合物を合成した。

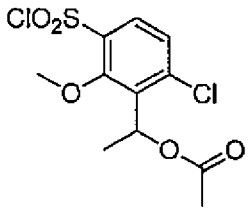
[0259]

[表6]

参考例	合成化合物	参考例	合成化合物
E36		E40	
E37		E41	
E38		E42	
E39		E43	

[0260] [参考例Ｅ４４　１－（６－クロロ－３－（クロロスルホニル）－２－メトキシフェニル）エチルアセテートの合成]

[0261] [化28]



[0262] （工程１）３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシベンズアルデヒド

参考例Ｂ１工程１の方法に準じて、１－ブロモ－４－クロロ－２－メトキシベンゼンから３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシベンズアルデヒドを得た。

[0263] （工程２）１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エタノール

上記工程１で得られた３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシベンズアルデヒドから参考例Ａ１工程１の方法に準じて、１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エタノールを得た。

[0264] （工程３）１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エチルアセテート

上記工程２で得られた１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エタノール（１．９ｇ）をジクロロメタン（２０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２．０ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（１００ｍｇ）、無水酢酸（１．２ｍＬ）を順次加え、反応液を室温で３０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エチルアセテート（２．２ｇ）を得た。

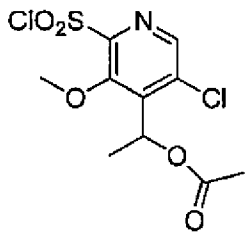
[0265] （工程４）

上記工程３で得られた１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エチルアセテートから参考例Ｅ１工程３、４の方法に準じて標記化合物を得た。

[0266] ［参考例Ｅ４５　１－（５－クロロ　－２－（クロロスルホニル）－３－メトキシピリジン－４－イル）エチルアセテートの合成］

[0267]

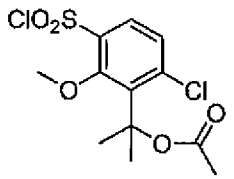
[化29]



[0268] 参考例Ｂ１工程１、参考例Ａ１工程１、参考例Ｅ４４工程３及び参考例Ｅ１工程３，４の方法にそれぞれ準じて、１－ブロモ－４－クロロ－２－メトキシベンゼンの代わりに２－ブロモ－５－クロロ－３－メトキシピリジンを用いることで、標記化合物を得た。

[0269] ［参考例Ｅ４６　２－（６－クロロ－３－（クロロスルホニル）－２－メトキシフェニル）プロパン－２－イル　アセテートの合成］

[0270] [化30]



[0271] （工程１）１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エタノン

参考例Ｅ４４工程２で得られた１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エタノール（２．８ｇ）のジクロロメタン溶液（３０ｍＬ）に１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンゾヨードキソール－３－（１Ｈ）－オン（５．４ｇ）を加え、反応液を室温で２０分間撹拌した。反応液を氷浴下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液／亜硫酸水素ナトリウム溶液＝１／１（５０ｍＬ）の混合液に滴下し、分層した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メ

トキシフェニル）エタノン（２．７ｇ）を得た。

[0272] （工程２）１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エチルアセテート

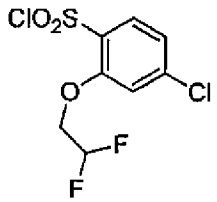
上記工程１で得られた１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エタノンから参考例Ｅ１工程１，２の方法に準じて１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エチルアセテートを得た。

[0273] （工程３）

上記工程２で得られた１－（３－ブロモ－６－クロロ－２－メトキシフェニル）エチル　アセテート（５００ｍｇ）から参考例Ｅ１工程３，４の方法に準じて標記化合物を得た。

[0274] ［参考例Ｅ４７　４－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）ベンゼン－１－スルホニルクロリドの合成］

[0275] [化31]



[0276] （工程１）１－ブロモ－４－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）ベンゼン

２－ブロモ－５－クロロフェノール（２４４ｍｇ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（３２５ｍｇ）、２，２－ジフルオロエチル　４－メチルベンゼンスルホネート（３２０ｍｇ）を加え、反応液を９５℃で３時間撹拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ，２０ｍＬ）に加え、トルエン／酢酸エチル＝１／１（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで１－ブロモ－４－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）ベンゼン（３１５ｍｇ）を得た。

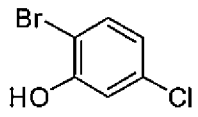
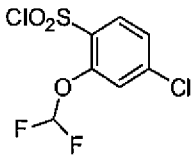
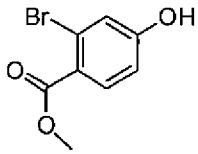
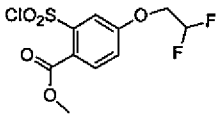
[0277] （工程２）

上記工程１で得られた１－ブロモ－４－クロロ－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）ベンゼンから参考例Ｅ１工程３，４の方法に準じて、標記化合物を合成した。

[0278] ［参考例Ｅ４８及びＥ４９］

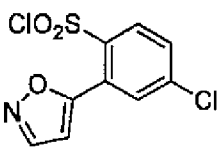
参考例Ｅ４７工程１，参考例Ｅ１工程３，４の方法に準じて、次に示す参考例Ｅ４８，４９の化合物を合成した。ただし、実施例４８において、２，２－ジフルオロエチル　４－メチルベンゼンスルホネートの代わりにクロロジフルオロ酢酸 ナトリウムを用いた。

[0279] [表7]

参考例	出発物質	合成化合物
E48		
E49		

[0280] ［参考例Ｅ５０　４－クロロ－２－（イソオキサゾール－５－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリドの合成］

[0281] [化32]



[0282] （工程１）５－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）イソオキサゾール

１－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）エタノン（４００ｍｇ）のＮ，

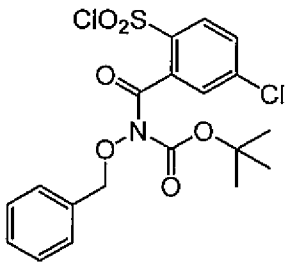
Ｎ－ジメチルホルムアルデヒド　ジメチルアセタール（６．０ｍＬ）溶液を１４０℃で１６時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製した。得られた化合物をメタノール（４．０ｍＬ）に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１７５ｍｇ）を加え、反応液を室温で１６時間撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで５－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）イソオキサゾール（４３０ｍｇ）を得た。

[0283] （工程２）

上記工程１で得られた５－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）イソオキサゾールから参考例Ｅ１工程３，４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0284] ［参考例Ｅ５１　ｔｅｒｔ－ブチル　ベンジルオキシ（５－クロロ－２－（クロロスルホニル）ベンゾイル）カーバメートの合成］

[0285] [化33]



[0286] （工程１）Ｎ－（ベンジルオキシ）－２－（ベンジルチオ）－５－クロロベンズアミド

参考例Ｅ１工程３の方法に準じて、Ｎ－（ベンジルオキシ）－２－ブロモ－５－クロロベンズアミドからＮ－（ベンジルオキシ）－２－（ベンジルチオ）－５－クロロベンズアミドを合成した。

[0287] （工程２）ｔｅｒｔ－ブチル　ベンジルオキシ（２－（ベンジルチオ）－５

－クロロベンゾイル）カーバメート

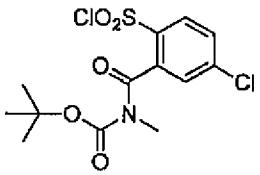
上記工程１で得られたＮ－（ベンジルオキシ）－２－（ベンジルチオ）－５－クロロベンズアミド（４３３ｍｇ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液にＮ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（２８０ｍｇ）と二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７４０ｍｇ）を加え、反応液を５５℃で１６時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することでｔｅｒｔ－ブチル　ベンジルオキシ（２－（ベンジルチオ）－５－クロロベンゾイル）カーバメート（５４９ｍｇ）を得た。

[0288]（工程３）

上記工程２で得られたｔｅｒｔ－ブチル　ベンジルオキシ（２－（ベンジルチオ）－５－クロロベンゾイル）カーバメートから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0289]［参考例Ｅ５２　ｔｅｒｔ－ブチル（５－クロロ－２－（クロロスルホニル）ベンゾイル）（メチル）カーバメートの合成］

[0290][化34]



[0291]（工程１）２－ブロモ－５－クロロ－Ｎ－メチルベンズアミド

２－ブロモ－５－クロロ安息香酸とメチルアミンから参考例Ｅ３５工程３の方法に準じて、２－ブロモ－５－クロロ－Ｎ－メチルベンズアミドを得た。

[0292]（工程２）ｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモ－５－クロロベンゾイル）（メチル）カーバメート

上記工程１で得られた２－ブロモ－５－クロロ－Ｎ－メチルベンズアミドから参考例Ｅ５１工程２の方法に準じてｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモ－５

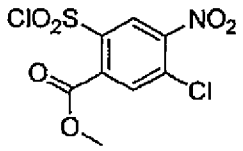
－クロロベンゾイル）（メチル）カーバメートを得た。

[0293] （工程３）

上記工程２で得られたｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモ－５－クロロベンゾイル）（メチル）カーバメートから参考例Ｅ１工程３，４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0294] ［参考例Ｅ５３　メチル　５－クロロ－２－（クロロスルホニル）－４－ニトロベンゾエートの合成］

[0295] [化35]



[0296] （工程１）メチル　２－ブロモ－５－クロロ－４－ニトロベンゾエート

１－ブロモ－４－クロロ－２－メチル－５－ニトロベンゼン（１．０ｇ）の２－メチル－２－プロパノール（５ｍＬ）溶液に、水（５ｍＬ）、アニソール（２．５ｍＬ）、過マンガン酸カリウム（１．６ｇ）を加え、反応液を１００℃で２０時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過し、水（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。合一した濾液を塩酸（１Ｍ，２０ｍＬ）に加え、分層した。水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール（５．０ｍＬ）に溶解し、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液（０．６Ｍ、６．０ｍＬ）を加え、反応液を室温で２０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することでメチル　２－ブロモ－５－クロロ－４－ニトロベンゾエート（５２９ｍｇ）を得た。

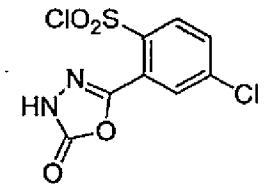
[0297] （工程２）

上記工程１で得られたメチル　２－ブロモ－５－クロロ－４－ニトロベン

ゾエートから参考例Ｅ１工程３，４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0298] ［参考例Ｅ５４　４－クロロ－２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンゼン－１－スルホニルクロリドの合成］

[0299] [化36]



[0300] （工程１）５－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン

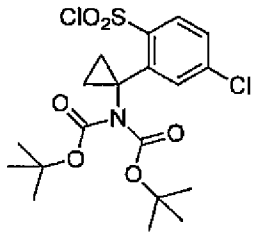
２－ブロモ－５－クロロ安息香酸（３００ｍｇ）のＴＨＦ（６．０ｍＬ）懸濁液にＣＤＩ（３１０ｍｇ）を加え、反応液を室温で２０分間撹拌した。反応液を氷冷し、ヒドラジン・一水和物（１６０μＬ）を加えた後、反応液を同温度で２０分間撹拌した。反応液を水（１５ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）に溶解し、ＣＤＩ（３１０ｍｇ）を加え、反応液を４５℃で２時間撹拌した。反応液を水（１５ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで５－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン（３００ｍｇ）を得た。

[0301] （工程２）

上記工程１で得られた５－（２－ブロモ－５－クロロフェニル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オンから参考例Ｅ１工程３，４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0302] ［参考例Ｅ５５　ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－（１－（５－クロロ－２－クロロスルホニル－フェニル）シクロプロピル］カーバメートの合成］

[0303] [化37]



[0304] （工程１）１－（２－ベンジルスルファニル－５－クロロフェニル）シクロプロパンアミン

２－（ベンジルチオ）－５－クロロベンゾニトリル（１．０ｇ）とチタニウムテトライソプロポキシド（１．３ｍＬ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）懸濁液に臭化メチルマグネシウムのジエチルエーテル溶液（３．０Ｍ，３．０ｍＬ）を－７８℃で滴下後、反応液を同温度で１０分間撹拌した。反応液に三フッ化ほう素ジエチルエーテル錯体（１．１ｍＬ）を加え、室温でさらに１時間撹拌後、水（５ｍＬ）、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｍ、５ｍＬ）を加え、分層し、水層をジエチルエーテル（２０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで１－（２－ベンジルスルファニル－５－クロロ－フェニル）シクロプロパンアミン（４９０ｍｇ）を得た。

[0305] （工程２）ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［１－（２－ベンジルスルファニル－５－クロロ－フェニル）シクロプロピル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カーバメート

上記工程１で得られた１－（２－ベンジルスルファニル－５－クロロ－フェニル）シクロプロパンアミン（４９０ｍｇ）の１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（２１０ｍｇ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１．８ｇ）を加え、反応液を５０℃で１６

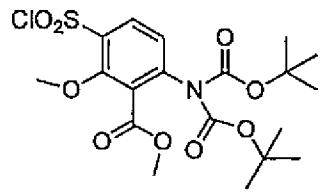
時間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，１０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン）で精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［１－（２－ベンジルスルファニル－５－クロロ－フェニル）シクロプロピル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カーバメート（５０２ｍｇ）を得た。

[0306] （工程３）

上記工程２で得られたｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［１－（２－ベンジルスルファニル－５－クロロ－フェニル）シクロプロピル］－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カーバメートから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて標記化合物を得た。

[0307] ［参考例Ｅ５６　メチル　６－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－クロロスルホニル－２－メトキシ－ベンゾエートの合成］

[0308] [化38]



[0309] （工程１）メチル６－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ブロモ－２－メトキシベンゾエート

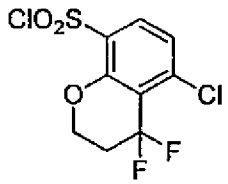
メチル６－アミノ－３－ブロモ－２－メトキシベンゾエートから参考例Ｅ５５工程２の方法に準じて、メチル　６－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ブロモ－２－メトキシベンゾエートを得た。

[0310] （工程２）

上記工程１で得られたメチル　６－（ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ブロモ－２－メトキシベンゾエートから参考例Ｅ１工程３、４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0311] ［参考例Ｅ５７　５－クロロ－４，４－ジフルオロクロマン－８－スルホニルクロリドの合成］

[0312] [化39]



[0313] （工程１）８－（ベンジルチオ）－５－クロロクロマン－４－オン

８－ブロモ－５－クロロクロマン－４－オンから参考例Ｅ１工程３の方法に準じて、８－（ベンジルチオ）－５－クロロクロマン－４－オンを得た。

[0314] （工程２）８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４，４－ジフルオロクロマン

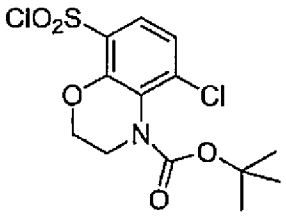
上記工程１で得られた８－（ベンジルチオ）－５－クロロクロマン－４－オン（１２５ｍｇ）から参考例Ｄ６１工程２の方法に準じて、８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４，４－ジフルオロクロマンを得た。

[0315] （工程３）

上記工程２で得られた８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４，４－ジフルオロクロマンから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0316] ［参考例Ｅ５８　ｔｅｒｔ－ブチル　５－クロロ－８－（クロロスルホニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレートの合成］

[0317] [化40]



[0318] （工程１）８－ブロモ－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾオキ

サジン

２－アミノ－６－ブロモ－３－クロロフェノール（１．３ｇ）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液に、１，２－ジブロモエタン（５００μＬ）、炭酸カリウム（３．０ｇ）を加え、反応液を１００℃で１２時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、分層し、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで８－ブロモ－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾオキサジン（４００ｍｇ）を得た。

[0319] （工程２）ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－５－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート

８－ブロモ－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン（２２３ｍｇ）のジオキサン（５ｍＬ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（４４ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２５ｍＬ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーバメート（４５８ｍｇ）を室温で加え、反応液を２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後に、残渣をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することでｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－５－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（１４０ｍｇ）を得た。

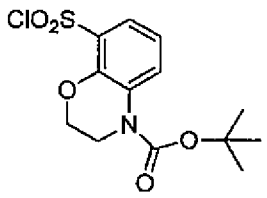
[0320] （工程３）

上記工程２で得られたｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－５－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレートから参考例Ｅ１工程３、４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0321] ［参考例Ｅ５９　ｔｅｒｔ－ブチル　８－（クロロスルホニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレートの合成］

[0322]

[化41]



[0323] （工程１）ｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート

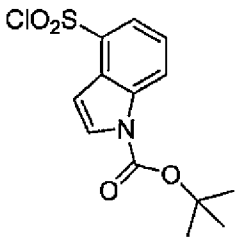
８－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジンから参考例Ｅ５８工程２の方法に準じてｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレートを得た。

[0324] （工程２）

上記工程１で得られたｔｅｒｔ－ブチル　８－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレートから参考例Ｅ１工程３、４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0325] ［参考例Ｅ６０　ｔｅｒｔ－ブチル　４－（クロロスルホニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートの合成］

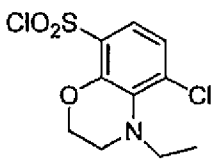
[0326] [化42]



[0327] 市販されているｔｅｒｔ－ブチル　４－ブロモ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（Ａｒｋ　Ｐｈａｒｍ，Ｉｎｃ．）から参考例Ｅ１工程３、４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0328] ［参考例Ｅ６１　５－クロロ－４－エチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホニルクロリドの合成］

[0329] [化43]



[0330] （工程１）８－ブロモ－５－クロロ－４－エチル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサジン

参考例Ｅ５８工程１で得られた８－ブロモ－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾオキサジン（３８０ｍｇ）のＤＭＳＯ（２．０ｍＬ）溶液に、水酸化カリウム（１２０ｍｇ）、ヨウ化エチル（１００μＬ）を加え、反応液を１００℃で２時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、分層した後、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで８－ブロモ－５－クロロ－４－エチル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサジン（１０５ｍｇ）を得た。

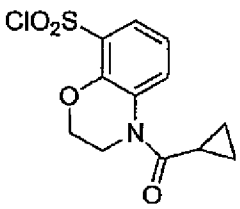
[0331] （工程２）

上記工程１で得られた８－ブロモ－５－クロロ－４－エチル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサジンから参考例Ｅ１工程３、４の方法に準じて標記化合物を得た。

[0332] ［参考例Ｅ６２　４－（シクロプロパンカルボニル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホニルクロリドの合成］

[0333]

[化44]



[0334] （工程１）（８－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－イル）（シクロプロピル）メタノン

８－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン（６２ｍｇ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液に０℃で、水素化ナトリウム（１８ｍｇ）を加え、反応液を３０分間撹拌した。反応液に、シクロプロパンカルボニルクロリド（１７０μＬ）を加え、さらに室温で２時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）を順次加え、分層し、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで（８－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－イル）（シクロプロピル）メタノン（８７ｍｇ）を得た。

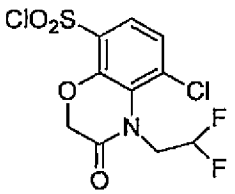
[0335] （工程２）

上記工程１で得られた（８－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－イル）（シクロプロピル）メタノンから参考例Ｅ１工程３、４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0336] ［参考例Ｅ６３　５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホニルクロリドの合成］

[0337]

[化45]



[0338] （工程１）８－ブロモ－５－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン

２－アミノ－６－ブロモ－３－クロロフェノール（１４０ｍｇ）をＴＨＦ（２．０ｍＬ）に溶解し、クロロアセチルクロリド（１００μＬ）、炭酸水素ナトリウム（２４０ｍｇ）を加え、反応液を室温で３時間撹拌した。反応液に炭酸カリウム（４４０ｍｇ）を加え、さらに８０℃で５時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、分層した後、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで８－ブロモ－５－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（１６０ｍｇ）を得た。

[0339] （工程２）８－ブロモ－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン

上記工程１で得られた８－ブロモ－５－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（６９ｍｇ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（４２０ｍｇ）、２，２－ジフルオロエチルパラトルエンスルホネート（５００ｍｇ）を順次加え、反応液を１００℃で３時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、分層した後、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製するこ

とで８－ブロモ－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（８５ｍｇ）を得た。

[0340] （工程３）８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン

上記工程２で得られた８－ブロモ－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンから参考例Ｅ１工程３の方法に準じて８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンを得た。

[0341] （工程４）

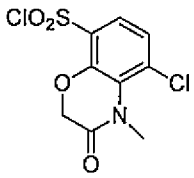
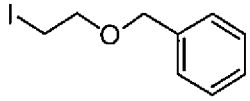
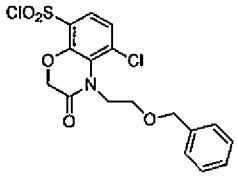
上記工程３で得られた８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0342] ［参考例Ｅ６４及びＥ６５］

参考例Ｅ６３工程１で得られる８－ブロモ－５－クロロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンから参考例Ｅ６３工程２、参考例Ｅ１工程３、工程４の方法に準じて、次に示す参考例Ｅ６４及びＥ６５の化合物を合成した。

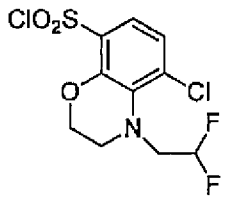
[0343]

[表8]

参考例	アルキル化剤	合成化合物
E64	MeI	
E65		

[0344] ［参考例Ｅ６６　５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホニルクロリドの合成］

[0345] [化46]



[0346] （工程１）８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン

参考例６３工程３で得られた８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（２７０ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、ジメチルスルフィドボラン（１．０ｍＬ）を加え、反応液を７０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、メタノール（５ｍＬ）と酢酸エチル（１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）を順次加え、分層した後、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナ

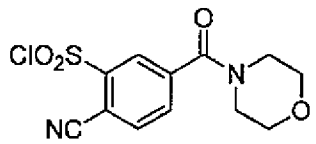
トリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン（１５４ｍｇ）を得た。

[0347]（工程２）

上記工程１で得られた８－（ベンジルチオ）－５－クロロ－４－（２，２－ジフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジンから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0348]［参考例Ｅ６７　２－シアノ－５－（モルホリン－４－カルボニル）ベンゼン－１－スルホニルクロリドの合成］

[0349][化47]



[0350]（工程１）エチル　３－（ベンジルチオ）－４－シアノベンゾエート

エチル　３－ブロモ－４－シアノベンゾエートから参考例Ｅ１工程３の方法に準じて、エチル　３－（ベンジルチオ）－４－シアノベンゾエートを得た。

[0351]（工程２）６－（ベンジルチオ）－４－シアノ安息香酸

上記工程１で得られたエチル　３－（ベンジルチオ）－４－シアノベンゾエート（３４４ｍｇ）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）溶液に水酸化ナトリウム水溶液（３Ｍ，４．０ｍＬ）を加え、反応液を室温で１６時間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，１５ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮することで６－（ベンジルチオ）－４－シアノ安息香酸（２１０ｍｇ）を得た。

[0352]（工程３）２－（ベンジルチオ）－４－（モルホリン－４－カルボニル）ベンゾニトリル　上記工程２で得られた６－（ベンジルチオ）－４－シアノ安

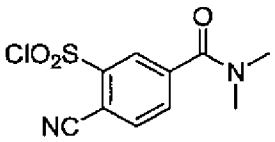
息香酸及びモルホリンを用い、参考例Ｅ３５工程３の方法に準じて、２－（ベンジルチオ）－４－（モルホリン－４－カルボニル）ベンゾニトリルを得た。

（工程４）

上記工程３で得られた２－（ベンジルチオ）－４－（モルホリン－４－カルボニル）ベンゾニトリルから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0353] ［参考例Ｅ６８　２－シアノ－５－（ジメチルカルバモイル）ベンゼン－１－スルホニルクロリドの合成］

[0354] [化48]



[0355] （工程１）２－（ベンジルチオ）－４－シアノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド

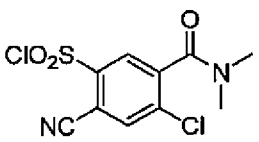
参考例Ｅ６７工程２で得られた６－（ベンジルチオ）－４－シアノ安息香酸及びジメチルアミンから参考例Ｅ３５工程３の方法に準じて、２－（ベンジルチオ）－４－シアノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミドを得た。

[0356] （工程２）

上記工程１で得られた２－（ベンジルチオ）－４－シアノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミドから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0357] ［参考例Ｅ６９　４－クロロ－２－シアノ－５－（ジメチルカルバモイル）ベンゼン－１－スルホニルクロリドの合成］

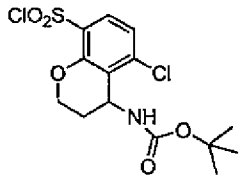
[0358] [化49]



[0359] メチル　５－ブロモ－２－クロロ－４－シアノベンゾエートから参考例Ｅ１工程３，参考例Ｅ６７工程２、参考例Ｅ３５工程３及び参考例Ｅ１工程４の方法にそれぞれ準じて、標記化合物を合成した。

[0360] ［参考例Ｅ７０　ｔｅｒｔ－ブチル（５－クロロ－８－（クロロスルホニル）クロマン－４－イル）カーバメートの合成］

[0361] [化50]



[0362] （工程１）８－ベンジルスルファニル－５－クロロクロマン－４－オン

８－ブロモ－５－クロロクロマン－４－オンから、参考例Ｅ１工程３の方法に準じて、８－ベンジルスルファニル－５－クロロクロマン－４－オンを得た。

[0363] （工程２）８－ベンジルスルファニル－５－クロロクロマン－４－アミン

上記工程１で得られた８－ベンジルスルファニル－５－クロロクロマン－４－オン（４６０ｍｇ）をメタノール（３．０ｍＬ）に溶解し、塩化アンモニウム（１．２ｇ）を加え、反応液を室温で２時間撹拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（６７０ｍｇ）を加え、さらに８０℃で１４時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）、水酸化ナトリウム水溶液（５Ｍ，１０ｍＬ）及びクロロホルム（２０ｍＬ）を順次加え、分層した後、水層をクロロホルム（２０ｍＬ）で２回抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することで８－ベンジルスルファニル－５－クロロクロマン－４－アミン（２１６ｍｇ）を得た。

[0364] （工程３）ｔｅｒｔ－ブチル　（８－（ベンジルチオ）－５－クロロクロマン－４－イル）カーバメート

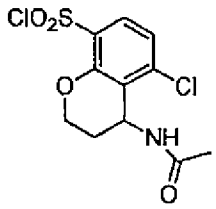
上記工程２で得られた８－ベンジルスルファニル－５－クロロ－クロマン－４－アミン（２１６ｍｇ）から参考例Ｅ５８工程２の方法に準じて、ｔｅｒｔ－ブチル　（８－（ベンジルチオ）－５－クロロクロマン－４－イル）カーバメートを得た。

[0365]（工程４）

上記工程３で得られたｔｅｒｔ－ブチル　（８－（ベンジルチオ）－５－クロロクロマン－４－イル）カーバメートから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0366]［参考例Ｅ７１　４－アセトアミド－５－クロロクロマン－８－スルホニルクロリドの合成］

[0367][化51]



[0368]（工程１）Ｎ－（８－ブロモ－５－クロロクロマノン－４－イル）アセトアミド

８－ブロモ－５－クロロクロマノン－４－アミン（２５０ｍｇ）をＤＭＦ（２．０ｍＬ）とＴＨＦ（７．０ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（４５ｍｇ）、トリエチルアミン（４００μＬ）、無水酢酸（２００μＬ）を順次加え、室温で２時間撹拌した。反応液に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することでＮ－（８－ブロモ－５－クロロクロマノン－４－イル）アセトアミド（２６０ｍｇ）を得た。

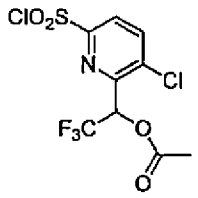
[0369]（工程２）

上記工程１で得られたＮ－（８－ブロモ－５－クロロクロマノン－４－イ

ル）アセトアミドから参考例Ｅ１工程３，４の方法に準じて標記化合物を得た。

[0370] ［参考例Ｅ７２　１－（３－クロロ－６－（クロロスルホニル）ピリジン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエチルアセテートの合成］

[0371] [化52]



[0372] （工程１）１－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノール

６－ブロモ－３－クロロピコリンアルデヒド（７７０ｍｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、フッ化セシウム（７００ｍｇ）、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（７００μＬ）を加え、反応液を室温で４時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで１－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノール（６００ｍｇ）を得た。

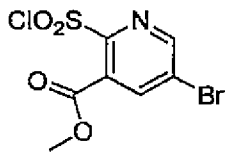
[0373] （工程２）

上記工程１で得られた１－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノールから参考例Ｅ４４工程３およびＥ１工程３～４の方法に準じて標記化合物を得た。

[0374] ［参考例Ｅ７３　メチル　５－ブロモ－２－（クロロスルホニル）ニコチネートの合成］

[0375]

[化53]



[0376] （工程１）メチル２－（ベンジルチオ）－５－ブロモニコチネート

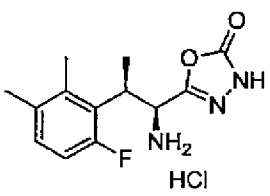
ベンジルメルカプタン（７００μＬ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（２８５ｍｇ）を０℃で加え、反応液を室温で１５分間撹拌した。反応液にメチル　２，５－ジブロモニコチネート（１．５９ｇ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液を滴下し、０℃にて２０分間撹拌した。反応液を水（１０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することでメチル２－（ベンジルチオ）－５－ブロモニコチネート（１．５ｇ）を得た。

[0377] （工程２）

上記工程１で得られたメチル２－（ベンジルチオ）－５－ブロモニコチネートから参考例Ｅ１工程４の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0378] ［参考例Ｆ１　５－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロピル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン・一塩酸塩の合成］

[0379] [化54]



[0380] （工程１）（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸

参考例Ｄ１より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（５１５ｍｇ）に水（９ｍＬ）、１、４－ジオキサン（９ｍＬ）、トリエチルアミン（９５５μＬ）を順次加え、０℃に冷却した。反応液に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（６５０ｍｇ）を同温度で加え、４５分間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル／２％酢酸）で精製することで、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（７４５mg）を得た。

[0381] （工程２）ｔｅｒｔ－ブチル　（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）カーバメート

上記工程１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（４４０ｍｇ）のＴＨＦ（１４．０ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（３０２ｍｇ）を加え、反応液を室温で２０分間撹拌した。反応液を０℃に冷却し、ヒドラジン・一水和物（２００μＬ）を加え、同温度で３０分間撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣の１，４－ジオキサン（１４ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（５６０ｍｇ）を加え、反応液を室温で３０分撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することでｔｅｒｔ－ブチル　（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒド

ロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）カーバメート（３５６ｍｇ）を得た。

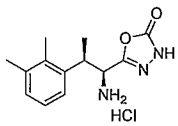
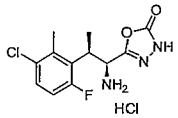
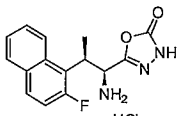
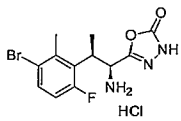
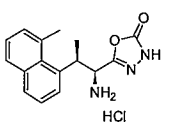
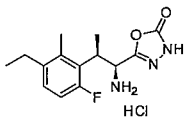
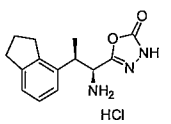
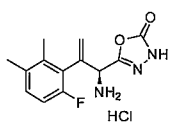
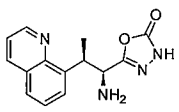
[0382] （工程３）

上記工程２で得られたｔｅｒｔ－ブチル　（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）カーバメート（５５０ｍｇ）を塩酸－１，４－ジオキサン（４Ｍ，５．０ｍＬ）に溶解し、反応液を室温で１．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮することで標記化合物を得た。

[0383] ［参考例Ｆ２～Ｆ１０］

参考例Ｆ１工程１～３の方法に準じて、次に示す参考例Ｆ２～Ｆ１０の化合物を合成した。

[0384] [表9]

参考例	出発物質（参考例番号）	合成化合物	参考例	出発物質（参考例番号）	合成化合物
F2	参考例 D6		F7	参考例 D4	
F3	参考例 D3		F8	参考例 D5	
F4	参考例 D13		F9	参考例 D45	
F5	参考例 D10		F10	参考例 D61	
F6	参考例 D41				

[0385] ［実施例１］

５－ブロモ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミドの合成

[0386]（工程１）

参考例Ｄ１より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（３００ｍｇ）の水（５．０ｍＬ）、１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（５７０μＬ）を加えた後、０℃に冷却した。反応液に４－ブロモ－２－シアノベンゼン－１－スルホニルクロリド（３６２ｍｇ）を加え、同温度で４５分間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，１５ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル／２％酢酸）で精製することで、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－ブロモ－２－シアノフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（４６５ｍｇ）を得た。

[0387]（工程２）

上記工程１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－ブロモ－２－シアノフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（４６５ｍｇ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（２１０ｍｇ）を加え、反応液を室温で２０分間撹拌した。反応液を０℃に冷却し、ヒドラジン・一水和物（２００μＬ）を加え、同温度で２０分間撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。

得られた残渣の１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（２１１ｍｇ）を加え、反応液を４５℃で１時間撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ

）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで４－ブロモ－２－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（３８６ｍｇ）を得た。

[0388] （工程３）

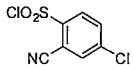
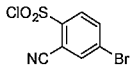
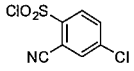
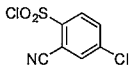
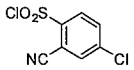
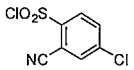
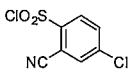
上記工程２で得られた４－ブロモ－２－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（３８６ｍｇ）のＤＭＳＯ（５．０ｍＬ）溶液に、氷浴下にて過酸化水素水（１．０ｍＬ）、炭酸カリウム（４２０ｍｇ）を順次加え、反応液を６０℃にて２．５時間撹拌した。反応液を氷浴した塩酸（１Ｍ，１５ｍＬ）にゆっくりと加えた後、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物を得た。

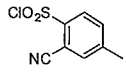
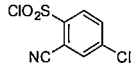
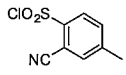
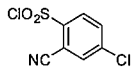
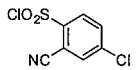
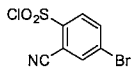
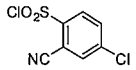
[0389] ［実施例２～１２８］

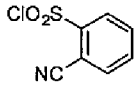
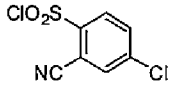
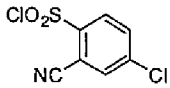
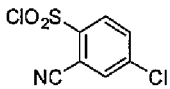
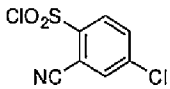
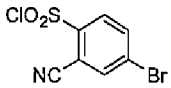
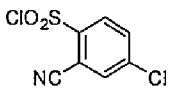
実施例１工程１～３の方法に準じて、実施例２～４３の化合物を合成した。また、実施例１工程１、２の方法に準じて、実施例４４～１２８の化合物を合成した。必要な原料を以下の表に記載した。尚、以降の表中の「ＡｒＳＯ２Ｃｌ」は、それぞれの実施例において出発物質との反応に用いたアリールスルホニルクロリド化合物を示す。

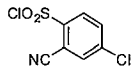
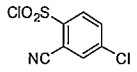
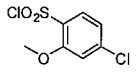
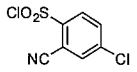
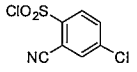
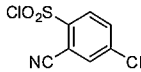
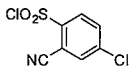
[0390]

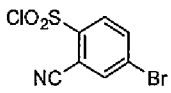
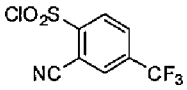
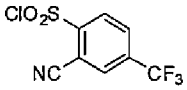
[表10]

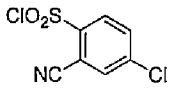
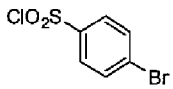
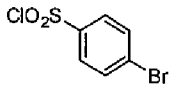
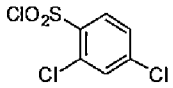
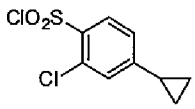
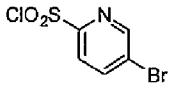
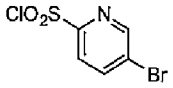
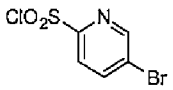
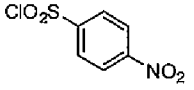
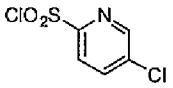
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
2	参考例 D10	E22	6-クロロ-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ピコリンアミド
3	参考例 D6		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
4	参考例 D6		5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
5	参考例 D1		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
6	参考例 D3		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(2-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
7	参考例 D7		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(5-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
8	参考例 D20		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(8-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
9	参考例 D8		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド

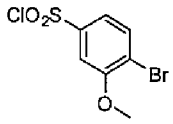
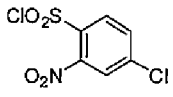
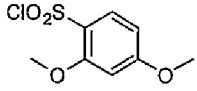
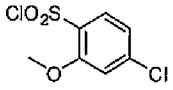
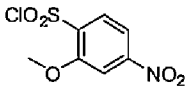
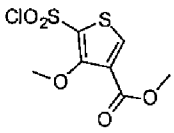
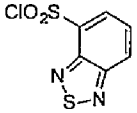
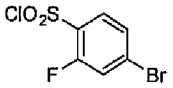
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
10	参考例 D1		2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-5-メチルベンズアミド
11	参考例 D45		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-エチル-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
12	参考例 D3		2-(N-((1S,2R)-2-(2-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-5-メチルベンズアミド
13	参考例 D46		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-ジフルオロ-5,6-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
14	参考例 D4		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
15	参考例 D3		5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(2-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
16	参考例 D1	参考例 E20	5-シクロプロピル-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
17	参考例 D15		5-クロロ-2-(N-((1S)-2-(2-クロロ-6-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド

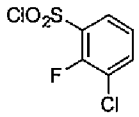
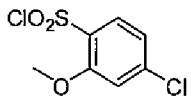
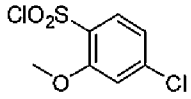
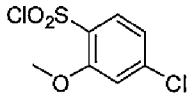
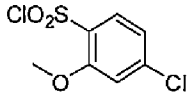
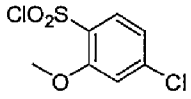
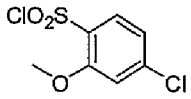
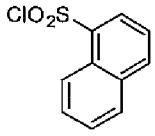
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
18	参考例 D1	参考例 E21	5-エチル-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
19	参考例 D1	参考例 E22	6-クロロ-3-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ピコリンアミド
20	参考例 D1		2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
21	参考例 D16		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
22	参考例 D17		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
23	参考例 D18		5-クロロ-2-(N-((1S,2S)-2-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
24	参考例 D37		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(o-トリル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
25	参考例 D4		5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
26	参考例 D47		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-シクロプロピル-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド

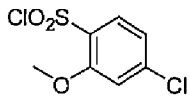
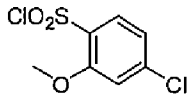
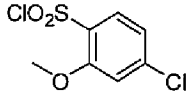
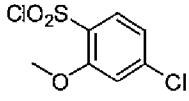
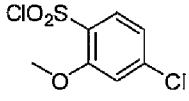
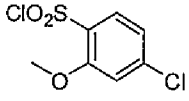
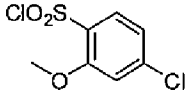
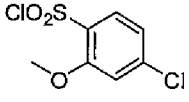
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
27	参考例 D48		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
28	参考例 D19		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(3,6-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
29	参考例 D49		3-((1S,2R)-1-(4-クロロ-2-メトキシフェニルスルホンアミド)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロパン-2-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンズアミド
30	参考例 D5		2-(N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-5-クロロベンズアミド
31	参考例 D1	参考例 E18	3-クロロ-6-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ピコリンアミド
32	参考例 D2		5-クロロ-2-(N-((1S,2S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
33	参考例 D57		5-クロロ-2-(N-((1R,2S)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
34	参考例 D58		5-クロロ-2-(N-((1R,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド

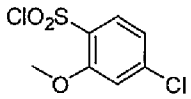
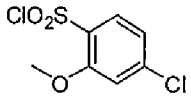
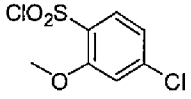
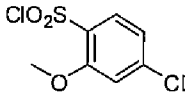
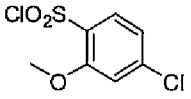
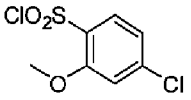
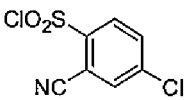
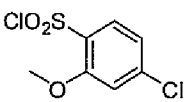
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
35	参考例 D5		5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
36	参考例 D1	参考例 E67	2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-(モルホリン-4-カルボニル)ベンズアミド
37	参考例 D1	参考例 E68	3-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-N1,N1-ジメチルテレフタルアミド
38	参考例 D1	参考例 E16	4-カルバモイル-2-クロロ-5-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾイックアシッド
39	参考例 D1	参考例 E69	2-クロロ-5-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-N1,N1-ジメチルテレフタルアミド
40	参考例 D1	参考例 E32	2-クロロ-5-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)イソニコチンアミド
41	参考例 D1		2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
42	参考例 D5		2-(N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

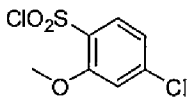
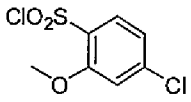
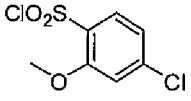
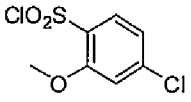
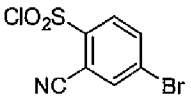
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
43	参考例 D44		5-クロロ-2-[[(1S,2R)-3,3,3-トリデューテリオ-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(2-オキソ-3H-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル)プロピル]スルファモイル]ベンズアミド
44	参考例 D11		4-ブロモ-N-((1S,2R)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
45	参考例 D27		N-((1S,2R)-2-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ブロモベンゼンスルホンアミド
46	参考例 D11		2,4-ジクロロ-N-((1S,2R)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
47	参考例 D21		2-クロロ-4-シクロプロピル-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
48	参考例 D51		5-ブロモ-N-((1S)-2-(3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ピリジン-2-スルホンアミド
49	参考例 D22		N-((1S,2R)-2-(9H-フルオレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-ブロモピリジン-2-スルホンアミド
50	参考例 D23		N-((1S,2R)-2-(9H-フルオレン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-ブロモピリジン-2-スルホンアミド
51	参考例 D11		N-((1S,2R)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド
52	参考例 D21		5-クロロ-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピル)ピリジン-2-スルホンアミド

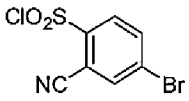
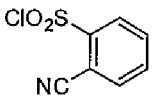
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
53	参考例 D21		4-ブロモ-3-メトキシ-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
54	参考例 D21		4-クロロ-2-ニトロ-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
55	参考例 D21		2,4-ジメトキシ-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
56	参考例 D24		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
57	参考例 D21		2-メトキシ-4-ニトロ-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
58	参考例 D21		メチル 4-メトキシ-5-(N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピル)スルファモイル)チオフェン-3-カルボキシレート
59	参考例 D10		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール-4-スルホンアミド
60	参考例 D10		4-ブロモ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド

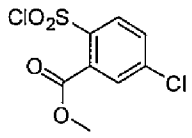
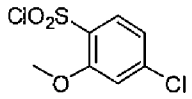
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
61	参考例 D10		3-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド
62	参考例 D33		N-((1S,2R)-2-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
63	参考例 D40		N-((1S,2R)-2-(ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
64	参考例 D30		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
65	参考例 D31		4-クロロ-2-メトキシ-N-((1S,2R)-2-(2-メチルナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
66	参考例 D29		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
67	参考例 D53		4-クロロ-2-メトキシ-N-((1S,2R)-2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
68	参考例 D10		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ナフタレン-1-スルホンアミド

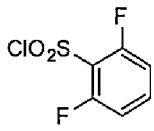
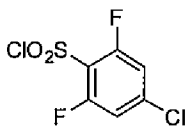
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
69	参考例 D52		4-クロロ-2-メトキシ-N-((1S,2S)-2-(3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
70	参考例 D28		4-クロロ-2-メトキシ-N-((1S,2R)-2-(2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
71	参考例 D13		4-クロロ-2-メトキシ-N-((1S,2R)-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
72	参考例 D35		4-クロロ-2-メトキシ-N-((1S,2R)-2-(3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
73	参考例 D36		4-クロロ-2-メトキシ-N-((1S,2S)-2-(3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
74	参考例 D34		4-クロロ-N-((1S)-2-(2,3-ジフルオロフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
75	参考例 D32		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
76	参考例 D3		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

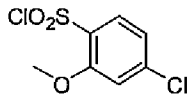
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
77	参考例 D9		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(4-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
78	参考例 D55		(S)-4-クロロ-2-メトキシ-N-(2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)ベンゼンスルホンアミド
79	参考例 D38		4-クロロ-N-((1S)-2-(2,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
80	参考例 D39		4-クロロ-N-((1S)-2-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
81	参考例 D13	参考例 E57	5-クロロ-4,4-ジフルオロ-N-((1S,2R)-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)クロマン-8-スルホンアミド
82	参考例 D25		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(5-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
83	参考例 D1		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
84	参考例 D1		4-クロロ-2-シアノ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
85	参考例 D14		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2-イソプロピル-3-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

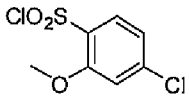
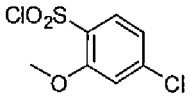
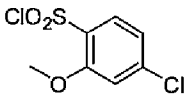
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
86	参考例 D12		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-エチル-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
87	参考例 D42		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2-エチル-3-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
88	参考例 D1	参考例 E7	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-オキソクロマン-8-スルホンアミド
89	参考例 D50		N-((1S)-2-(2-ブロモ-5,6-ジフルオロ-3-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
90	参考例 D46		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジフルオロ-5,6-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
91	参考例 D1	参考例 E50	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-(イソキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド
92	参考例 D1		4-ブロモ-2-シアノ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
93	参考例 D1	参考例 E64	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-スルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
94	参考例 D1	参考例 E61	5-クロロ-4-エチル-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-スルホンアミド
95	参考例 D1	参考例 E2	5-クロロ-8-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-メチルクロマン-4-イル アセテート
96	参考例 D45		5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-エチル-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
97	参考例 D1	参考例 E23	N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-8-スルホンアミド
98	参考例 D1		2-シアノ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
99	参考例 D1	参考例 E62	4-(シクロプロパンカルボニル)-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-スルホンアミド
100	参考例 D4	参考例 E2	5-クロロ-8-(N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-メチルクロマン-4-イル アセテート
101	参考例 D1	参考例 E63	5-クロロ-4-(2,2-ジフルオロエチル)-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-スルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
102	参考例 D1	参考例 E66	5-クロロ-4-(2,2-ジフルオロエチル)-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-スルホンアミド
103	参考例 D1		メチル 5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート
104	参考例 D49		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-シアノ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
105	参考例 D1	参考例 E18	5-クロロ-6-シアノ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ピリジン-2-スルホンアミド
106	参考例 D1	参考例 E6	8-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-(トリフルオロメチル)クロマン-4-イル アセテート
107	参考例 D1	参考例 E25	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-スルホンアミド
108	参考例 D1	参考例 E46	2-(6-クロロ-3-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-2-メトキシフェニル)プロパン-2-イル アセテート
109	参考例 D1	参考例 E10	メチル 3-クロロ-6-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ピコリネート

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
110	参考例 D1		2,6-ジフルオロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
111	参考例 D1		4-クロロ-2,6-ジフルオロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
112	参考例 D1	参考例 E27	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-メトキシピリジン-2-スルホンアミド
113	参考例 D1	参考例 E37	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド
114	参考例 D1	参考例 E35	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(ピロリジン-1-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド
115	参考例 D1	参考例 E43	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド
116	参考例 D1	参考例 E39	6-(3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボニル)-5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ピリジン-2-スルホンアミド
117	参考例 D1	参考例 E40	6-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボニル)-5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ピリジン-2-スルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
118	参考例 D1	参考例 E11	メチル 5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ニコチネート
119	参考例 D1	参考例 E73	メチル 5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ニコチネート
120	参考例 D1	参考例 E45	1-(5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-3-メトキシピリジン-4-イル)エチル アセテート
121	参考例 D1	参考例 E28	メチル 5-クロロ-4-フルオロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート
122	参考例 D1	参考例 E14	メチル 5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-メトキシベンゾエート
123	参考例 D1	参考例 E5	5-クロロ-8-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-(トリフルオロメチル)クロマン-4-イル アセテート
124	参考例 D5	参考例 E7	N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-クロロ-4-オキソクロマン-8-スルホンアミド
125	参考例 D59		(S)-4-クロロ-N-(2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-2-メチル-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
126	参考例 D54		(S)-4-クロロ-N-(2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
127	参考例 D60		(S)-4-クロロ-N-((1-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)シクロプロピル)(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
128	参考例 D43		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ブチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

[0391] ［実施例１２９］

５－クロロ－８－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテートの合成

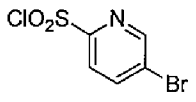
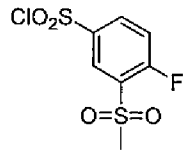
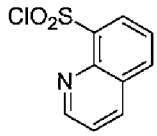
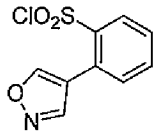
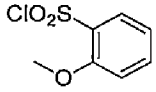
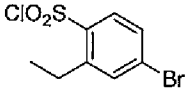
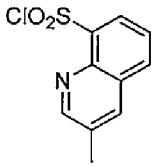
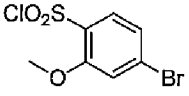
[0392] 参考例Ｆ１で得られた５－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロピル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン・一塩酸塩（４５ｍｇ）のピリジン（１．５ｍＬ）溶液に、参考例Ｅ１で得られた５－クロロ－８－（クロロスルホニル）－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテート（８０ｍｇ）を加え、反応液を室温で１２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（５９ｍｇ）を１：１のジアステレオマー混合物として得た。

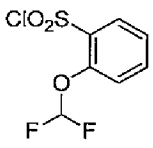
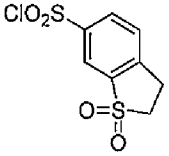
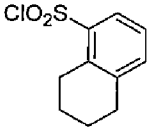
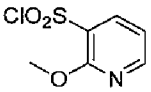
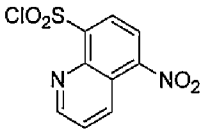
[0393] ［実施例１３０～１８５］

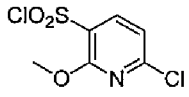
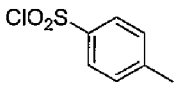
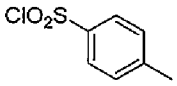
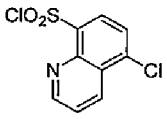
実施例１２９の方法に準じて、次に示す実施例１３０～１８５及び実施例３３８～３４３の化合物を合成した。必要な原料を以下の表に記載した。

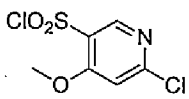
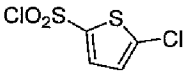
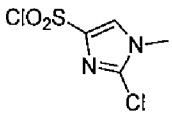
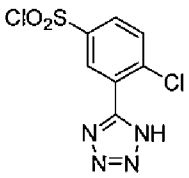
[0394]

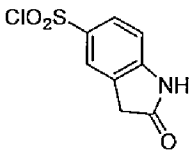
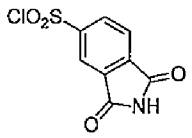
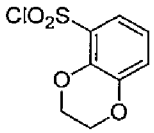
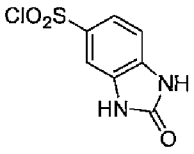
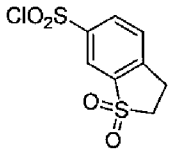
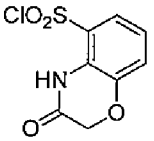
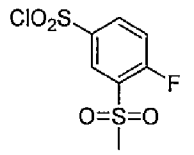
[表11]

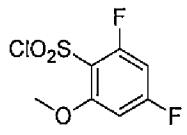
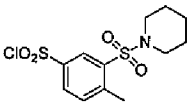
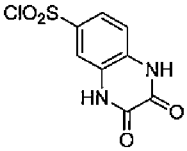
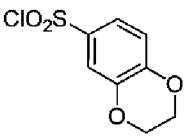
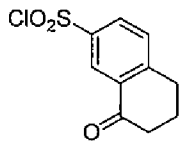
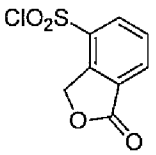
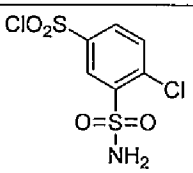
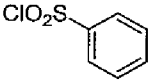
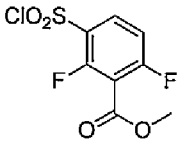
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
130	参考例 F6		5-ブロモ-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(キノリン-8-イル)プロピル)ピリジン-2-スルホンアミド
131	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-フルオロ-3-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド
132	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)キノリン-8-スルホンアミド
133	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-(イソキサゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド
134	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
135	参考例 F5		4-ブロモ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-エチルベンゼンスルホンアミド
136	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-メチルキノリン-8-スルホンアミド
137	参考例 F5		4-ブロモ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

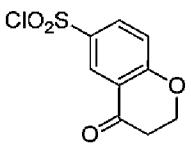
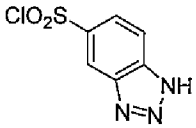
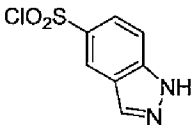
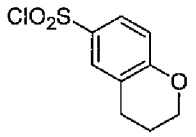
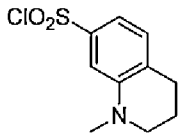
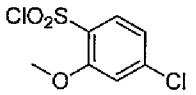
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
138	参考例 F5		2-(ジフルオロメトキシ)-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
139	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド 1,1-ジオキシド
140	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-スルホンアミド
141	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド
142	参考例 F5	E34	1-(3-クロロ-6-(N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ピリジン-2-イル)エチルアセテート
143	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-ニトロキノリン-8-スルホンアミド
144	参考例 F1	参考例 E44	1-(6-クロロ-3-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-2-メトキシフェニル)エチル アセテート
145	参考例 F1	参考例 E47	4-クロロ-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド

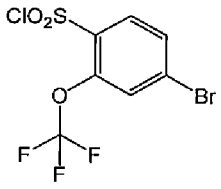
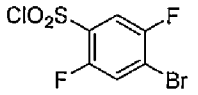
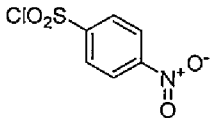
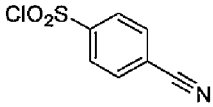
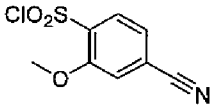
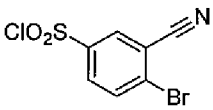
実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
146	参考例 F1	参考例 E48	4-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
147	参考例 F1	参考例 E19	2-アセチル-4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
148	参考例 F1		6-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド
149	参考例 F1	E54	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
150	参考例 F2		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
151	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
152	参考例 F1	E60	N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-1H-インドール-4-スルホンアミド
153	参考例 F1		5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)キノリン-8-スルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
154	参考例 F1		6-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-メトキシピリジン-3-スルホンアミド
155	参考例 F1	参考例 E38	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド
156	参考例 F1	参考例 E42	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル)ピリジン-2-スルホンアミド
157	参考例 F1	参考例 E71	N-(5-クロロ-8-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)クロマン-4-イル)アセトアミド
158	参考例 F1		5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)チオフェン-2-スルホンアミド
159	参考例 F1	参考例 E8	5-フルオロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-オキソクロマン-8-スルホンアミド
160	参考例 F1		2-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド
161	参考例 F1		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
162	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド
163	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-スルホンアミド
164	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-スルホンアミド
165	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-スルホンアミド
166	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-6-スルホンアミド 1,1-ジオキシド
167	参考例 F8	参考例 E2	8-(N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-5-クロロ-4-メチルクロマン-4-イル アセテート
168	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-5-スルホンアミド
169	参考例 F1		4-フルオロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
170	参考例 F1		2,4-ジフルオロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-メトキシベンゼンスルホンアミド
171	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-メチル-3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド
172	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2,3-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-6-スルホンアミド
173	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-スルホンアミド
174	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-スルホンアミド
175	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-4-スルホンアミド
176	参考例 F1		4-クロロ-N1-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼン-1,3-ジスルホンアミド
177	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
178	参考例 F1		メチル 2,6-ジフルオロ-3-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
179	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-オキソクロマン-6-スルホンアミド
180	参考例 F1	参考例 E53	メチル 5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-ニトロベンゾエート
181	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-スルホンアミド
182	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-1H-インダゾール-5-スルホンアミド
183	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)クロマン-6-スルホンアミド
184	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-スルホンアミド
185	参考例 F10		(S)-4-クロロ-N-(2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)アリル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
338	参考例 F1		4－ブロモ－N－((1S, 2R)－(6－フルオロ－2, 3－ジメチルフェニル)－1－(5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)プロピル)－2－(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド
339	参考例 F1		4－ブロモ－2, 5－ジフルオロ－N－((1S, 2R)－(6－フルオロ－2, 3－ジメチルフェニル)－1－(5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
340	参考例 F1		N－((1S, 2R)－(6－フルオロ－2, 3－ジメチルフェニル)－1－(5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)プロピル)－4－ニトロベンゼンスルホンアミド
341	参考例 F1		4－シアノ－N－((1S, 2R)－(6－フルオロ－2, 3－ジメチルフェニル)－1－(5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
342	参考例 F1		4－シアノ－N－((1S, 2R)－(6－フルオロ－2, 3－ジメチルフェニル)－1－(5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)プロピル)－2－メトキシベンゼンスルホンアミド
343	参考例 F1		4－ブロモ－3－シアノ－N－((1S, 2R)－(6－フルオロ－2, 3－ジメチルフェニル)－1－(5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド

[0395] ［実施例１８６］

２，４－ジフルオロ －Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ －４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

[0396] （工程１）

参考例Ｆ１で得られた５－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－（６－フ

ルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロピル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン・一塩酸塩（２０ｍｇ）のピリジン（１．０mL）溶液にメチル　３－（クロロスルホニル）－２，６－ジフルオロベンゾエート（３３ｍｇ）を加え、反応液を室温で１２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、メチル　２，６－ジフルオロ－３－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾエート（１２．５ｍｇ）を得た。

[0397] （工程２）

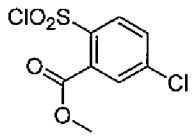
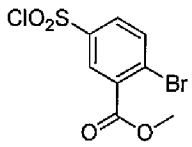
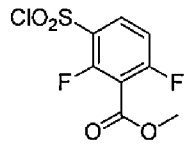
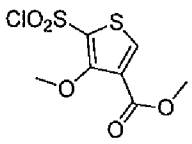
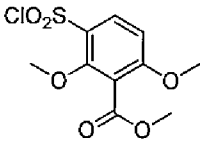
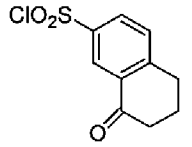
上記工程１で得られたメチル　２，６－ジフルオロ－３－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾエート（１２．５ｍｇ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液に、臭化メチルマグネシウムのジエチルエーテル溶液（３．０Ｍ，８４μＬ）を０℃で滴下し、反応液を室温で１時間撹拌した。氷浴下、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を滴下し、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、分層した。有機層を塩酸（１Ｍ，１０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）及び飽和食塩水（１０ｍＬ）で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物を得た。

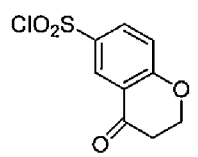
[0398] ［実施例１８７～１９５］

実施例１８６の方法に準じて、次に示す実施例１８７～１９５の化合物を合成した。必要な原料を以下の表に記載した。

[0399]

[表12]

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
187	参考例 F5		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
188	参考例 F5		4-ブロモ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
189	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2,4-ジフルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
190	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3-メトキシチオフェン-2-スルホンアミド
191	参考例 F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2,4-ジメトキシベンゼンスルホンアミド
192	参考例 F5	参考例 E10	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド
193	参考例 F1	参考例 E10	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド
194	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-スルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
195	参考例 F1		N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-メチルクロマン-6-スルホンアミド

[0400] ［実施例１９６］

５－フルオロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ベンズアミドの合成

[0401] （工程１）

参考例Ｆ１で得られた５－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロピル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン・一塩酸塩（６０ｍｇ）と参考例Ｅ１５で得られたメチル　２－フルオロ－５－（クロロスルホニル）－４－シアノベンゾエート（９４ｍｇ）から、実施例１２９の方法に準じて、メチル　４－シアノ－２－フルオロ－５－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾエート（４９ｍｇ）を得た。

[0402] （工程２）

上記工程１で得られたメチル　４－シアノ－２－フルオロ－５－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾエート（４９ｍｇ）から、実施例１８６工程２の方法に準じて、２－シアノ－４－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド（２７．５ｍｇ）を得た。

[0403] （工程３）

上記工程２で得られた２－シアノ－４－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－

４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－５－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ベンゼンスルホンアミド（２７．５ｍｇ）から、実施例１工程３の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0404] ［実施例１９７～１９９］

実施例１２９、実施例１８６工程２、実施例１工程３の方法に準じて、次に示す実施例１９７～１９９の化合物を合成した。必要な原料を以下の表に記載した。ただし、実施例１９９においては、臭化メチルマグネシウムの代わりに、１－プロピニル臭化マグネシウムを用いて合成した。

[0405] [表13]

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
197	参考例 F1	参考例 E13	2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド
198	参考例 F1	参考例 E16	5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ベンズアミド
199	参考例 F1	参考例 E13	2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-(4-ヒドロキシヘプタ-2,5-ジイン-4-イル)ベンズアミド

[0406] ［実施例２００］

５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシ－４－メチル－ｄ３－クロマン－８－スルホンアミド 異性体Ａ及び異性体Ｂの合成

[0407] 実施例１２９で得られた５－クロロ－８－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－４－メチル－ｄ３－クロマン－４－イル　アセテート（５９ｍ

ｇ）の１：１のジアステレオマー混合物をメタノール（２．０ｍＬ）、水（１．０ｍＬ）に溶解し、水酸化リチウム（５ｍｇ）を加え、反応液を５５℃で１時間撹拌した。反応液を濃縮後、残渣に塩酸（１Ｍ，１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、分層した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出し、合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（水/アセトニトリル)で精製し、フラクションを濃縮することで２つのジアステレオマー生成物をそれぞれ得た。先に溶出した物質を化合物Ａとし、後に溶出した物質を化合物Ｂとした。

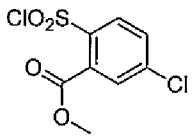
[0408] ［実施例２０１～２２９］

実施例２００の方法に準じて、次に示す実施例２０１～２２９の化合物を合成した。ジアステレオマーを分離した場合は先に溶出した化合物をＡ、後に溶出した化合物をＢとした。ジアステレオマーの比率は特に記載がない限り、１：１の混合物とする。必要な原料を以下の表に記載した。

[0409]

[表14]

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
201	参考例 F5	参考例 E33	2,4-ジクロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(1-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
202	参考例 F5	参考例 E34	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-スルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
203	参考例 F2	参考例 E44	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
204	参考例 F1	参考例 E44	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
205	参考例 F3	参考例 E44	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
206A	参考例 F9	参考例 E44	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-エチル-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
207A 207B	参考例 F1	参考例 E2	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-メチルクロマン-8-スルホンアミド
208A 208B	参考例 F1	参考例 E44	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(1-ヒドロキシエチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
209A 209B	参考例 F7	参考例 E2	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-メチルクロマン-8-スルホンアミド
210	参考例 F1		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾイックアシッド
211A	参考例 F1	参考例E6	N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)クロマン-8-スルホンアミド
212	参考例 F1	参考例 E46	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
213	参考例 F1	参考例 E11	5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル) ニコチニックアシッド
214	参考例 F1	参考例 E73	5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ニコチニックアシッド
215	参考例 F1	参考例 E10	3-クロロ-6-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ピコリニックアシッド
216	参考例 F1	参考例 E45	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メトキシピリジン-2-スルホンアミド(ジアステレオマー混合物)

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
217	参考例 F1	参考例 E28	5-クロロ-4-フルオロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾイックアシッド
218	参考例 F1	参考例 E12	5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-メチルベンゾイックアシッド
219	参考例 F1	参考例 E29	5-クロロ-3-フルオロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾイックアシッド
220A 220B	参考例 F1	参考例 E5	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)クロマン-8-スルホンアミド
221	参考例 F1	参考例 E72	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-6-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ピリジン-2-スルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
222A 222B	参考例 F8	参考例 E2	N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-クロロ-4-ヒドロキシ-4-メチルクロマン-8-スルホンアミド
223	参考例 F1	参考例 E17	7-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-カルボキシリックアシッド
224A 224B	参考例 F1	参考例 E3	5-フルオロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-メチルクロマン-8-スルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
225A	参考例F1	参考例E4	N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-5-(トリフルオロメチル)クロマン-8-スルホンアミド
226A 226B	参考例F8	参考例E1	N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-クロロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-d3-クロマン-8-スルホンアミド
227A 227B	参考例F8	参考例E3	N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチル-d3-クロマン-8-スルホンアミド
228A 228B	参考例F7	参考例E1	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-d3-クロマン-8-スルホンアミド
229A 229B	参考例F7	参考例E3	N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-フルオロ-4-ヒドロキシ-4-メチルクロマン-8-スルホンアミド

[0410] ［実施例２３０］

５－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシクロマン－８－スルホンアミド 異性体Ａ及び異性体Ｂの合成

[0411] （工程１）

参考例Ｆ１で得られた５－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロピル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン・一塩酸塩（４０ｍｇ）と参考例Ｅ８で得られた５－フルオロ－４－オキソクロマン－８－スルホニルクロリド（６０ｍｇ）を用いて実施例１２９の方法に準じて、５－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル

）－４－オキソクロマン－８－スルホンアミド（４４ｍｇ）を得た。

[0412] （工程２）

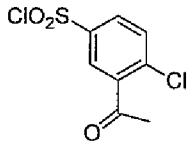
上記工程１で得られた５－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－オキソクロマン－８－スルホンアミド（４４ｍｇ）のエタノール（２．０ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１３．５ｍｇ）を加え、反応液を室温で３０分間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に水（１０ｍＬ）、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、分層し、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。合一した有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）で精製し、フラクションを濃縮することで２つのジアステレオマー生成物をそれぞれ得た。先に溶出した物質を化合物Ａとし、後に溶出した物質を化合物Ｂとした。

[0413] ［実施例２３１～２４４］

実施例１２９及び実施例２３０工程２の方法に準じて、次に示す実施例２３１～２４４の化合物を合成した。ジアステレオマーを分離した場合は先に溶出した化合物をＡ、後に溶出した化合物をＢとした。ジアステレオマーの比率は特に記載がない限り、１：１の混合物とする。必要な原料を以下の表に記載した。

[0414]

[表15]

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
231	参考例 F5		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3-(1-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
232	参考例 F4	参考例 E7	5-クロロ-4-ヒドロキシ-N-((1S,2R)-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)クロマン-8-スルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
233	参考例 F3	参考例 E7	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシクロマン-8-スルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
234A	参考例 F3	参考例 E7	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(2-フルオロナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシクロマン-8-スルホンアミド
235A 235B	参考例 F1	参考例 E7	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシクロマン-8-スルホンアミド
236	参考例 F1	参考例E19	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
237A	参考例 F1	参考例 E23	N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-2,2-ジメチルクロマン-8-スルホンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
238A	参考例 F7	参考例 E7	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシクロマン-8-スルホンアミド
239A	参考例 F9	参考例 E7	5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-エチル-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシクロマン-8-スルホンアミド
240	参考例 F1	参考例 E25	4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-スルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
241	参考例 F1	参考例E8	5-フルオロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシクロマン-8-スルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
242	参考例 F1	参考例E30	5,7-ジフルオロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシクロマン-8-スルホンアミド(ジアステレオマー混合物)
243A 243B	参考例 F8	参考例E7	N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-5-クロロ-4-ヒドロキシクロマン-8-スルホンアミド
244A 244B	参考例 F1	参考例E9	N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-4-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)クロマン-8-スルホンアミド

[0415] [実施例２４５]

５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ニコチンアミドの合成

[0416] （工程１）

参考例Ｄ１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（１００ｍｇ）と参考例Ｅ１１で得られたメチル　５－クロロ－２－（クロロスルホニル）ニコチネート（１４０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１、２の方法に準じて、メチル　５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ニコチネート（１７４ｍｇ）を得た。

[0417]（工程２）

上記工程１で得られたメチル　５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ニコチネート（１７４ｍｇ）をＴＨＦ（２．５ｍＬ）、水（２．５ｍＬ）に溶解し、水酸化リチウム（３０ｍｇ）を加え、反応液を５０℃で１６時間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，１５ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル／２％酢酸）で精製することで、５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ニコチン酸（１４５ｍｇ）を得た。

[0418]（工程３）

上記工程２で得られた５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ニコチン酸（１０ｍｇ）のトルエン（１．２ｍＬ）溶液に、ＤＭＦ（３０μＬ）、塩化チオニル（６０μＬ）を順次加え、反応液を９５℃で４

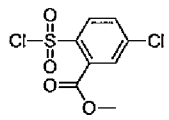
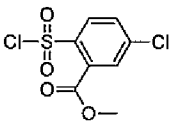
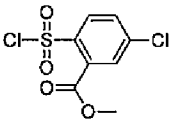
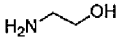
０分間撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。残渣のＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液を、２８％アンモニア水溶液（１．０ｍＬ）に－１０℃でゆっくりと滴下し、反応液を室温で３０分間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，１０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物を得た。

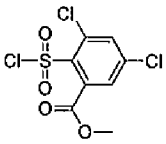
[0419] ［実施例２４６～２６４］

実施例１工程１，２、及び実施例２４５工程２，３の方法に準じて、次に示す実施例２４６～２６４の化合物を合成した。必要な原料を以下の表に記載した。

[0420]

[表16]

実施例	出発物質	ArSO2Cl	アミン	合成化合物名
246	参考例 D1			5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-N,N-ジメチルベンズアミド
247	参考例 D1			2-(アゼチジン-1-カルボニル)-4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
248	参考例 D1			5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド
249	参考例 D4	参考例 E11	NH_3	5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ニコチンアミド
250	参考例 D1	参考例 E73	NH_3	5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ニコチンアミド
251	参考例 D1	参考例 E73	MeNH2	5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-N-メチルニコチンアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	アミン	合成化合物名
252	参考例 D1	参考例 E10	MeNH2	3-クロロ-6-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-N-メチルピコリンアミド
253	参考例 D1	参考例 E10		3-クロロ-6-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-N,N-ジメチルピコリンアミド
254	参考例 D4	参考例 E73	NH_3	5-ブロモ-2-(N-((1S,2R)-2-(3-クロロ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ニコチンアミド
255	参考例 D1	参考例 E28	NH_3	5-クロロ-4-フルオロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
256	参考例 D1		NH_3	3,5-ジクロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
257	参考例 D1	参考例 E12	NH_3	5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-メチルベンズアミド
258	参考例 D1	参考例 E29	NH_3	5-クロロ-3-フルオロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド

実施例	出発物質	ArSO2Cl	アミン	合成化合物名
259	参考例 D1	参考例 E14	NH_3	5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-メトキシベンズアミド
260	参考例 D1	参考例 E31	NH_3	2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4,5-ジメトキシベンズアミド
261	参考例 D1	参考例 E17	NH_3	7-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-カルボキシアミド
262	参考例 D1	参考例 E53	NH_3	5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-4-ニトロベンズアミド
263	参考例 D1	参考例 E47	NH_3	4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
264	参考例 D5	参考例 E11	NH_3	2-(N-((1S,2R)-2-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-5-クロロニコチンアミド

[0421] ［実施例２６５］

４－アミノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２－フルオロナフタレン－１－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

[0422] （工程１）

参考例Ｄ３で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（２－フルオロ

ナフタレン－１－イル）ブタン酸（４５ｍｇ）と２－メトキシ－４－ニトロベンゼン－１－スルホニルクロリド（６０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１、２の方法に準じて、Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２－フルオロナフタレン－１－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシ－４－ニトロベンゼンスルホンアミド（３２ｍｇ）を得た。

[0423] （工程２）

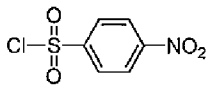
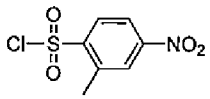
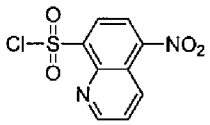
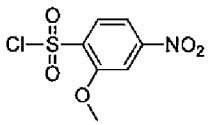
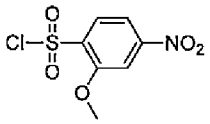
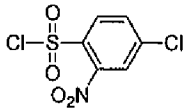
上記工程１で得られたＮ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２－フルオロナフタレン－１－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシ－４－ニトロベンゼンスルホンアミド（３２ｍｇ）を、エタノール（２．０ｍＬ）、水（１．０ｍＬ）に溶解し、鉄（３０ｍｇ）及び塩化アンモニウム（２０ｍｇ）を順次加え、反応液を８０℃で１時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。合一した濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物を得た。

[0424] ［実施例２６６～２７２］

実施例１工程１，２、実施例２６５工程２の方法に準じて、次に示す実施例２６６～２７２の化合物を合成した。必要な原料を以下の表に記載した。

[0425]

[表17]

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
266	参考例 D21		4-アミノ-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
267	参考例 D10		4-アミノ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド
268	参考例 D10		5-アミノ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)キノリン-8-スルホンアミド
269	参考例 D13		4-アミノ-2-メトキシ-N-((1S,2R)-2-(8-メチルナフタレン-1-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
270	参考例 D10		4-アミノ-N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
271	参考例 D1		2-アミノ-4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
272	参考例 D1	参考例 E53	メチル 4-アミノ-5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート

[0426] [実施例２７３]

５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－（２－ヒドロキシエチル）－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミドの合成

[0427]（工程１）

参考例Ｄ１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（５０ｍｇ）と参考例Ｅ６５で得られた４－（２－（ベンジルオキシ）エチル）－５－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホニルクロリド（１４２ｍｇ）を用いて、実施例１工程１、２の方法に準じて、４－（２－（ベンジルオキシ）エチル）－５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミド（２２ｍｇ）を得た。

[0428]（工程２）

上記工程１で得られた４－（２－（ベンジルオキシ）エチル）－５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミド（２０ｍｇ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液に、２０ｗｔ％水酸化パラジウム（３０ｍｇ）を加え、反応液を水素雰囲気下、室温にて３０分間攪拌した。反応液をセライト濾過し、残渣をヘキサン／酢酸エチル＝１／１（１０ｍＬ）で洗浄後、合一した濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで標記化合物を得た。

[0429]［実施例２７４］

Ｎ－（５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）フェニル）アセトアミドの合成

[0430] 実施例２７１から得られた２－アミノ－４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ

）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（５．０ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、ピリジン（５．０μＬ）、無水酢酸（４．０μＬ）を順次加え、反応液を室温で３時間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，５．０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物を得た。

[0431] ［実施例２７５］

５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミドの合成

[0432] （工程１）

参考例Ｆ１で得られた５－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロピル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン・一塩酸塩（１４．３ｍｇ）と参考例Ｅ５８で得られたｔｅｒｔ－ブチル　５－クロロ－８－（クロロスルホニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（２５．３ｍｇ）から、実施例１２９の方法に準じて、ｔｅｒｔ－ブチル　５－クロロ－８－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（３０．４ｍｇ）を得た。

[0433] （工程２）

上記工程１で得られたｔｅｒｔ－ブチル　５－クロロ－８－（Ｎ－（（１

Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（３０．４ｍｇ）に塩酸－１，４－ジオキサン（４Ｍ，５．０ｍＬ）を加え、反応液を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）で精製することで標記化合物を得た。

[0434] ［実施例２７６～２８３］

実施例１２９及び実施例２７５工程２の方法に準じて、次に示す実施例２７６～２８３の化合物を合成した。必要な原料を以下の表に記載した。

[0435]

[表18]

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
276	参考例 D10	参考例 E56	メチル 6-アミノ-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-2-メトキシベンゾエート
277	参考例 D1	参考例 E52	5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)-N-メチルベンズアミド
278	参考例 D1	参考例 E70	4-アミノ-5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)クロマン-8-スルホンアミド
279	参考例 D1	参考例 E55	2-(1-アミノシクロプロピル)-4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
280	参考例 D1	参考例 E59	N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-8-スルホンアミド
281	参考例 D1	参考例 E24	N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-スルホンアミド
282	参考例 D1	参考例 E51	N-(ベンジルオキシ)-5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド
283	参考例 D1	参考例 E41	6-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)-5-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2,3-ジメチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ピリジン-2-スルホンアミド

[0436] ［実施例２８４］

４－アセチル－５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミドの合成

[0437] 実施例２７５で得られた５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３，４－ジ

ヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミド（３１．５ｍｇ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（４０μＬ）、無水酢酸（２０μＬ）を順次加え、反応液を室温で２時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）で精製することで標記化合物を得た。

[0438] ［実施例２８５］

２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－Ｎ－ヒドロキシベンズアミドの合成

[0439] （工程１）

参考例Ｄ１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（１２５ｍｇ）と参考例Ｅ５１で得られたｔｅｒｔ－ブチル　ベンジルオキシ（５－クロロ－２－（クロロスルホニル）ベンゾイル）カーバメート（２８０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１の方法に準じて、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（２－（（ベンジルオキシ）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバモイル）－４－クロロフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（２５０ｍｇ）を合成した。

[0440] （工程２）

上記工程１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（２－（（ベンジルオキシ）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバモイル）－４－クロロフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（２５０ｍｇ）を塩酸－１，４－ジオキサン（４Ｍ，４ｍＬ）に溶解し、反応液を４５℃で２．５時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル／２％酢酸）で精製することで、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（２－（（ベンジルオキシ）カルバモイル）－４－クロロフェニルスルホンアミド）－３－（６－フル

オロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（２１５ｍｇ）を得た。

[0441]（工程３）

上記工程２で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（２－（（ベンジルオキシ）カルバモイル）－４－クロロフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（２１５ｍｇ）から、実施例１工程２の方法に準じて、Ｎ－（ベンジルオキシ）－５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド（７５ｍｇ）を得た。

[0442]（工程４）

上記工程３で得られたＮ－（ベンジルオキシ）－５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド（７５ｍｇ）のメタノール（４．０ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム－炭素（５５ｍｇ）を加え、反応液を水素雰囲気下、１．５時間撹拌した。不溶物をセライト濾過で除去し、残渣をメタノール（１０ｍＬ）で洗浄した。合一した濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物を得た。

[0443]［実施例２８６］

５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－Ｎ－ヒドロキシベンズアミドの合成

[0444] 実施例２８５工程３で得られたＮ－（ベンジルオキシ）－５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド（６６ｍｇ）のジ

クロロメタン（３．０ｍＬ）溶液に、三臭化ホウ素（１．０Ｍ，１７０μＬ）を－６０℃で加え、反応液を０℃で１時間撹拌した。反応液にメタノール（１．０ｍＬ）を加えた後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル／２％酢酸）で精製することで、標記化合物を得た。

[0445] ［実施例２８７］

５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾチオアミドの合成

[0446] 実施例５で得られた５－クロロ－２－（（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ －２，３－ジメチルフェニル）－１－（２－オキソ－３Ｈ－１，３，４－オキサジアゾール－５－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド（１５ｍｇ）のトルエン（５００μＬ）溶液に、室温でローソン試薬（２０ｍｇ）を加え、反応液を１００℃で１２時間攪拌した。室温まで放冷し、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物を得た。

[0447] ［実施例２８８］

５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミドの合成

[0448] 実施例２７５で得られた５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミド（４８ｍｇ）のメタノール（１．０ｍＬ）溶液に、酢酸（２０μＬ）、３７％ホルムアルデヒド水溶液（３０μＬ）を順次加え、反応液を室温で３０分間

攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム（１２ｍｇ）を加え、さらに２０分間撹拌した。反応液に水（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）にて精製することで、標記化合物を得た。

[0449] ［実施例２８９］

５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミドの合成

[0450] （工程１）

参考例Ｆ７で得られた５－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－アミノ－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）プロピル）－１，３，４－オキサジアゾール－２（３Ｈ）－オン・一塩酸塩（１０．３ｍｇ）と参考例Ｅ５８で得られたｔｅｒｔ－ブチル　５－クロロ－８－（クロロスルホニル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（２５．３ｍｇ）から、実施例１２９の方法に準じて、ｔｅｒｔ－ブチル　５－クロロ－８－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（２５．４ｍｇ）を得た。

[0451] （工程２）

上記工程１で得られたｔｅｒｔ－ブチル　５－クロロ－８－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－カルボキシレート（２５．４ｍｇ）に塩酸－１，４－ジ

オキサン（４Ｍ，５．０ｍＬ）を加え、反応液を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）で精製することで、５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミド（１５．２ｍｇ）を得た。

[0452] （工程３）

上記工程２で得られた、５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－８－スルホンアミド（１５．２ｍｇ）から、実施例２８８の方法に準じて、標記化合物を合成した。

[0453] ［実施例２９０］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－２－ヒドロキシ－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

[0454] （工程１）

参考例Ｄ５６で得られた（２Ｓ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－ヒドロキシプロピオン酸（１３９ｍｇ）と４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（１７５ｍｇ）を用いて、実施例１工程１の方法に準じて、（２Ｓ）－２－（４－クロロ－２－メトキシフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－ヒドロキシプロピオン酸（１６３ｍｇ）を合成した。

[0455] （工程２）

上記工程１で得られた（２Ｓ）－２－（４－クロロ－２－メトキシフェニ

ルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－３－ヒドロキシプロピオン酸（１６３ｍｇ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、イミダゾール（７５３ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（５６３ｍｇ）を順次加え、反応液を６０℃で１２時間撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール（１０ｍＬ）、ＴＨＦ（２．０ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（１．０ｇ）、水（２．０ｍＬ）を加え、反応液を室温で２時間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、（２Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（４－クロロ－２－メトキシフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロピオン酸（１７５ｍｇ）を得た。

[0456] （工程３）

上記工程２で得られた（２Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（４－クロロ－２－メトキシフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）プロピオン酸（１７５ｍｇ）から、実施例１工程２の方法に準じて、Ｎ－（（１Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）－４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１２６ｍｇ）を得た。

[0457] （工程４）

上記工程３で得られたＮ－（（１Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１

－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）－４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１２６ｍｇ）のＴＨＦ（６．０ｍＬ）溶液に、酢酸（６００μＬ）、フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム（６．０ｍＬ）を順次加え、室温で２時間撹拌した。反応液を水（２０ｍＬ）に加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物をジアステレオマー混合物として得た。

[0458] ［実施例２９１］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｒ）－２－フルオロ－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

[0459] 実施例２９０で得られた４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－２－ヒドロキシ－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）エチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（５．６ｍｇ）のジクロロメタン（２００μＬ）溶液に、ＤＡＳＴ（１０μＬ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５．０ｍＬ）を加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（５．０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）にて精製することで、標記化合物をジアステレオマー混合物として得た。

[0460] ［実施例２９２］

５－クロロ－４－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２－フルオロナフタレン－１－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）クロマン－８－スルホンアミド

の合成

[0461] 実施例２３３で得られた５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２－フルオロナフタレン－１－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシクロマン－８－スルホンアミド（１３ｍｇ）から、実施例２９１の方法に準じて、標記化合物を１：１のジアステレオマー混合物として得た。

[0462] ［実施例２９３］

５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－６－（２，２，２－トリフルオロアセチル）ピリジン－２－スルホンアミドの合成

[0463] 実施例２２１で得られた５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－６－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）ピリジン－２－スルホンアミド（１５．６ｍｇ）から、参考例Ｅ４６工程１の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0464] ［実施例２９４］

３－アセチル－４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

[0465] 実施例２０４で得られた４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３－（１－ヒドロキシエチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドから、参考例Ｅ４６工程１の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0466] ［実施例２９５］

５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２Ｈ－クロメン－８－スルホンアミドの合成

[0467]（工程１）

参考例Ｄ６で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（５８ｍｇ）と参考例Ｅ７で得られる５－クロロ－４－オキソクロマン－８－スルホニルクロリド（８８ｍｇ）から、実施例工程１，２の方法に準じて、５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－オキソクロマン－８－スルホンアミド（６３．４ｍｇ）を得た。

[0468]（工程２）

上記工程１で得られた５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－オキソクロマン－８－スルホンアミド（６３．４ｍｇ）から、実施例２３０工程２の方法に準じて、５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシクロマン－８－スルホンアミド（４８ｍｇ）をジアステレオマー混合物として得た。

[0469]（工程３）

上記工程２で得られた５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシクロマン－８－スルホンアミド（１０ｍｇ）のトルエン（２．０ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸・一水和物（２．０ｍｇ）を加え、反応液を１１０℃で３０分間撹拌した。反応液を水（５ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで標記化合物を得た。

[0470] ［実施例２９６］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－（ヒドロキシメチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

[0471] （工程１）

参考例Ｄ１０で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）ブタン酸（５０ｍｇ）とメチル　５－クロロ－２－（クロロスルホニル）ベンゾエート（７１ｍｇ）を用いて、実施例１工程１，２の方法に準じて、メチル　５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾエート（４３ｍｇ）を得た。

[0472] （工程２）

上記工程１で得られたメチル　５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾエート（１５ｍｇ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素リチウムのＴＨＦ（２Ｍ，１００μＬ）溶液を加え、反応液を６０℃で１時間撹拌した。反応液を水（１０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで標記化合物を得た。

[0473] ［実施例２９７］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチ

ルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシ－３－（１－（メトキシメトキシ）エチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

[0474] 実施例２０４で得られた４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３－（１－ヒドロキシエチル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１０ｍｇ）のトルエン（１．５ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５μＬ）、クロロメチルメチルエーテル（１０μＬ）を順次加え、反応液を室温で３時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで標記化合物を得た。

[0475] ［実施例２９８］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（４－フルオロ－４’－メトキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

[0476] （工程１）

参考例Ｄ５で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）ブタン酸（２００ｍｇ）と４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリド（２８０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１，２の方法に準じて、Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（２６２ｍｇ）を合成した。

[0477] （工程２）

上記工程１で得られたＮ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１

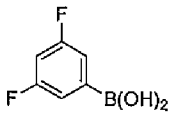
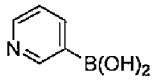
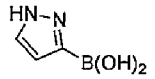
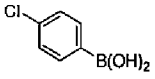
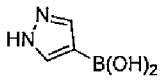
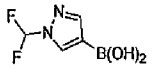
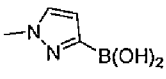
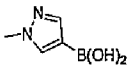
，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１１ｍｇ）の１，４－ジオキサン（１．０ｍＬ）溶液に、室温で４－メトキシフェニルボロン酸（５．０ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン付加物（４．０ｍｇ）、炭酸ナトリウム水溶液（２Ｍ，１００μＬ）を順次加え、反応液を１００℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、不溶物をセライト濾過にて除去し、残渣をヘキサン／酢酸エチル＝１／１（１０ｍＬ）で洗浄した。合一した濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）で精製することで、標記化合物を得た。

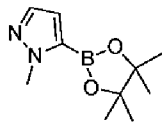
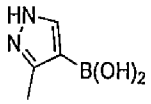
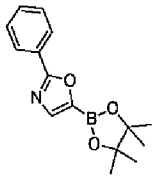
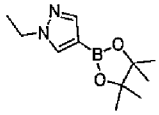
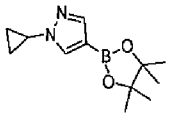
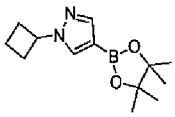
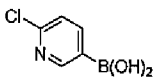
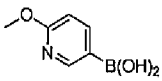
[0478] ［実施例２９９～３２４］

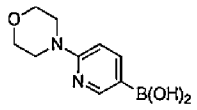
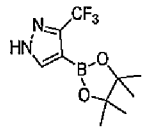
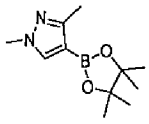
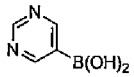
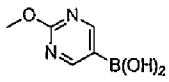
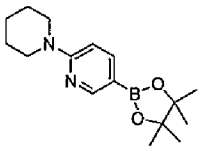
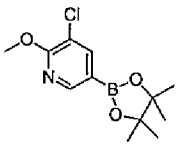
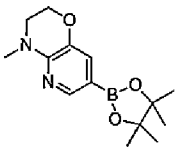
実施例２９８工程１で得られたＮ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例２９８工程２の方法に準じて、次に示す実施例２９９～３２４の化合物を合成した。用いるボロン酸またはボロン酸エステルを以下の表に記載した。

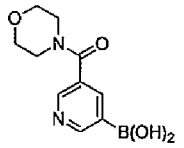
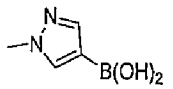
[0479]

[表19]

実施例	試薬	合成化合物名
299		4-クロロ-2-メトキシ-N-((1S,2R)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2-(3',4,5'-トリフルオロ-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド
300		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
301		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
302		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(4'-クロロ-4-フルオロ-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
303		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
304		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
305		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
306		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例	試薬	合成化合物名
307		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
308		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
309		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(2-フェニルオキサゾール-5-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
310		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
311		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
312		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
313		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
314		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例	試薬	合成化合物名
315		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(6-モルホリノピリジン-3-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
316		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
317		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
318		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
319		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
320		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
321		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(3-(5-クロロ-6-メトキシピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
322		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

実施例	試薬	合成化合物名
323		4-クロロ-N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(5-(モルホリン-4-カルボニル)ピリジン-3-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド
324		5-クロロ-2-(N-((1S,2R)-2-(6-フルオロ-2-メチル-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンズアミド

[0480] ［実施例３２５］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

[0481] （工程１）

参考例Ｄ１より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（２００ｍｇ）と３－ブロモ－４－クロロベンゼンスルホニルクロリド（３０６ｍｇ）から、実施例１工程１、２の方法に準じて、３－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（２７４ｍｇ）を合成した。

[0482] （工程２）

上記工程１より得られた３－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（５．６ｍｇ）の１，４－ジオキサン（０．７ｍｌ）溶液に、室温で（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（６．２ｍｇ）、［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（５．０ｍｇ）、炭酸ナトリウム水溶液　（２Ｍ，１００μＬ）を順次加え、反応液を１００℃で４時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、不溶物をセライト濾過にて除去し、残渣をヘキサン／酢酸エチル＝１／１（１０ｍＬ）で洗浄した。合一した濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）で精製することで、標記化合物を得た。

[0483] ［実施例３２６］

６－クロロ－２’－フルオロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－［１，１’－ビフェニル］－３－スルホンアミドの合成

[0484] 実施例３２５工程１より得られた３－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド及び(2-フルオロフェニル)ボロン酸を用いて、実施例３２５工程２の方法に準じて、標記化合物を合成した。

[0485] ［実施例３２７］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２－メチル－３－（フェニルエチニル）フェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

[0486] 実施例２９８工程１で得られたＮ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホンアミド（１０．９ｍｇ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液に、室温でジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）（１．５ｍｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（１．５ｍｇ）、トリエチルアミン（３０μＬ）、エチニルベンゼン（２０μＬ）を順次加え、反応液を１０

０℃で４時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、不溶物をセライト濾過にて除去後、残渣をヘキサン／酢酸エチル＝１／１（１０ｍＬ）で洗浄した。合一した濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）で精製することで、標記化合物を得た。

[0487] ［実施例３２８］

４－アミノ－５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－メチルクロマン－８－スルホンアミドの合成

[0488] 実施例２０９Ａで得られた５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシ－４－メチルクロマン－８－スルホンアミド（１７ｍｇ）のベンゼン（１．５ｍＬ）溶液に、トリメチルシリルアジド（５０μＬ）、三フッ化ホウ素ジメチルエーテル錯体（１００μＬ）を順次加え、反応液を室温にて１時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をＴＨＦ（１．５ｍＬ）、水（５０μＬ）に溶解し、トリフェニルホスフィン（１５ｍｇ）を加え、反応液を室温で２時間撹拌した。不溶物をセライト濾去し、残渣を酢酸エチル／ヘキサン＝１／１（１０ｍＬ）で洗浄した。合一した濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）で精製することで、標記化合物を１：１のジアステレオマー混合物として得た。

[0489] ［実施例３２９］

４－アミノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－５－クロロ－４－メチルクロマ

ン－８－スルホンアミドの合成

[0490] 実施例２２２Ａで得られたＮ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－ブロモ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－５－クロロ－４－ヒドロキシ－４－メチルクロマン-8-スルホンアミドを用いて、実施例３２８の方法に準じて、標記化合物を合成した。

[0491] ［実施例３３０］

４－アミノ－５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－メチルクロマン－８－スルホンアミド　異性体Ａ及び異性体Ｂの合成

[0492] 実施例３２８で得られた４－アミノ－５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－メチルクロマン－８－スルホンアミドのジアステレオマー混合物（６．４ｍｇ）の１，４－ジオキサン溶液（１．０ｍＬ）に、室温でトリエチルアミン（１００μＬ）と二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５４ｍｇ）を加え、反応液を４時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ　（水／アセトニトリル）で精製し、フラクションを濃縮することで２つのジアステレオマー生成物をそれぞれ得た。先に溶出した物質を化合物Ａとし、後に溶出した物質を化合物Ｂとした。得られた化合物Ａ，Ｂをそれぞれ塩酸－ジオキサン（４Ｍ，２．０ｍＬ）に溶解し、反応液を７０℃で４時間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、減圧下濃縮した。化合物Ａから得られた物質を化合物３３０Ａ、化合物Ｂから得られた物質を化合物３３０Ｂとした。

[0493] ［実施例３３１］

２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾ

ール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－４－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）ベンズアミドの合成

[0494]（工程１）

参考例Ｄ１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（８０ｍｇ）と参考例Ｅ１３で得られたエチル　３－（クロロスルホニル）－４－シアノベンゾエート（１４６ｍｇ）を用いて、実施例１工程１、２の方法に準じて、エチル　４－シアノ－３－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾエート（４０ｍｇ）を得た。

[0495]（工程２）

上記工程１で得られたエチル　４－シアノ－３－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンゾエート（４０ｍｇ）のＤＭＳＯ（１ｍＬ）溶液に、３０％過酸化水素水（０．５ｍＬ）および炭酸カリウム（２０ｍｇ）を加え、反応液を７０℃で１時間撹拌した。反応液に１Ｍ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）にて精製することで、４－カルバモイル－３－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）安息香酸（８．９ｍｇ）を得た。

[0496]（工程３）

上記工程２で得られた４－カルバモイル－３－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ス

ルファモイル）安息香酸（１６ｍｇ）のジクロロメタン（１．５ｍＬ）溶液に、（イソシアノイミノ）トリフェニルホスホラン（３６ｍｇ）を加え、反応液を室温で７２時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル）にて精製することで標記化合物（１．１ｍｇ）を得た。

[0497] ［実施例３３２］

５－ブロモ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－チオキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミドの合成

[0498] （工程１）

参考例Ｄ１より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（３００ｍｇ）を水（５．０ｍＬ）、１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（５７０μＬ）を加えた後、０℃に冷却した。反応液に４－ブロモ－２－シアノベンゼン－１－スルホニルクロリド（３６２ｍｇ）を加え、同温度で４５分間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，１５ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル／２％酢酸）で精製することで、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－ブロモ－２－シアノフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（４６５ｍｇ）を得た。

[0499] （工程２）

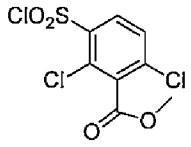
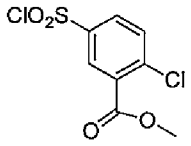
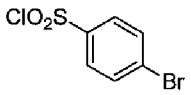
上記工程１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－ブロモ－２－シアノフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（２２ｍｇ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液に、ＣＤＩ（１３ｍｇ）を加え、反応液を室温で３０分間撹拌した後、ヒドラジン・一水和物（１２

μＬ）を加え、さらに２０分撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノール（１．２ｍＬ）に溶解し、二硫化炭素（１０μＬ）、水酸化カリウム（１０ｍｇ）を順次加え、反応液を９０℃で１２時間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，１０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで標記化合物を得た。

[0500] ［実施例３３３～３３５］

実施例３３２工程１，２の方法に準じて、次に示す実施例３３３～３３５の化合物を合成した。原料を以下の表に記載した。

[0501] [表20]

実施例	出発物質	ArSO2Cl	合成化合物名
333	参考例 D10		メチル 2,6-ジクロロ-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート
334	参考例 D10		メチル 2-クロロ-5-(N-((1S,2R)-2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-1-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)スルファモイル)ベンゾエート
335	参考例 D26		4-ブロモ-N-((1S,2R)-2-(5,5-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(5-チオキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル)ベンゼンスルホンアミド

[0502] ［実施例３３６］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－１－（５－チオキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ベンゼンスルホンアミドの合成

[0503] （工程１）

参考例Ｄ１０で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（２，３－ジ

ヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）ブタン酸（２０ｍｇ）と３－アセチル－４クロロベンゼン－１－スルホニルクロリド（２０ｍｇ）を用いて、実施例３３２工程１，２の方法に準じて、３－アセチル－４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－１－（５－チオキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（１２ｍｇ）を得た。

[0504] （工程２）

上記工程１より得られた３－アセチル－４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－４－イル）－１－（５－チオキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（１２ｍｇ）から、実施例１８６工程２の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0505] ［実施例３３７］

５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）ベンズアミドの合成

[0506] （工程１）

参考例Ｄ１より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（５３０ｍｇ）と４－クロロ－２－シアノベンゼン－１－スルホニルクロリド（６６０ｍｇ）を用いて、実施例１工程１の方法に準じて、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロ－２－シアノフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（７７７ｍｇ）を得た。

[0507] （工程２）

上記工程１より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロ－２－シアノフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（１１ｍｇ）のＴＨＦ（５００μＬ）溶液にＣＤＩ（１５ｍｇ

）を加え、反応液を１時間室温で撹拌した。反応液にメタノール（１．０ｍＬ）を加え、さらに１６時間撹拌した。反応液を水（１０ｍＬ）に加え、ジエチルエーテル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することでメチル（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロ－２－シアノフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタノエート（１２ｍｇ）を得た。

[0508] （工程３）

上記工程２で得られたメチル （２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロ－２－シアノフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタノエート（１００ｍｇ）にメタノール（２ｍＬ）、ジクロロメタン（２ｍＬ）、トリメチルシリルジアゾメタンのヘキサン溶液（０．６Ｍ，８００μＬ）を順次加え、反応液を室温で１時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮することで、メチル （２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロ－２－シアノ－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタノエート（１０１ｍｇ）を得た。

[0509] （工程４）

上記工程３で得られたメチル （２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロ－２－シアノ－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタノエート（１０１ｍｇ）から、実施例２４５工程２の方法に準じて、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロ－２－シアノ－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（８．５ｍｇ）を得た。

[0510] （工程５）

上記工程４で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロ－２－シアノ－Ｎ－メチルフェニルスルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（８．５ｍｇ）から、実施例１工程２の方法に準じて、４－クロロ－２－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ

－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド（６．０ｍｇ）を得た。

[0511]（工程６）

上記工程５で得られた４－クロロ－２－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミド（６．０ｍｇ）から、実施例１工程３の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0512]［実施例３４４］

６－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４’－メトキシ－［１，１’－ビフェニル］－３－スルホンアミドの合成

実施例３２５工程１より得られた３－ブロモ－４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド及び(４-メトキシフェニル)ボロン酸を用いて、実施例３２５工程２の方法に準じて、標記化合物を合成した。

[0513]［実施例３４５］

３－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－２’－メトキシ－［１，１’－ビフェニル］－４－カルボキサミドの合成

（工程１）

参考例Ｄ１より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸と５－ブロモ－２－シアノベンゼンスルホニルクロリドから、実施例１工程１、２の方法に準じて、５－ブロ

モ－２－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミドを合成した。

（工程２）

上記工程１より得られた５－ブロモ－２－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド及び2-メトキシフェニルボロン酸を用いて、実施例３２５工程２および実施例工程３の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0514] ［実施例３４６］

４－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）－３－メトキシベンズアミドの合成

実施例３４２で得られた４－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドから、実施例１工程３の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0515] ［実施例３４７］

４－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミドの合成

実施例３４１で得られた４－シアノ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミドから、実施例１工程３の方法に準じて、標記化合物を得た。

[0516] ［実施例３４８］

４－ブロモ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（ナフタレン－１－イル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミドの合成

（工程１）

参考例Ｄ１１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（ナフタレン－１－イル）ブタン酸と４－ブロモベンゼンスルホニルクロリドを用いて、実施例１工程１の方法に準じて、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－ブロモフェニル）スルホンアミド）－３－（ナフタレン－１－イル）ブタン酸を得た。

（工程２）

上記工程１より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－ブロモフェニル）スルホンアミド）－３－（ナフタレン－１－イル）ブタン酸（２８３ｍｇ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液に、塩化アンモニウム（４１ｍｇ）、ＨＯＢｔ（１０３ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２６４ｍＬ）、ＷＳＣ（１４６ｍｇ）を加え、反応液を室温で３時間撹拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することで（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－ブロモフェニル）スルホンアミド）－３－（ナフタレン－１－イル）ブタナミドを粗生成物として得た。

（工程３）

上記工程２より得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－ブロモフェニル）スルホンアミド）－３－（ナフタレン－１－イル）ブタナミドのＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、シアヌル酸クロリド（５９ｍｇ）を０℃にて加え、反応液を室温にて１時間撹拌した。反応液を水に加え、酢酸エチル/トルエンの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル)で精製することで、４－ブロモ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－シアノ－２－（ナフタレン－１－イル）プロピル）ベンゼンスルホ

ンアミド（１３７ｍｇ）を得た。

（工程４）

上記工程３より得られた４－ブロモ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－１－シアノ－２－（ナフタレン－１－イル）プロピル）ベンゼンスルホンアミド（１３７ｍｇ）のエタノール（２ｍＬ）溶液に、水（０．６６ｍＬ）および５０％ヒドロキシアミン水溶液（０．０６０ｍＬ）を加え、反応液を室温にて終夜撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－ブロモフェニル）スルホンアミド）－Ｎ－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－１－イル）ブタナミド（１３０ｍｇ）を粗生成物として得た。

（工程５）

上記工程４で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－ブロモフェニル）スルホンアミド）－Ｎ－ヒドロキシ－３－（ナフタレン－１－イル）ブタナミド（２０ｍｇ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液に、ピリジン（０．００４ｍＬ）およびクロロぎ酸　２－エチルヘキシル（０．００９ｍＬ）を加え、反応液を室温で１時間撹拌した。さらにキシレンを加え、反応液を１００℃にて終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル）で、標記化合物（３７ｍｇ）を得た。

[0517] ［実施例３４９］

４－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）プロピル）－２－メトキシベンゼンスルホンアミドの合成

（工程１）

参考例Ｄ１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－（６－フルオロ

－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸および４－クロロ－２－メトキシベンゼンスルホニルクロリドを用いて、実施例１工程１の方法に準じて、（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－クロロ－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸を得た。

（工程２）

上記工程１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－クロロ－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸から、実施例３４８工程２～工程５の方法に準じて、標記化合物を得た。

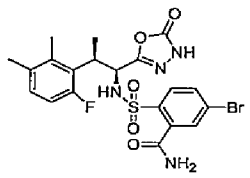
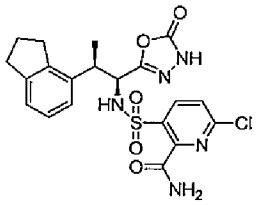
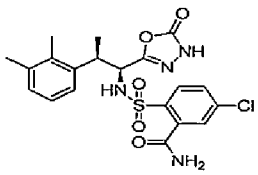
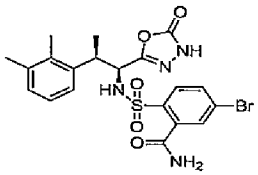
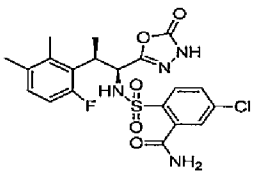
[0518] ［実施例３５０］

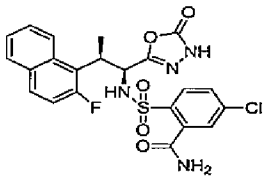
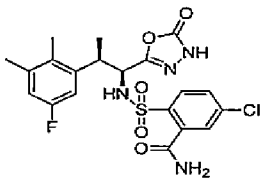
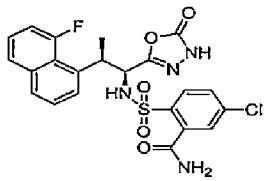
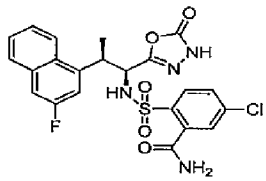
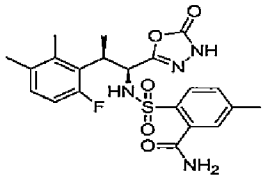
実施例３４８工程１で得られた（２Ｓ，３Ｒ）－２－（（４－クロロ－２－メトキシフェニル）スルホンアミド）－３－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）ブタン酸（１４２ｍｇ）をＤＭＦ（３．３ｍＬ）に溶解し、ＷＳＣ（１３０ｍｇ）、ＨＯＢｔ（１００ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２００μＬ）、チオセミカルバジド（７０ｍｇ）を順次加え、反応液を８０℃で４時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）に加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（１５ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた残渣をエタノール（１．５ｍＬ）に溶解し、２０％水酸化ナトリウム水溶液（２．０ｍＬ）を加え、反応液を８０℃で１２時間撹拌した。反応液を塩酸（１Ｍ，５．０ｍＬ）に加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（５．０ｍＬ)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル)で精製することで、標記化合物を得た。

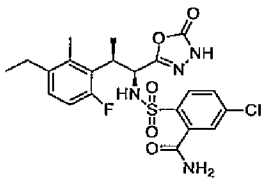
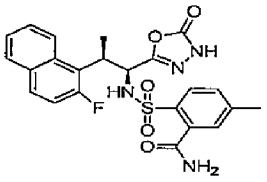
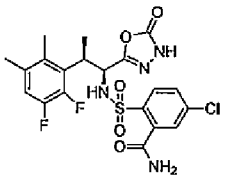
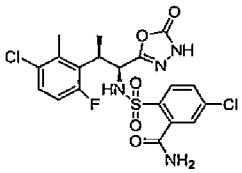
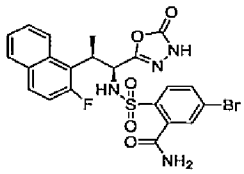
[0519] 以下、実施例化合物１～３５０の構造式及び物性値を示す。

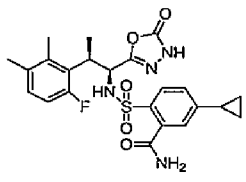
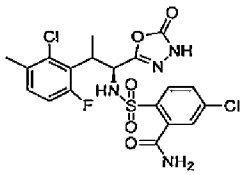
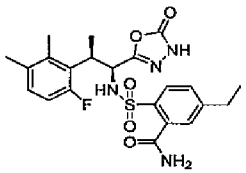
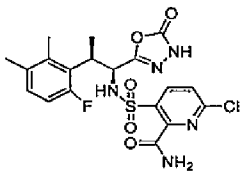
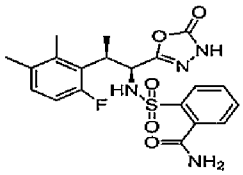
[0520]

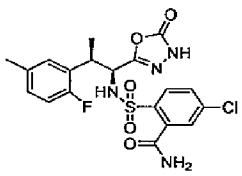
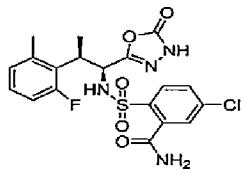
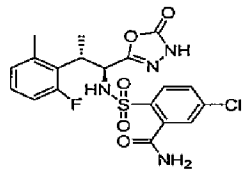
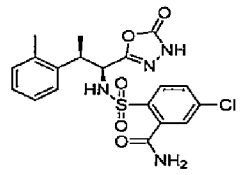
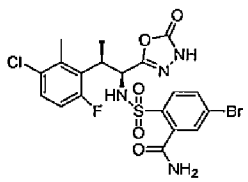
[表21]

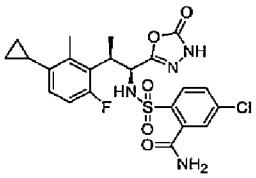
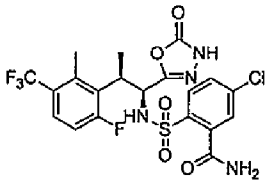
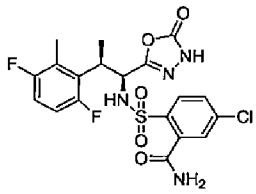
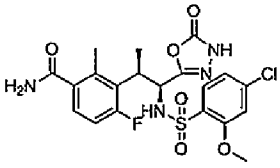
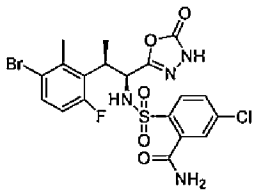
実施例	構造式	物性値
1		1H NMR (CD3OD) δ: 7.74-7.78 (m, 3H), 6.97 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 525,527
2		1H NMR (CD3OD) δ: 8.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03-7.00 (1H, m), 6.98-6.96 (2H, m), 4.63-4.61 (1H, m), 3.40-3.36 (1H, m), 2.91-2.82 (4H, m), 2.03-1.99 (2H, m), 1.41 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 476,478
3		1H NMR (CD3OD) δ: 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 4.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.63min, m/z [M-H]- 463,465
4		1H NMR (CD3OD) δ: 7.74 (s, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, J=6.2 Hz, 1H), 6.91-6.99 (m, 2H), 4.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.51-3.65 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 507,509
5		1H NMR (CD3OD) δ: 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 481,483

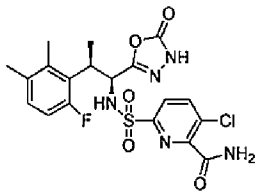
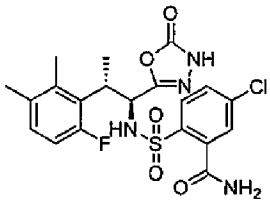
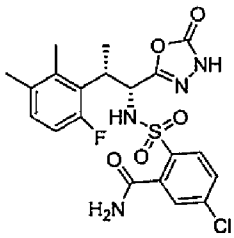
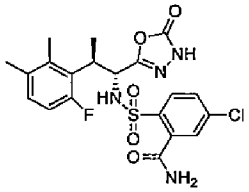
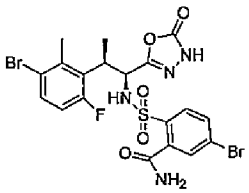
実施例	構造式	物性値
6		1H NMR (CD3OD) δ: 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.89 (m, 3H), 7.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.22 (dd, J=11.5, 9.0 Hz, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 1.60 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 503,505
7		1H NMR (CD3OD) δ: 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=10.4, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.53-3.65 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 481,483
8		1H NMR (CD3OD) δ: 7.62-7.79 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 4.82-4.86 (m, 1H), 4.44-4.62 (m, 1H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]- 503,505
9		1H NMR (CD3OD) δ: 8.01-8.11 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 7.43-7.59 (m, 4H), 7.22-7.38 (m, 3H), 4.78 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.20 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 503,505
10		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.85 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.67 (1H, s), 7.36-7.33 (1H, m), 6.92-6.88 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 6.00 (1H, s), 5.87 (1H, s), 4.89 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.45 (1H, s), 2.42 (3H, s), 2.17-2.15 (6H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.6 Hz); LC/MS RT 1.59min, m/z [M-H]- 461

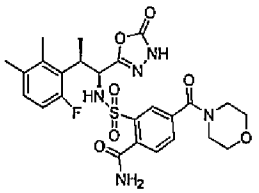
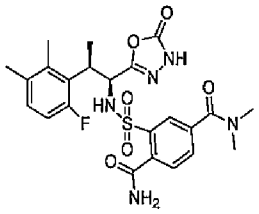
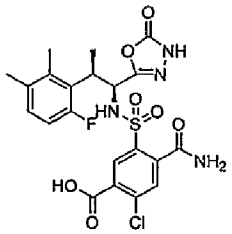
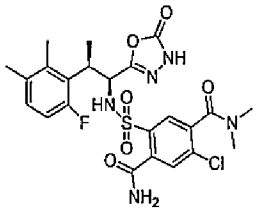
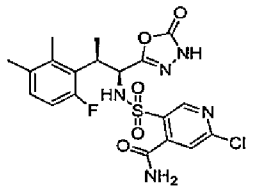
実施例	構造式	物性値
11		1H NMR (CD3OD) δ: 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=11.7, 8.8 Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.5 Hz, 3H),; LC/MS RT 1.73min, m/z [M-H]- 495,497
12		1H NMR (CD3OD) δ: 8.10 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.84 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=11.4, 9.2 Hz, 1H), 4.91 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.07-4.21 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.60 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 483
13		1H NMR (CD3OD) δ: 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 6.91 (dd, J=11.0, 8.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]- 499,501
14		1H NMR (CD3OD) δ: 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J=10.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]- 501,503
15		1H NMR (CD3OD) δ: 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.69-7.92 (m, 5H), 7.54 (br t, J=7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=11.4, 9.2 Hz, 1H), 4.89-5.01 (m, 1H), 4.10-4.24 (m, 1H), 1.60 (br d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]- 547,549

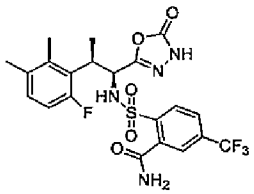
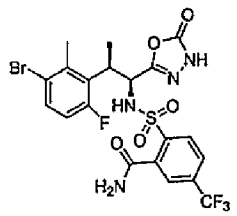
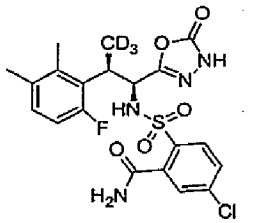
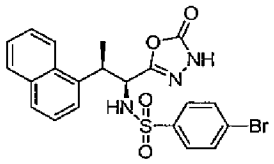
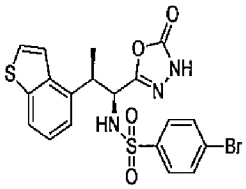
実施例	構造式	物性値
16		1H NMR (CD3OD) δ: 7.69 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=12.1, 8.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.46-3.60 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 1H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.06 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 2H), 0.72-0.90 (m, 2H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 487
17		1H NMR (CD3OD) δ: 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53-7.66 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 1H), 6.89-7.03 (m, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 3.86-4.04 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.47 (br d, J=6.2 Hz, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 501,503
18		1H NMR (CD3OD) δ: 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.78 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.47-3.63 (m, 1H), 2.71 (q, J=7.7 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.21-1.28 (m, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 475
19		1H NMR (CD3OD) δ: 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=12.1, 8.4 Hz, 1H), 4.84 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 482,484
20		1H NMR (CD3OD) δ: 7.87 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 3H), 6.97 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.50-3.52 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.54min, m/z [M-H]- 447

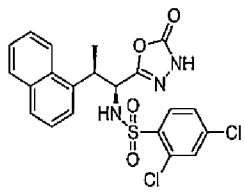
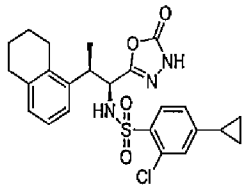
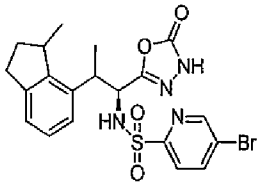
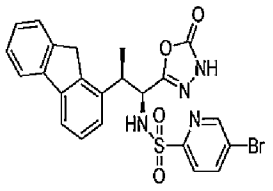
実施例	構造式	物性値
21		1H NMR (CD3OD) δ: 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.59 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.60min, m/z [M-H]- 467,469
22		LC/MS RT 1.6min, m/z [M-H]- 467,469
23		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.07 (td, J=7.9, 5.5 Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 1H), 6.66-6.77 (m, 1H), 4.77 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.43-3.59 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.58min, m/z [M-H]- 467,469
24		1H NMR (cdcl3) δ: 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00-7.16 (m, 4H), 4.56 (dd, J=15.8, 7.7 Hz, 1H), 3.37-3.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.56min, m/z [M-H]- 449,451
25		1H NMR (CD3OD) δ: 7.74-7.79 (m, 3H), 7.25 (dd, J=8.9, 5.0 Hz, 1H), 6.85-6.94 (m, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.70min, m/z [M-H]- 545,547

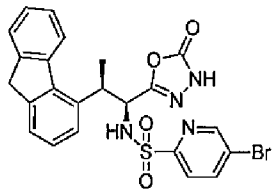
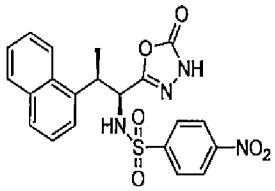
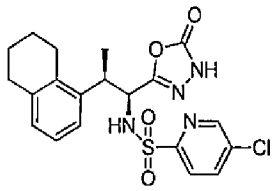
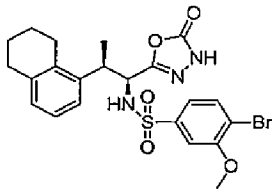
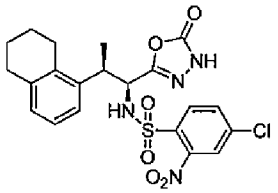
実施例	構造式	物性値
26		1H NMR (CD3OD) δ: 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.9, 8.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.80-0.98 (m, 2H), 0.37-0.55 (m, 2H); LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 507,509
27		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.26 (1H, br s), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55-7.47 (3H, m), 6.90 (2H, t, J = 9.7 Hz), 6.19-6.14 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.56 (1H, br s), 2.39 (3H, s), 1.48 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.24 (1H, s).; LC/MS RT 1.73min, m/z [M-H]- 535,537
28		1H NMR (CD3OD) δ: 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.83-6.95 (m, 2H), 4.78 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 2.20 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.60min, m/z [M-H]- 485,487
29		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.88 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.21 (1H, m), 7.03-7.01 (1H, m), 6.94-6.93 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 6.02-5.95 (2H, m), 5.89 (1H, s), 4.80 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.93 (3H, s), 3.46 (1H, s), 2.35 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 5.9 Hz).; LC/MS RT 1.38min, m/z [M-H]- 497,499
30		1H NMR (CD3OD) δ: 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.44 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.80-6.86 (m, 1H), 4.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.70min, m/z [M-H]- 545,547

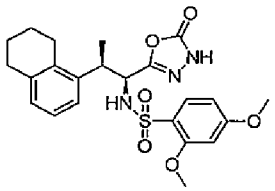
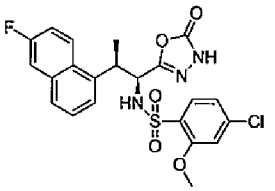
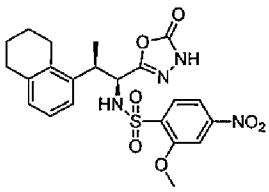
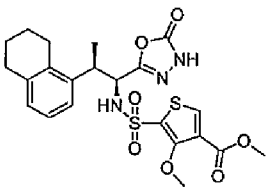
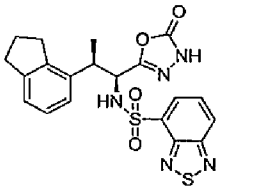
実施例	構造式	物性値
31		1H NMR (CD3OD) δ: 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.6, 5.3 Hz, 1H), 6.65-6.80 (m, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.3 Hz, 3H); LC/MS RT 1.52min, m/z [M-H]- 482,484
32		1H NMR (CD3OD) δ: 7.67 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54-7.52 (2H, m), 6.95-6.92 (1H, m), 6.59-6.53 (1H, m), 4.79 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.56-3.54 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.15 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 481,483
33		1H NMR (CD3OD) δ: 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 2H), 6.98 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=12.1, 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 481,483
34		1H NMR (CD3OD) δ: 7.68 (dd, J=7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 6.94 (dd, J=8.2, 6.0 Hz, 1H), 6.52-6.66 (m, 1H), 4.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51-3.68 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 481,483
35		1H NMR (CD3OD) δ: 7.77 (s, 3H), 7.41-7.51 (m, 1H), 6.72-6.91 (m, 1H), 4.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.52-3.73 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.73min, m/z [M-H]- 589,591

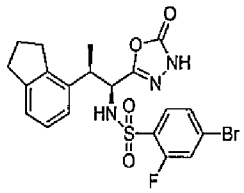
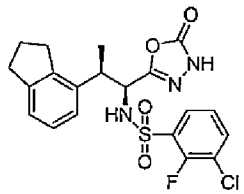
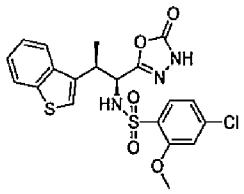
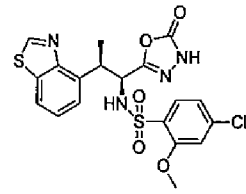
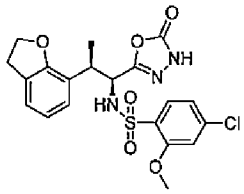
実施例	構造式	物性値
36		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.73 (1H, br s), 7.87 (1H, s), 7.64-7.56 (2H, m), 7.06-7.04 (1H, m), 6.91 (1H, dd, J = 8.2, 5.7 Hz), 6.70-6.65 (2H, m), 6.47 (1H, s), 4.87 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.78-3.76 (4H, m), 3.64-3.62 (2H, m), 3.48-3.46 (1H, m), 3.41-3.39 (2H, m), 2.16-2.14 (6H, m), 1.46 (3H, d, J = 6.6 Hz).; LC/MS RT 1.50min, m/z [M-H]⁻ 560
37		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.86 (1H, s), 7.65-7.55 (2H, m), 7.06-7.03 (1H, m), 6.93-6.89 (1H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.03 (1H, s), 4.96 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.43-3.41 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.94 (3H, s), 2.15 (6H, s), 1.51 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.51min, m/z [M-H]⁻ 518
38		1H NMR (CD3OD) δ: 8.18 (1H, s), 7.67 (1H, s), 6.96 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.56 (1H, s), 3.33 (1H, s), 2.20 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz).;LC/MS RT 1.46min, m/z [M-H]⁻ 525,527
39		1H NMR (CD3OD) δ: 7.88 (1H, s), 7.72 (1H, s), 6.99-6.94 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 4.77 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.58 (1H, s), 3.13 (3H, s), 2.90 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.44-1.42 (3H, m); LC/MS RT 1.58min, m/z [M-H]⁻ 552,554
40		1H NMR (CD3OD) δ: 8.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.2, 6.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.9, 8.6 Hz, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 3.51-3.73 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]⁻ 482,484

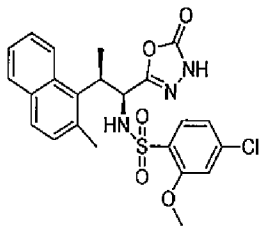
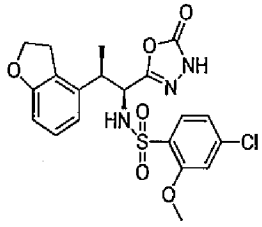
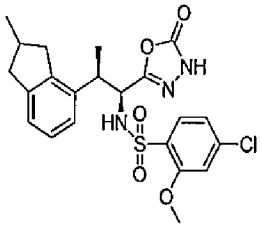
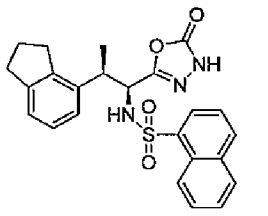
実施例	構造式	物性値
41		1H NMR (CD3OD) δ: 8.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H), 6.97 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.49-3.66 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 515
42		1H NMR (CD3OD) δ: 8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 7.44 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=11.4, 8.8 Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.78min, m/z [M-H]- 579,581
43		1H NMR (CD3OD) δ: 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.54 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]- 484,486
44		1H NMR (CD3OD) δ: 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.78-7.86 (m, 1H), 7.71 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.09-7.25 (m, 1H), 4.57 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.05-4.23 (m, 1H), 1.54 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 486,488
45		1H NMR (CD3OD) δ: 7.76-7.85 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.51 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 4.67 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.44-3.58 (m, 1H), 1.55 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.78min, m/z [M-H]- 492,494

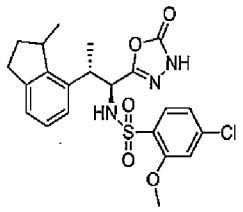
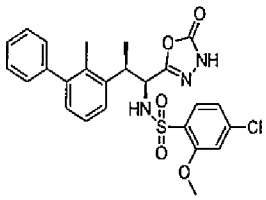
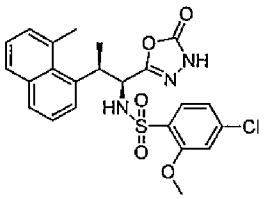
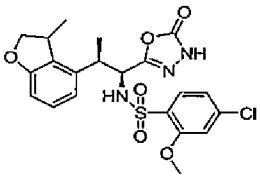
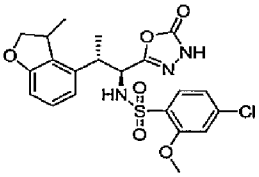
実施例	構造式	物性値
46		LC/MS RT 1.89min, m/z [M-H]- 476,478
47		1H NMR (CD3OD) δ: 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.54-3.63 (m, 1H), 2.59-2.83 (m, 4H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.61-1.82 (m, 4H), 1.37 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.03-1.12 (m, 2H), 0.76-0.87 (m, 2H); LC/MS RT 1.97min, m/z [M-H]- 486
48		1H NMR (CD3OD) δ: 8.58-8.67 (m, 1H), 8.08-8.34 (m, 1H), 7.78-7.96 (m, 1H), 6.89-7.18 (m, 3H), 4.72 (d, J=10.3 Hz, 0.5H), 4.41 (d, J=11.0 Hz, 0.5H), 3.36-3.50 (m, 2H), 2.93-3.10 (m, 1H), 2.70 (dt, J=15.9, 8.2 Hz, 1H), 1.98-2.27 (m, 1H), 1.67-1.85 (m, 1H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 1.5H), 1.35 (d, J=6.6 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J=7.0 Hz, 1.5H), 1.10 (d, J=7.0 Hz, 1.5H); LC/MS RT 1.79min, m/z [M-H]- 491,493
49		1H NMR (CD3OD) δ: 8.53 (dd, J=2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 4H), 7.16 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.49-3.61 (m, 1H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.83min, m/z [M-H]- 525,527

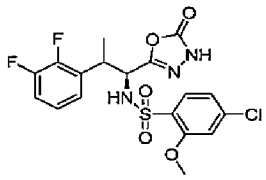
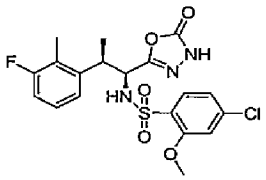
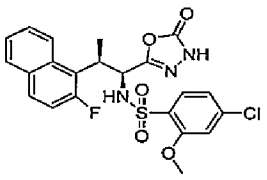
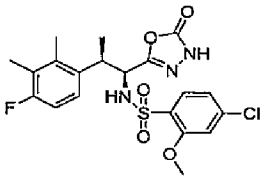
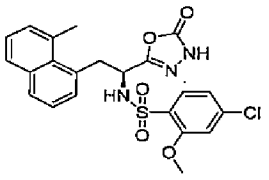
実施例	構造式	物性値
50		1H NMR (CD3OD) δ: 8.44 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.02-8.09 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.09-7.46 (m, 5H), 4.83-4.85 (m, 1H), 4.30-4.442 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 525,527
51		1H NMR (CD3OD) δ: 8.07-8.19 (m, 2H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 3H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 4.63 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.06-4.21 (m, 1H), 1.54 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.73min, m/z [M-H]- 453
52		1H NMR (CD3OD) δ: 8.52 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=4.8 Hz, 2H), 6.83-6.91 (m, 1H), 4.50 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 2.55-2.96 (m, 4H), 1.54-1.91 (m, 4H), 1.36 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.77min, m/z [M-H]- 447,449
53		1H NMR (CD3OD) δ: 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 6.84 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.58-3.69 (m, 4H), 2.63-2.85 (m, 4H), 1.64-1.88 (m, 4H), 1.32 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.92min, m/z [M-H]- 520,522
54		LC/MS RT 1.94min, m/z [M-H]- 491,493

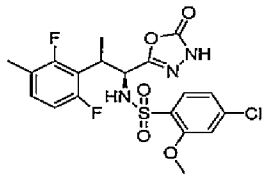
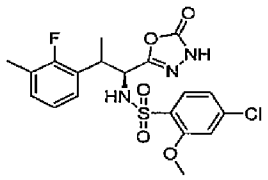
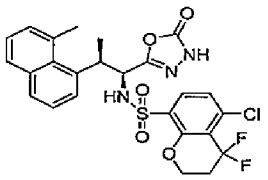
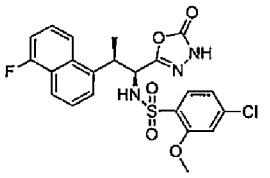
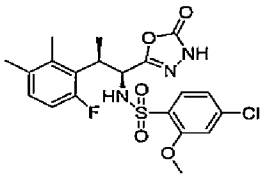
実施例	構造式	物性値
55		1H NMR (CD3OD) δ: 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 6.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.51-6.56 (m, 2H), 4.25 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.47-3.61 (m, 1H), 2.60-2.79 (m, 4H), 1.59-1.85 (m, 4H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.77min, m/z [M-H]- 472
56		1H NMR (CD3OD) δ: 8.13 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37-7.53 (m, 3H), 7.30 (td, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.60 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]- 490,492
57		1H NMR (CD3OD) δ: 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 6.91-7.02 (m, 2H), 6.78-6.86 (m, 1H), 4.36 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.53-3.63 (m, 1H), 2.59-2.87 (m, 4H), 1.62-1.87 (m, 4H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.83min, m/z [M-H]- 487,489
58		1H NMR (CD3OD) δ: 8.28-8.34 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 1H), 4.43 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.47-3.60 (m, 1H), 2.60-2.85 (m, 4H), 1.60-1.87 (m, 4H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]- 506
59		1H NMR (CD3OD) δ: 8.12-8.30 (m, 2H), 7.74 (dd, J=8.8, 7.3 Hz, 1H), 6.72-7.02 (m, 3H), 4.52 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 2.68-2.92 (m, 4H), 1.88-2.01 (m, 2H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.69min, m/z [M-H]- 456

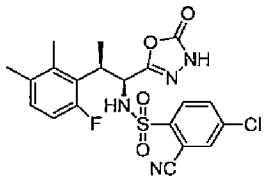
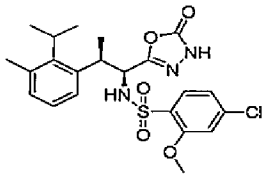
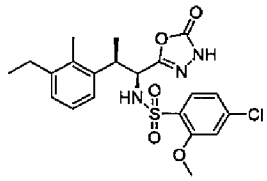
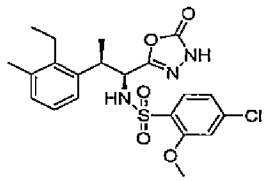
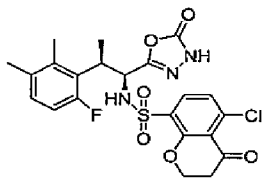
実施例	構造式	物性値
60		1H NMR (cdcl3) δ: 7.60 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.52 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 3.29-3.41 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 4H), 1.95-2.07 (m, 2H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.87min, m/z [M-H]- 494,496
61		1H NMR (cdcl3) δ: 7.62-7.69 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 1H), 7.15 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.86-6.92 (m, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.54 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 3.30-3.46 (m, 1H), 2.72-2.91 (m, 4H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.37-1.42 (m, 1H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 2H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 450,452
62		1H NMR (CD3OD) δ: 7.79-7.87 (m, 1H), 7.73 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.07 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.77min, m/z [M-H]- 478,480
63		1H NMR (CD3OD) δ: 9.16 (1H, s), 7.91-7.88 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39-7.31 (2H, m), 7.07-7.07 (1H, m), 6.99-6.97 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.49-3.48 (1H, m), 3.15-3.13 (1H, m), 1.66 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.62min, m/z [M-H]- 479,481
64		1H NMR (CD3OD) δ: 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.80 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.61-6.73 (m, 1H), 4.55 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.44-4.51 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 1H), 3.09 (t, J=8.6 Hz, 2H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]- 464,466

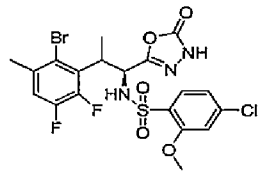
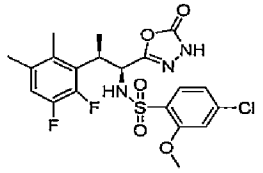
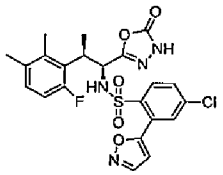
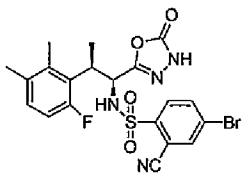
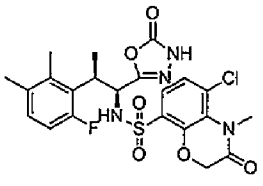
実施例	構造式	物性値
65		1H NMR (CD3OD) δ: 8.07-8.21 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.96-7.06 (m, 1H), 5.16 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.77 (d, J=7.3 Hz, 2.3H), 1.66 (d, J=7.3 Hz, 0.7H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 486,488
66		1H NMR (CD3OD) δ: 7.67-7.77 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.63 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.36-4.56 (m, 2H), 4.30 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.13 (t, J=8.6 Hz, 2H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.62min, m/z [M-H]- 464,466
67		1H NMR (CD3OD) δ: 7.71 (dd, J=8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 2H), 6.91-6.99 (m, 2H), 4.29 (dd, J=11.2, 1.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 1H), 2.91-3.16 (m, 2H), 2.28-2.55 (m, 3H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 1.5H), 1.0 (d, J=6.4 Hz, 1.5H); LC/MS RT 1.89min, m/z [M-H]- 476,478
68		1H NMR (CD3OD) δ: 8.62 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=7.3, 1.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 1H), 6.92 (d, J=4.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.68-2.83 (m, 4H), 1.83-1.89 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 448

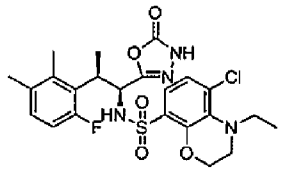
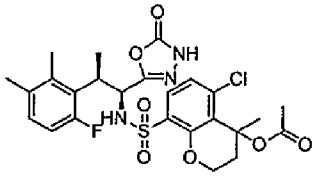
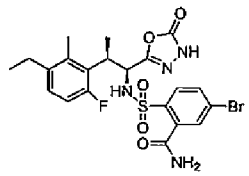
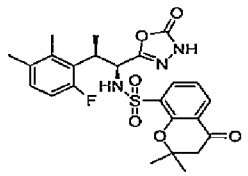
実施例	構造式	物性値
69		LC/MS RT 1.86min, m/z [M-H]⁻ 476,478
70		1H NMR (CD3OD) δ: 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26-7.43 (m, 3H), 7.09-7.21 (m, 5H), 7.04 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=7.1, 1.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.93min, m/z [M-H]⁻ 512,514
71		1H NMR (CD3OD) δ: 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.46 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.06 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.61-4.74 (m, 1H), 4.37 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.81min, m/z [M-H]⁻ 486,488
72		1H NMR (CD3OD) δ: 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.23 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.69min, m/z [M-H]⁻ 478,480
73		1H NMR (CD3OD) δ: 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 2H), 6.62-6.67 (m, 1H), 6.51-6.62 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 1H), 4.11-4.16 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 2H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.20-1.24 (m, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]⁻ 478,480

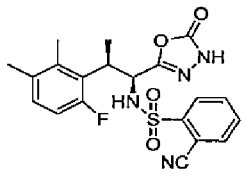
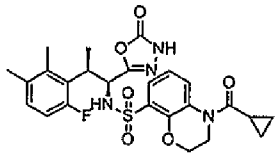
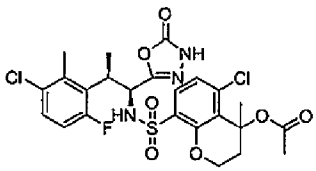
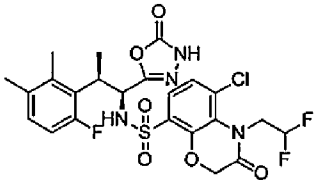
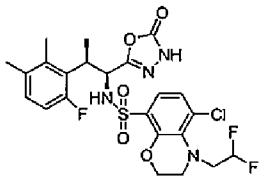
実施例	構造式	物性値
74		1H NMR (CD3OD) δ: 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98-7.17 (m, 5H), 4.54 (d, J=11.0 Hz, 0.34H), (d, J=11.0 Hz, 0.68H), 3.95 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.48-3.59 (m, 1H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.17 (d, J=7.0 Hz, 1H), ; LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 458,460
75		1H NMR (CD3OD) δ: 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08-7014 (m, 2H), 6.95-7.06 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H), 6.84 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.52-3.63 (m, 1H), 2.17 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.70min, m/z [M-H]- 454,456
76		LC/MS RT 1.78min, m/z [M-H]- 490,492
77		1H NMR (CD3OD) δ: 7.71 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.94-7.06 (m, 2H), 6.73-6.86 (m, 1H), 4.30 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.54-3.64 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.78min, m/z [M-H]- 468,470
78		1H NMR (CD3OD) δ: 7.68 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.20 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=9.0, 6.4 Hz, 1H), 3.89-3.99 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62-3.69 (m, 1H), 2.89 (s, 3H); LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]- 472,474

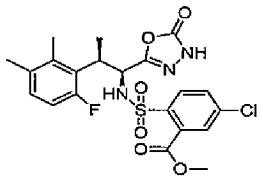
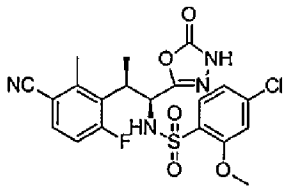
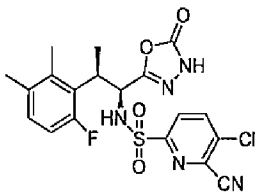
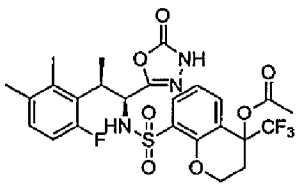
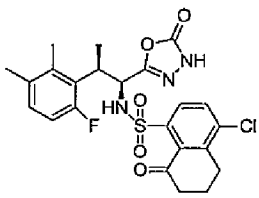
実施例	構造式	物性値
79		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73 (d, J=8.4 Hz, 0.5H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 0.5H), 6.98-7.17 (m, 3H), 6.75 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.0 Hz, 0.5H), 4.57 (d, J=11.4 Hz, 0.5H), 3.95 (s, 1.5H), 3.82 (s, 1.5H), 3.61-3.78 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (d, J=7.0 Hz, 1.5H), 1.15 (d, J=7.0 Hz, 1.5H); LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 472,474
80		1H NMR (CD3OD) δ: 7.61-7.80 (m, 1H), 6.76-7.19 (m, 5H), 4.55 (d, J=11.0 Hz, 0.33H), 4.40 (d, J=11.0 Hz, 0.67H), 3.94 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 2.15-2.20 (m, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.14 (d, J=7.0 Hz, 1H); LC/MS RT 1.73, 1.76min, m/z [M-H]- 454,456
81		1H NMR (CD3OD) δ: 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.34 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.64-4.76 (m, 1H), 4.36-4.49 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.47-2.58 (m, 2H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.88min, m/z [M-H]- 548,550
82		1H NMR (DMSO-d6) δ: 11.63 (br s, 1H), 7.31 (br dd, J=8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46-7.62 (m, J=8.4 Hz, 4H), 7.30 (dd, J=10.4, 7.9 Hz, 1H), 7.10-7.26 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.33-4.50 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 490,492
83		1H NMR (CD3OD) δ: 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 1H), 6.96 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.68 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61-3.68 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.77min, m/z [M-H]- 468,470

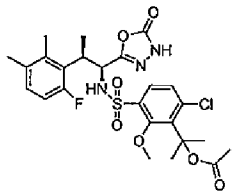
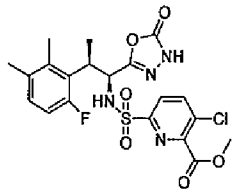
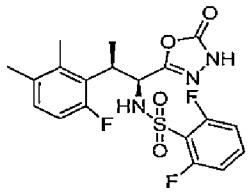
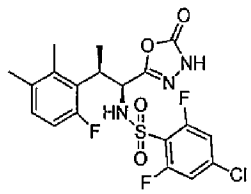
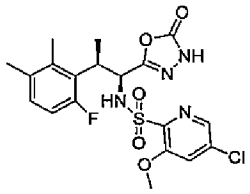
実施例	構造式	物性値
84		1H NMR (CD3OD) δ: 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.77min, m/z [M-H]- 463,465
85		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 6.89-7.07 (m, 4H), 4.40 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71-3.83 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, J=7.3 Hz, 6H); LC/MS RT 1.88min, m/z [M-H]- 478,480
86		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.92-7.05 (m, 4H), 4.35 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 1H), 2.55-2.78 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.3 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 464,466
87		1H NMR (CD3OD) δ: 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.98-7.06 (m, 3H), 6.94 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58-3.63 (m, 1H), 2.51-2.66 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.5 Hz, 3H); LC/MS RT 1.84min, m/z [M-H]- 464,466
88		1H NMR (CD3OD) δ: 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87-7.06 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 4.70-4.78 (m, 3H), 3.63-3.71 (m, 1H), 2.84-2.95 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 508,510

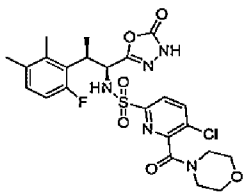
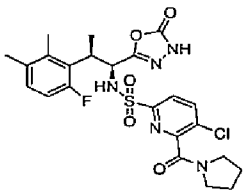
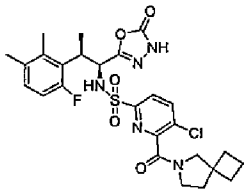
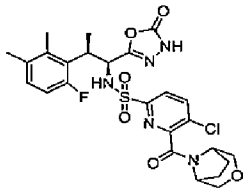
実施例	構造式	物性値
89		1H NMR (CD3OD) δ: 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10-7.27 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 4.64-4.75 (m, 1H), 4.06-4.22 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.84min, m/z [M-H]- 550,552
90		1H NMR (CD3OD) δ: 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=9.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.63-3.72 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]- 486,488
91		1H NMR (CD3OD) δ: 8.51 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.09-8.21 (m, 1H), 7.768-7.73 (m, 2H), 6.92-7.01 (m, 2H), 6.63-6.78 (m, 1H), 4.61-4.71 (m, 1H), 3.53-3.75 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 505,507
92		LC/MS RT 1.79min, m/z [M-H]- 507,509
93		1H NMR (CD3OD) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.6, 5.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 12.1, 8.6 Hz), 4.66-4.80 (4H, m), 3.46 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 6.6 Hz); LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 523,525

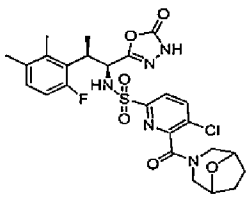
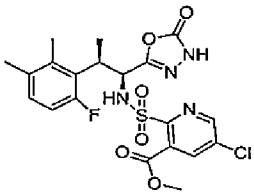
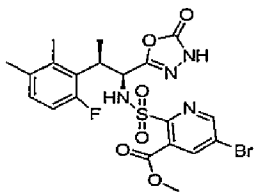
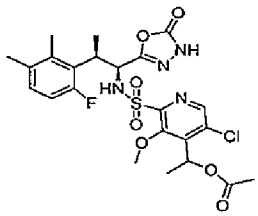
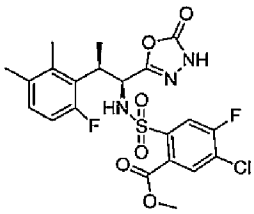
実施例	構造式	物性値
94		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.77 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.3, 5.9 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 11.5, 8.3 Hz), 5.43 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.6 Hz), 4.34-4.29 (1H, m), 4.23-4.19 (1H, m), 3.41 (1H, br s), 3.10-3.07 (2H, m), 2.98-2.83 (2H, m), 2.18-2.17 (6H, m), 1.56-1.53 (3H, m), 1.27-1.23 (3H, m).; LC/MS RT 1.85min, m/z [M-H]- 523,525
95		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.88 (1H, s), 7.68-7.64 (1H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.73-6.68 (1H, m), 5.48-5.43 (1H, m), 4.95-4.81 (1H, m), 4.55-4.49 (1H, m), 4.34-4.20 (1H, m), 3.45 (1H, s), 2.92-2.82 (1H, m), 2.20-2.18 (6H, m), 2.08 (2H, s), 2.02 (1H, s), 1.98-1.93 (1H, m), 1.86 (1H, s), 1.76 (2H, s), 1.57-1.51 (3H, m).; LC/MS RT 1.82, 1.87min, m/z [M-H]- 566,568
96		1H NMR (CD3OD) δ: 7.74-7.78 (m, 3H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51-3.63 (m, 1H), 2.47-2.68 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.5 Hz, 3H); LC/MS RT 1.75min, m/z [M-H]- 539,541
97		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.06-7.99 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.07 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.5, 5.9 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 5.28 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.46 (1H, br s), 2.92 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.69 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.20 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.58-1.56 (3H, m), 1.46 (3H, s).; LC/MS RT 1.77min, m/z [M-H]- 502

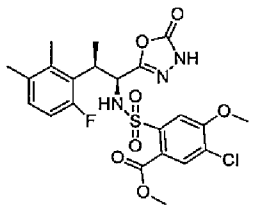
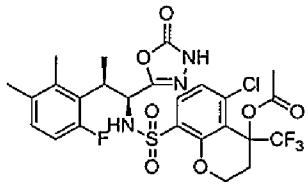
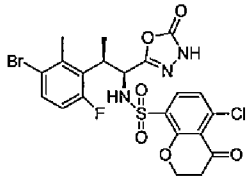
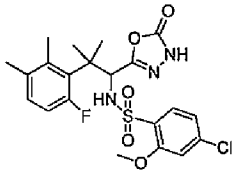
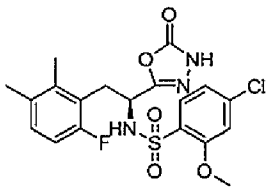
実施例	構造式	物性値
98		LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 429
99		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.11 (1H, br s), 7.66-7.63 (2H, m), 6.98-6.90 (2H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 5.44 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.82 (1H, t, J = 10.5 Hz), 4.56-4.52 (1H, m), 4.47-4.42 (1H, m), 4.01-3.95 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 2.17-2.16 (6H, m), 1.89 (1H, br s), 1.55 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.21-1.10 (2H, m), 0.92-0.89 (2H, m); LC/MS RT 1.69min, m/z [M-H]- 529
100		LC/MS RT 1.83, 1.90min, m/z [M-H]- 586,588
101		1H NMR (CD3OD) δ: 7.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.2, 5.7 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 11.9, 8.2 Hz), 6.04 (1H, tt, J = 55.5, 3.9 Hz), 4.82-4.58 (7H, m), 3.67-3.62 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 573,575
102		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.67 (1H, br s), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.4, 5.5 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 6.24 (1H, tt, J = 56.3, 4.5 Hz), 5.41 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.88 (1H, t, J = 10.5 Hz), 4.42-4.37 (1H, m), 4.29-4.25 (1H, m), 3.42 (1H, br s), 3.32-3.17 (4H, m), 2.19-2.17 (6H, m), 1.55-1.54 (3H, m).; LC/MS RT 1.87min, m/z [M-H]- 559,561

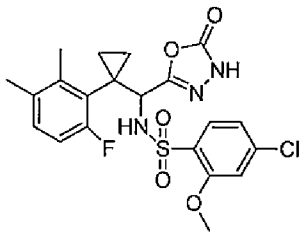
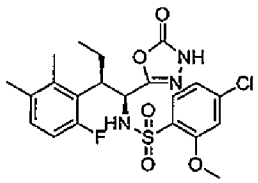
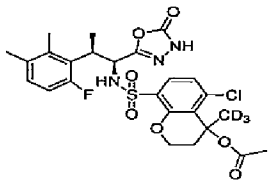
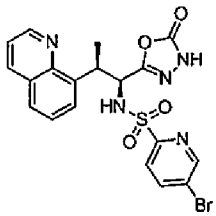
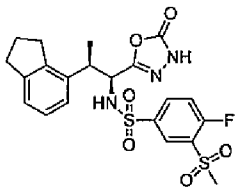
実施例	構造式	物性値
103		LC/MS RT 1.87min, m/z [M-H]⁻ 496,498
104		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.21 (1H, br s), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 5.3 Hz), 7.04-7.01 (1H, m), 6.96-6.92 (2H, m), 5.60-5.56 (1H, m), 4.79 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.95 (3H, s), 3.43 (1H, br s), 2.53 (3H, s), 1.55 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]⁻ 479,481
105		LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]⁻ 464,466
106		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.92-7.86 (1H, m), 7.56-7.46 (1H, m), 7.08-7.00 (1H, m), 6.97-6.92 (1H, m), 6.73-6.67 (1H, m), 5.52-5.45 (1H, m), 4.96-4.83 (1H, m), 4.61-4.37 (3H, m), 3.49 (1H, br s), 2.90-2.82 (1H, m), 2.54-2.48 (1H, m), 2.19-2.16 (6H, m), 2.09-2.09 (3H, m), 1.57-1.50 (2H, m); LC/MS RT 1.81 1.85min, m/z [M-H]⁻ 586
107		LC/MS RT 1.90min, m/z [M-H]⁻ 506,508

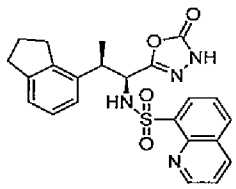
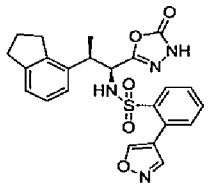
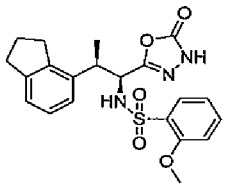
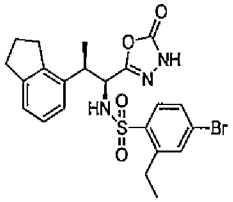
実施例	構造式	物性値
108		LC/MS RT 1.98min, m/z [M-H]- 568,570
109		LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 497,499
110		1H NMR (CD3OD) δ: 7.53-7.63 (m, 1H), 7.02-7.19 (m, 2H), 6.95-7.01 (m, 1H), 6.72 (dd, J=11.9, 8.6 Hz, 1H), 4.82-4.98 (m, 1H), 3.65-3.74 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.69min, m/z [M-H]- 440
111		LC/MS RT 1.79min, m/z [M-H]- 474,476
112		1H NMR (CD3OD) δ: 8.05 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66-3.76 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.62min, m/z [M-H]- 469,471

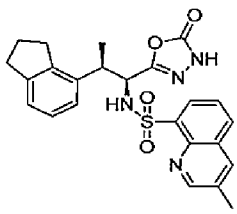
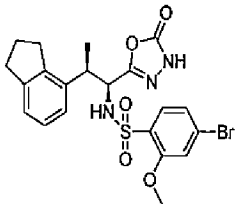
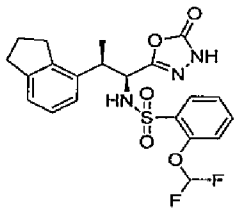
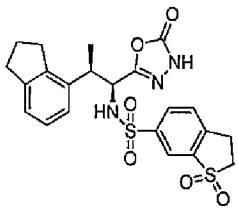
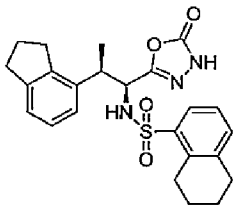
実施例	構造式	物性値
113		1H NMR (CD3OD) δ: 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.6, 6.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.9, 8.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.75-3.83 (m, 4H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.3 Hz, 3H); LC/MS RT 1.57min, m/z [M-H]- 552,554
114		1H NMR (CD3OD) δ: 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.94 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 3H), 3.21-3.29 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.94-2.01 (m, 4H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 536,538
115		1H NMR (CD3OD) δ: 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.93-8.02 (m, 1H), 6.99 (dd, J=8.2, 6.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.94 (dd, J=11.2, 3.1 Hz, 1H), 3.53-3.64 (m, 3H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.92-2.08 (m, 6H), 1.46 (br d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.83min, m/z [M-H]- 576,578
116		1H NMR (CD3OD) δ: 8.16 (dd, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 6.96-7.02 (m, 1H), 6.73 (dd, J=11.5, 8.4 Hz, 1H), 4.88-4.99 (m, 1H), 4.43-4.50 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.16 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.88-2.07 (m, 4H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 578,580

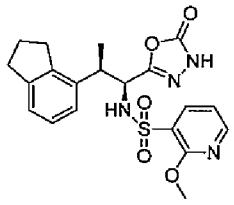
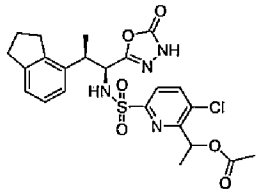
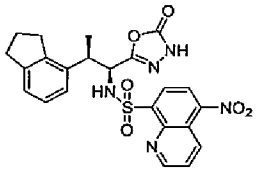
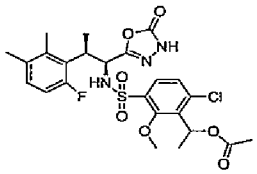
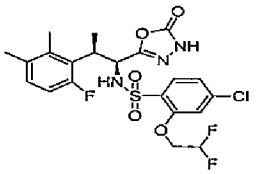
実施例	構造式	物性値
117		1H NMR (CD3OD) δ: 8.17 (dd, J=8.4, 2.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.5, 8.4 Hz, 1H), 4.91-4.97 (m, 1H), 4.66-4.73 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.54-3.77 (m, 4H), 2.19-2.22 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.03-2.12 (m, 4H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.62min, m/z [M-H]- 578,580
118		LC/MS RT 1.72min, m/z[M-H]- 497,499
119		LC/MS RT 1.73min, m/z [M-H]- 541,543
120		LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]- 555,557
121		LC/MS RT 1.93min, m/z [M-H]- 514,516

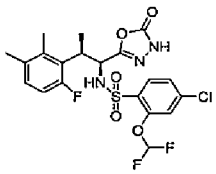
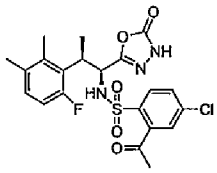
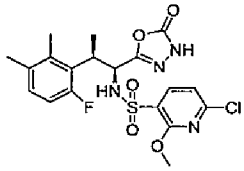
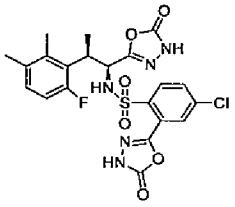
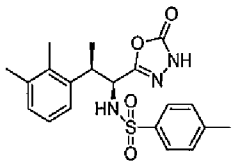
実施例	構造式	物性値
122		LC/MS RT 1.91min, m/z [M-H]- 526,528
123		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.56 (0.5H, s), 8.04 (0.5H, s), 7.83-7.78 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 6.74-6.68 (1H, m), 5.43-5.40 (1H, m), 4.97-4.91 (0.5H, m), 4.84-4.79 (0.5H, m), 4.60-4.42 (2H, m), 3.51 (1H, s), 2.94 (1H, s), 2.53-2.44 (1H, m), 2.22-2.17 (9H, m), 1.57-1.50 (3H, m).; LC/MS RT 1.89, 1.94min, m/z [M-H]- 620,622
124		1H NMR (CD3OD) δ: 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.8, 5.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=11.2, 9.0 Hz, 1H), 4.69-4.80 (m, 3H), 3.63-3.79 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.77min, m/z [M-H]- 572,574
125		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.47 (1H, br s), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96-6.93 (2H, m), 6.82-6.82 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J = 14.5, 8.2 Hz), 5.67 (1H, d, J = 9.6 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 9.6, 1.6 Hz), 3.88 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.66 (3H, d, J = 4.0 Hz), 1.58 (3H, d, J = 3.7 Hz).; LC/MS RT 1.87min, m/z [M-H]- 482,484
126		1H NMR (CD3OD) δ: 7.63 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, s), 6.98-6.94 (2H, m), 6.70-6.66 (1H, m), 4.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.94 (3H, s), 3.26-3.23 (1H, m), 3.16-3.11 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.14 (3H, s); LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 454,456

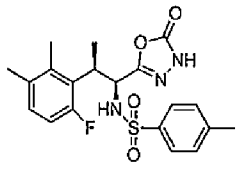
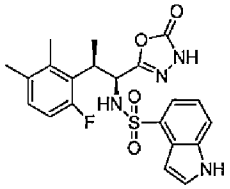
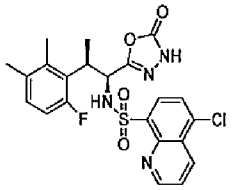
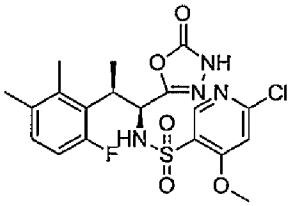
実施例	構造式	物性値
127		1H NMR (CD3OD) δ: 7.72 (1H, dd, J = 14.3, 8.4 Hz), 7.12-7.06 (1H, m), 7.05-6.99 (2H, m), 6.72-6.63 (1H, m), 4.34-4.16 (1H, m), 3.86-3.81 (3H, m), 2.37-2.30 (3H, m), 2.19 (3H, s), 1.57-1.54 (1H, m), 1.35-1.28 (1H, m), 0.93-0.87 (1H, m), 0.72-0.67 (1H, m); LC/MS RT 1.85min, m/z [M-H]⁻ 480,482
128		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.84 (1H, br s), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.95-6.91 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 5.46 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.82 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.28-3.22 (1H, m), 2.27-2.25 (1H, m), 2.19-2.16 (6H, m), 1.96-1.87 (1H, m), 0.79 (3H, t, J = 7.3 Hz).; LC/MS RT 1.85min, m/z [M-H]⁻ 482,484
129		1H NMR (CD3OD) δ: 7.58-7.73 (m, 1H), 6.91-7.11 (m, 2H), 6.62-6.81 (m, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 4.49-4.61 (m, 2H), 3.57-3.79 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 1H), 2.28-2.38 (m, 0.5H), 2.20-2.25 (m, 3H), 2.16-2.24 (m, 3H), 2.08-2.14 (m, 0.5H), 1.98-2.02 (m, 3H), 1.42-1.56 (m, 3H); LC/MS RT 1.81, 1.87min, m/z [M-H]⁻ 569,571
130		1H NMR (CD3OD) δ: 8.87 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.12-8.36 (m, 1H), 7.98 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.69-7.86 (m, 1H), 7.55-7.68 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 5.21 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.40-4.53 (m, 1H), 1.55 (d, J=7.3 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]⁻ 488,490
131		1H NMR (CD3OD) δ: 8.28 (dd, J=6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J=8.7, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 7.43-7.54 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 6.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 4H), 1.92-2.07 (m, 2H), 1.42 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]⁻ 494

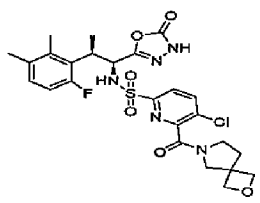
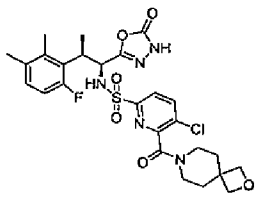
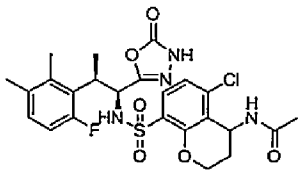
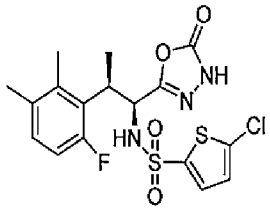
実施例	構造式	物性値
132		1H NMR (CD3OD) δ: 9.01 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.28-8.45 (m, 2H), 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 1H), 4.45 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.28-3.42 (m, 1H), 2.68-2.94 (m, 4H), 1.78-2.08 (m, 2H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 449
133		1H NMR (CD3OD) δ: 8.88 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01-8.08 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 6.85-6.93 (m, 1H), 4.23 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.19-3.31 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 4H), 1.82-2.08 (m, 2H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 465
134		1H NMR (cdcl3) δ: 7.81 (dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 5.48 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J=10.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.14-3.33 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 4H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.69min, m/z [M-H]- 428
135		1H NMR (CD3OD) δ: 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 4.28 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.25-3.33 (m, 1H), 2.88-3.11 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H), 1.84-2.10 (m, 2H), 1.39 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.5 Hz, 3H); LC/MS RT 2.02min, m/z [M-H]- 506,508

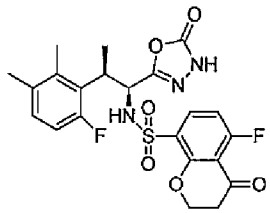
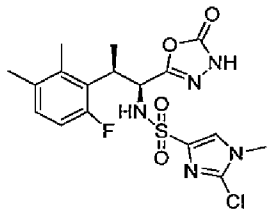
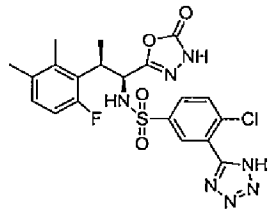
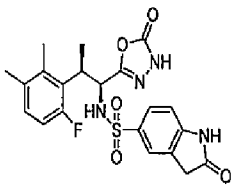
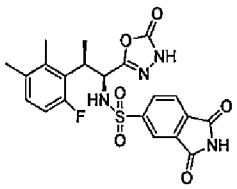
実施例	構造式	物性値
136		1H NMR (CD3OD) δ: 8.86 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.82-7.03 (m, 3H), 4.40 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 2.70-2.89 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.79-2.13 (m, 2H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.79min, m/z [M-H]- 463
137		1H NMR (CD3OD) δ: 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 1H), 4.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.32-3.38 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 4H), 1.90-2.11 (m, 2H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 506,508
138		1H NMR (CD3OD) δ: 7.89 (dd, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (td, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 6.99-7.05 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 1H), 4.41 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 4H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.78min, m/z [M-H]- 464
139		1H NMR (CD3OD) δ: 8.00 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.99-7.07 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 1H), 4.41 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.56-3.60 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 4H), 1.93-2.06 (m, 2H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.60min, m/z [M-H]- 488
140		1H NMR (CD3OD) δ: 7.39-7.43 (m, 1H), 7.36-3.38 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 1H), 4.30 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.74-2.87 (m, 8H), 1.91-2.10 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 4H), 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.91min, m/z [M-H]- 452

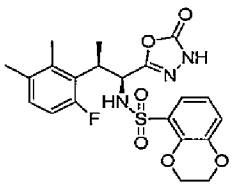
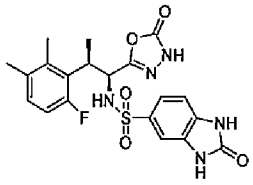
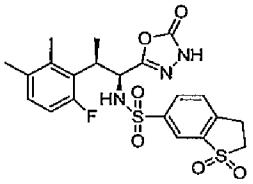
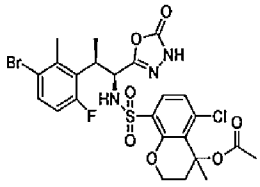
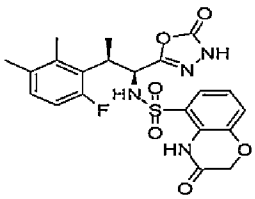
実施例	構造式	物性値
141		1H NMR (CD3OD) δ: 8.53-8.55 (m, 1H), 8.23-8.31 (m, 1H), 8.10 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.39-7.50 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 4.32 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.45-3.52 (m, 1H), 2.76-2.93 (m, 4H), 1.93-2.12 (m, 2H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 429
142		LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]- 519,521
143		1H NMR (CD3OD) δ: 8.86-9.01 (m, 1H), 8.29-8.55 (m, 1H), 7.95-8.24 (m, 1H), 7.37-7.52 (m, 1H), 6.63-7.24 (m, 4H), 4.26-4.46 (m, 1H), 3.14-3.39 (m, 1H), 2.71-2.88 (m, 4H), 1.81-2.10 (m, 2H), 1.43 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]- 494
144		LC/MS RT 1.92min, m/z [M-H]- 554,556
145		LC/MS RT 1.86min, m/z [M-H]- 518,520

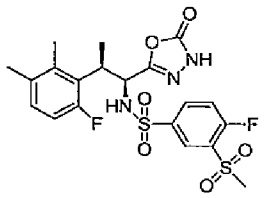
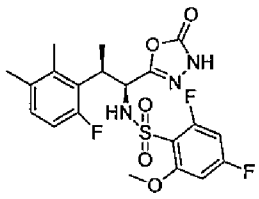
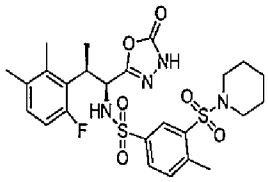
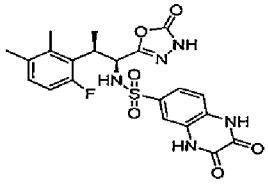
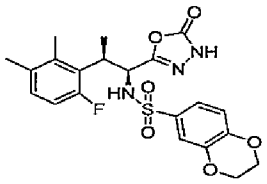
実施例	構造式	物性値
146		1H NMR (CD3OD) δ: 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 6.88-7.05 (m, 1H), 6.70 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 5.29-5.43 (m, 1H), 4.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.59-3.75 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0Hz, 3H); LC/MS RT 1.86min, m/z [M-H]- 504,506
147		LC/MS RT 1.83min, m/z [M-H]- 480,482
148		1H NMR (CD3OD) δ: 8.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.60-3.74 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.77min, m/z [M-H]- 469,471
149		1H NMR (CD3OD) δ: 8.14-8.23 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 1H), 6.99 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=11.9, 8.4 Hz, 1H), 5.40 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 522,524
150		1H NMR (cdcl3) δ: 8.28-8.53 (m, 1H), 7.54 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 6.90-7.08 (m, 3H), 5.17 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 4.40 (t, J=9.9 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.44-3.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 400

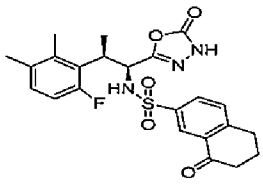
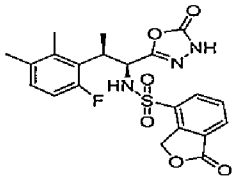
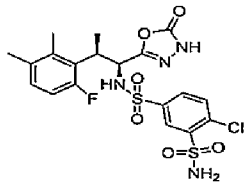
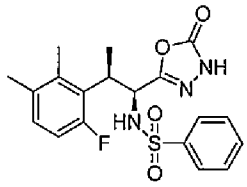
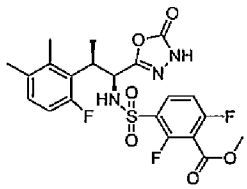
実施例	構造式	物性値
151		1H NMR (cdcl3) δ: 5.27 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J=7.7 Hz, 4H), 6.94 (dd, J=8.1, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.4, 8.4 Hz, 1H), 5.27 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 4.79 (t, J=10.3 Hz, 1H), 3.31-3.48 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (br d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]⁻ 418
152		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.75 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38-7.37 (1H, m), 7.22 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.91-6.86 (2H, m), 6.66-6.61 (1H, m), 5.48 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.74 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.34 (1H, br s), 2.12 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz); LC/MS RT 1.60min, m/z [M-H]⁻ 443
153		1H NMR (CD3OD) δ: 9.09 (dd, J=4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 6.91 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.55-6.68 (m, 1H), 4.80 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.62-3.70 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]⁻ 489,491
154		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.63 (1H, s), 6.98-6.93 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 5.57 (1H, br s), 4.94-4.90 (1H, m), 4.03 (3H, s), 3.45 (1H, s), 2.18 (6H, s), 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]⁻ 469,471

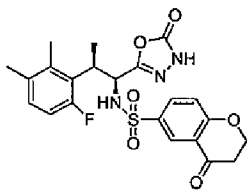
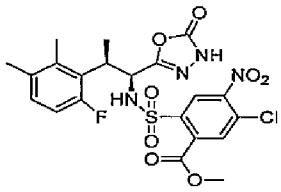
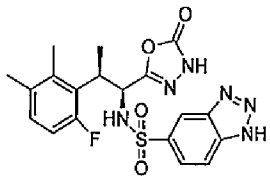
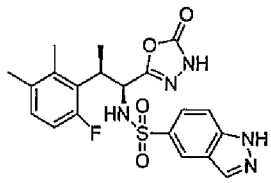
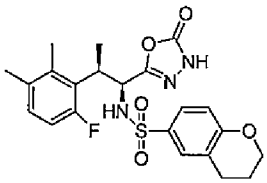
実施例	構造式	物性値
155		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.95-7.91 (2H, m), 6.96-6.92 (1H, m), 6.70 (1H, dd, J = 11.5, 8.4 Hz), 4.98 (1H, t, J = 11.5 Hz), 4.76 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.62 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.58-4.55 (1H, m), 4.05-3.77 (1H, m), 3.70-3.66 (2H, m), 3.52-3.25 (4H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.14 (3H, d, J = 9.2 Hz), 1.53 (3H, d, J = 6.6 Hz).; LC/MS RT 1.54min, m/z [M-H]- 578,580
156		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.95-7.92 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J = 8.3, 5.9 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 11.4, 8.3 Hz), 4.95 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.51-4.45 (4H, m), 3.82-3.80 (1H, m), 3.58-3.51 (1H, m), 3.44 (1H, br s), 3.16-3.03 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.02-1.98 (2H, m), 1.92-1.88 (2H, m), 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.56min, m/z [M-H]- 592,594
157		1H-NMR (CDCl3) δ: 10.23 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 6.30 (1H, d, J = 6.2 Hz), 5.58 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.23 (1H, s), 4.79 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.54-4.51 (1H, m), 4.21-4.17 (1H, m), 3.54 (1H, s), 3.48 (1H, s), 2.19 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 551,553
158		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.12 (1H, br s), 7.37 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.3, 5.7 Hz), 6.86 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 11.7, 8.3 Hz), 5.24 (1H, br s), 4.84 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.48-3.43 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.79min, m/z [M-H]- 444,446

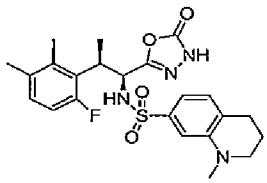
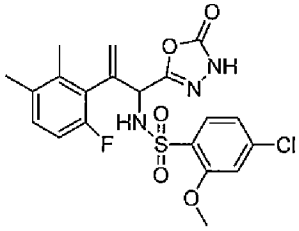
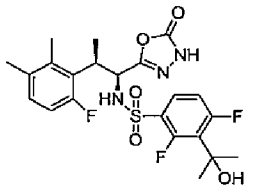
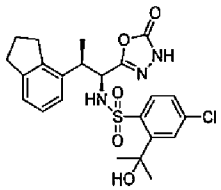
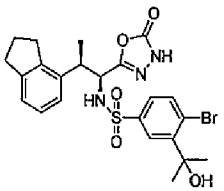
実施例	構造式	物性値
159		; LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 492
160		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.52 (1H, br s), 7.48 (1H, s), 6.96-6.92 (1H, m), 6.73-6.68 (1H, m), 5.53 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.80 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.66 (3H, s), 3.48 (1H, br s), 2.21 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.56-1.55 (3H, m).; LC/MS RT 1.53min, m/z [M-H]- 442,444
161		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.34-8.54 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.93-6.89 (1H, m), 6.67 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 6.16-6.14 (1H, m), 4.91 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.51 (2H, br s), 2.16 (1H, s), 2.14 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.58min, m/z [M-H]- 506,508
162		1H NMR (CD3OD) δ: 7.64 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.9, 8.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.53-3.56 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.49min, m/z [M-H]- 459
163		1H NMR (CD3OD) δ: 8.11-8.21 (m, 2H), 7.90-7.98 (m, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.53-3.72 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.58min, m/z [M-H]- 473

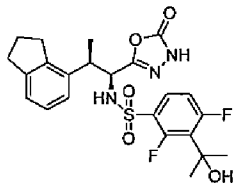
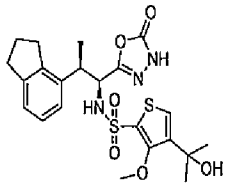
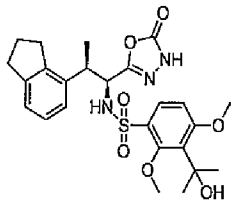
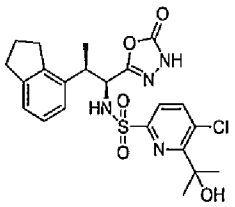
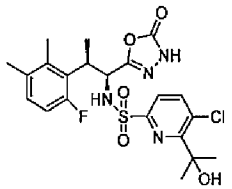
実施例	構造式	物性値
164		1H NMR (CD3OD) δ: 7.30 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.86 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.9, 8.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.37-4.45 (m, 2H), 4.19-4.34 (m, 2H), 3.61-3.77 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 462
165		1H NMR (CD3OD) δ: 7.47 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.53 (br dd, J=10.8, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.42min, m/z [M-H]- 460
166		LC/MS RT 1.59min, m/z [M-H]- 494
167		LC/MS RT 1.87, 1.92min, m/z [M-H]- 630,632
168		1H NMR (CD3OD) δ: 7.40 (dd, J=8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.5, 8.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.63-4.66 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 475

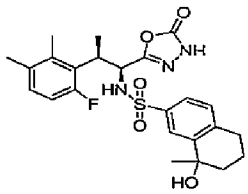
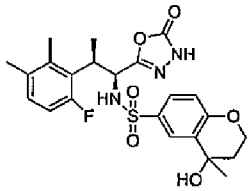
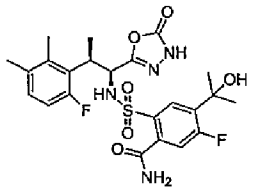
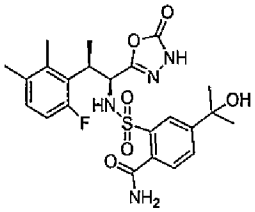
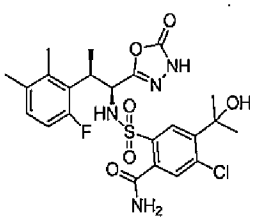
実施例	構造式	物性値
169		1H NMR (CD3OD) δ: 8.30 (dd, J=6.2, 2.2 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J=8.7, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.52-3.64 (m, 1H), 3.28(s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 500
170		1H NMR (CD3OD) δ: 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.68-6.78 (m, 2H), 6.59-6.67 (m, 1H), 4.80 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63-3.75 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 470
171		1H NMR (CD3OD) δ: 8.22 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 6.66-6.80 (m, 1H), 4.71 (d, J=11.3 Hz, 1H), 3.51-3.64 (m, 1H), 3.07-3.26 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.55-1.71 (m, 6H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.89min, m/z [M-H]- 565
172		1H NMR (CD3OD) δ: 7.59 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.70 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.39min, m/z [M-H]- 488
173		1H NMR (CD3OD) δ: 7.19-7.25 (m, 2H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.22-4.31 (m, 4H), 3.40-3.65 (m, 1H), 2.16 (s, 6H), 1.44 (d, J=7.3 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 462

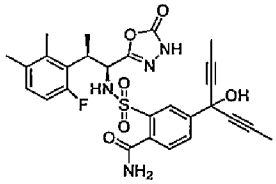
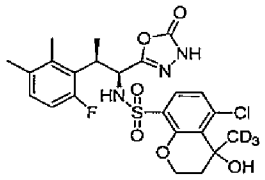
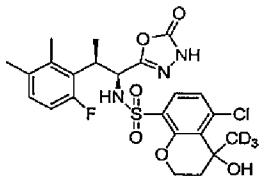
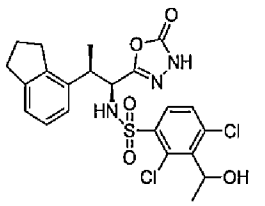
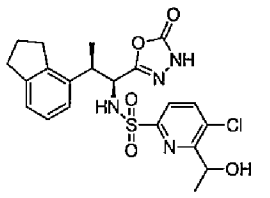
実施例	構造式	物性値
174		LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]- 472
175		1H NMR (CD3OD) δ: 8.05 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 2H), 7.73 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.6 Hz, 1H), 5.52-5.71 (m, 2H), 4.72-4.79 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 460
176		1H NMR (CD3OD) δ: 8.43 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.4, 8.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.43-3.55 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 517,519
177		1H NMR (cdcl3) δ: 8.27 (brs, 1H), 7.77-7.89 (m, 2H), 7.40-7.59 (m, 3H), 6.94 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 5.31 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J=10.3 Hz, 1H), 3.36-3.47 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.43 (d, J=5.9 Hz, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 404
178		LC/MS RT 1.75min, m/z [M-H]- 498

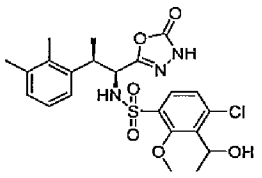
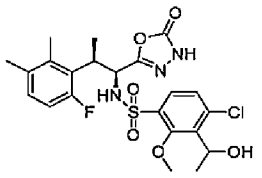
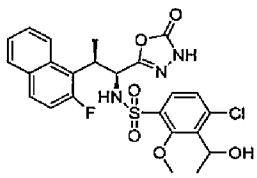
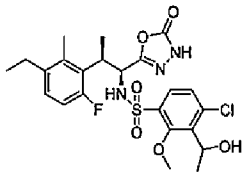
実施例	構造式	物性値
179		LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]⁻ 474
180		LC/MS RT 1.90min, m/z [M-H]⁻ 541,543
181		1H NMR (CD3OD) δ: 8.38 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.7, 8.3Hz, 1H), 4.75 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.50min, m/z [M-H]⁻ 445
182		1H NMR (CD3OD) δ: 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.47-3.65 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.43 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.53min, m/z [M-H]⁻ 444
183		1H NMR (CD3OD) δ: 7.40-7.48 (m, 2H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.69-6.79 (m, 2H), 4.65 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 3.48-3.60 (m, 1H), 2.78 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.94-2.04 (m, 2H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]⁻ 460

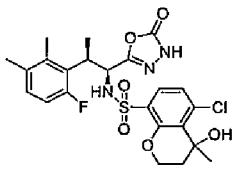
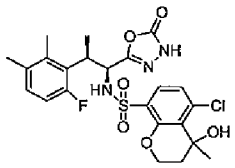
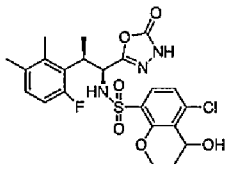
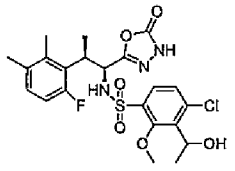
実施例	構造式	物性値
184		1H NMR (CD3OD) δ: 6.84-7.00 (m, 4H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.15-2.18 (m, 6H), 1.85-1.99 (m, 2H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.73min, m/z [M-H]- 473
185		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.47 (1H, br s), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 8.2, 6.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.90-6.89 (1H, m), 6.72 (1H, t, J = 8.8 Hz), 5.74-5.73 (1H, m), 5.67 (1H, br s), 5.30-5.30 (1H, m), 5.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.92 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.11 (3H, s).; LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]- 466,468
186		1H NMR (CD3OD) δ: 7.69-7.82 (m, 1H), 6.91-7.10 (m, 2H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.59-3.71 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.66 (s, 6H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]- 498
187		1H NMR (CD3OD) δ: 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H), 4.43 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 2.74-2.91 (m, 4H), 1.90-2.08 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.42 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.93min, m/z [M-H]- 490,492
188		1H NMR (CD3OD) δ: 8.29 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.2, 2.4 Hz, 1H), 6.90-7.10 (m, 3H), 4.34 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.79-2.84 (m, 4H), 1.90-2.09 (m, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.39 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.8min, m/z [M-H]- 534,536

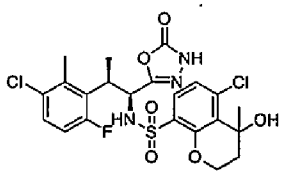
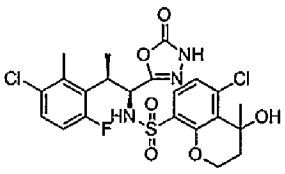
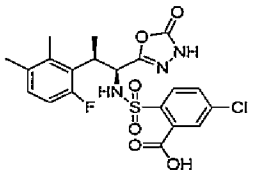
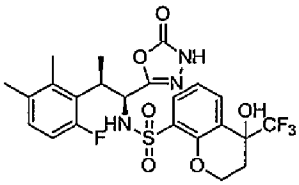
実施例	構造式	物性値
189		1H NMR (CD3OD) δ: 7.69-7.76 (m, 1H), 6.89-7.14 (m, 4H), 4.39 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.77-2.97 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.7min, m/z [M-H]- 492
190		1H NMR (CD3OD) δ: 7.37-7.50 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.91-6.99 (m, 1H), 4.41 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 1H), 2.77-2.96 (m, 4H), 1.93-2.06 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 492
191		1H NMR (CD3OD) δ: 7.76 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.97-7.08 (m, 2H), 6.81-6.95 (m, 2H), 4.32 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.33-3.40 (m, 1H), 2.70-2.98 (m, 4H), 1.91-2.13 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.78min, m/z [M-H]- 516
192		1H NMR (CD3OD) δ: 8.45-8.43 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.04-7.02 (2H, m), 6.98-6.95 (1H, m), 4.63 (1H, s), 4.51 (1H, d, J = 11.0 Hz), 2.92-2.82 (4H, m), 2.05-1.97 (2H, m), 1.69 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.74min, m/z [M-H]- 491,493
193		1H NMR (CD3OD) δ: 8.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 497,499

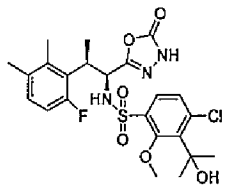
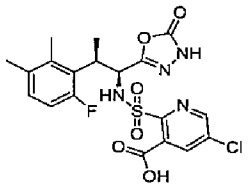
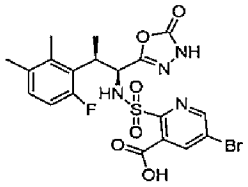
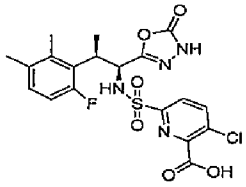
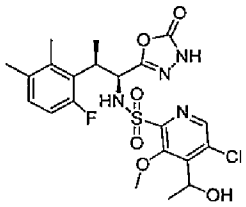
実施例	構造式	物性値
194		1H NMR (CD3OD) δ: 8.01-8.15 (m, 1H), 7.46-7.69 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 6.66-6.76 (m, 1H), 4.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.47-3.61 (m, 1H), 2.72-2.88 (m, 2H), 2.07-2.25 (m, 6H), 1.76-1.94 (m, 4H), 1.39-1.52 (m, 6H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 488
195		1H NMR (CD3OD) δ: 7.96 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dt, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.77-6.83 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 1H), 4.67 (dd, J=11.2, 3.1 Hz, 1H), 4.29-4.38 (m, 1H), 4.21-4.28 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 6H), 2.02-2.11 (m, 2H), 1.58 (d, J=11.0 Hz, 3H), 1.39-1.49 (m, 3H); LC/MS RT 1.60min, m/z [M-H]- 490
196		1H NMR (CD3OD) δ: 8.25 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.56min, m/z [M-H]- 523
197		1H NMR (CD3OD) δ: 8.02 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.49-3.62 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.52min, m/z [M-H]- 505
198		1H NMR (CD3OD) δ: 8.41 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 6.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.52-3.64 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (s, 6H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 539,541

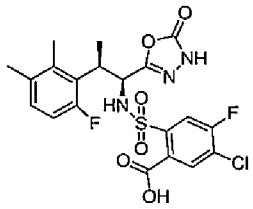
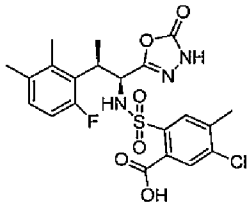
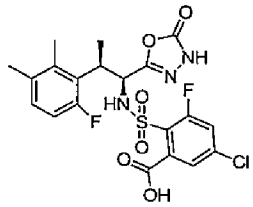
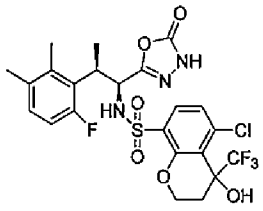
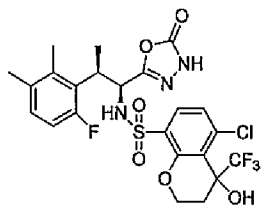
実施例	構造式	物性値
199		1H NMR (CD3OD) δ: 8.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 1H), 6.66-6.75 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 1.40 (d, J=6.2 Hz, 3H); LC/MS RT 1.63min, m/z [M-H]- 553
200A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.26 (td, J=10.8, 2.6 Hz, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]- 527,529
200B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 4.32 (td, J=10.7, 2.7 Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 527,529
201		1H NMR (CD3OD) δ: 7.90 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 5.67 (dd, J=6.8, 5.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 2.75-2.95 (m, 4H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.57 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.44 (dd, J=6.6, 1.5 Hz, 3H); LC/MS RT 1.74min, m/z [M-H]- 510,512
202		1H NMR (CD3OD) δ: 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 6.93-6.98 (m 1H), 5.19-5.29 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 2.70-3.01 (m, 4H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.38-1.52 (m, 6H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 477,479

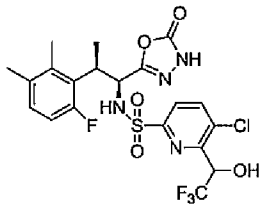
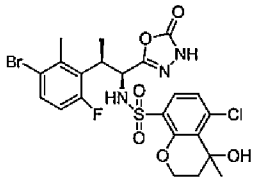
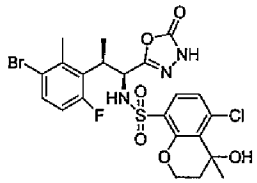
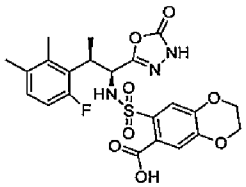
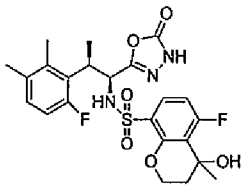
実施例	構造式	物性値
203		1H NMR (CD3OD) δ: 7.64-7.72 (m, 1H), 7.27 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 5.34-5.48 (m, 1H), 4.38 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.76 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.57-1.65 (m, 3H), 1.37 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.68, 1.74min, m/z [M-H]- 494,496
204		1H NMR (CD3OD) δ: 7.69 (dd, J=8.4, 7.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.5, 5.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=11.7, 8.5 Hz, 1H), 5.30-5.52 (m, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.01 (d, J=1.5 Hz, 3H), 3.61-3.74 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.57-1.64 (m, 3H), 1.41-1.48 (m, 3H); LC/MS RT 1.70, 1.75min, m/z [M-H]- 512,514
205		1H NMR (CD3OD) δ: 8.09-8.21 (m, 1H), 7.74-7.92 (m, 2H), 7.68-7.73 (m, 1H), 7.39-7.64 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 1H), 5.30-5.55 (m, 1H), 4.16-4.35 (m, 1H), 4.03 (d, J=2.6 Hz, 3H), 3.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.55-1.67 (m, 3H), 1.27-1.41 (m, 3H); LC/MS RT 1.72 1.77min, m/z [M-H]- 534,536
206A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 5.40-5.48 (m, 1H), 4.72 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J=6.1 Hz, 3H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H); LC/MS RT 1.78min, m/z [M-H]- 526,528

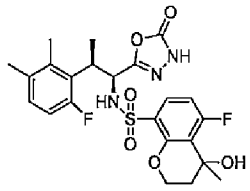
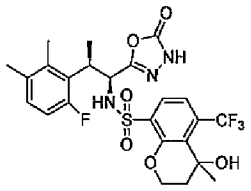
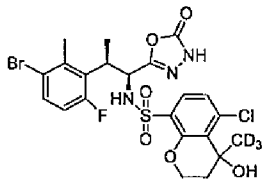
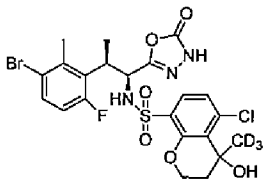
実施例	構造式	物性値
207A		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.78 (1H, br s), 7.67 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.3, 5.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 11.5, 8.3 Hz), 5.41 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.89 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.49-4.44 (1H, m), 4.32-4.25 (1H, m), 3.46 (1H, br s), 3.25 (1H, s), 2.36-2.29 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.10-2.05 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.55-1.53 (3H, m); LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]- 524,526
207B		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.41 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.2, 5.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 11.5, 8.2 Hz), 5.40 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.85 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.45-4.44 (1H, m), 4.33-4.30 (1H, m), 3.48 (1H, s), 3.40 (1H, s), 2.32-2.30 (1H, m), 2.19-2.16 (6H, m), 2.14-2.12 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.57-1.55 (3H, m); LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 524,526
208A		1H NMR (cd3od) δ: 7.75 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 6.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 5.49 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.74 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.66 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.70min, m/z [M-H]- 512,514
208B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 6.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 5.38 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.74 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.44 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 512,514

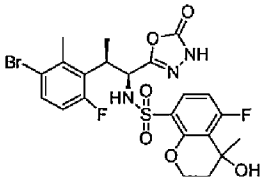
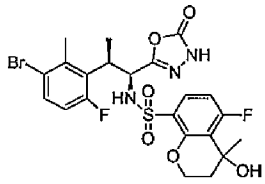
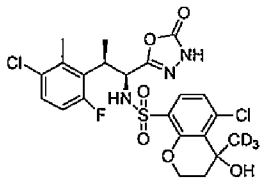
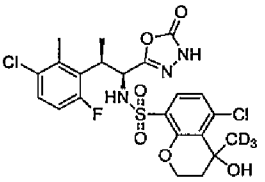
実施例	構造式	物性値
209A		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.15 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.6, 5.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 10.8, 9.0 Hz), 5.52 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.87 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.47-4.44 (1H, m), 4.28-4.25 (1H, m), 3.48 (1H, s), 3.29 (1H, s), 2.37 (3H, s), 2.32-2.28 (1H, m), 2.09-2.06 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.54 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]- 544,546
209B		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.68 (1H, br s), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.8, 4.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 10.8, 8.8 Hz), 5.47-5.42 (1H, m), 4.81 (1H, t, J = 10.9 Hz), 4.45-4.42 (1H, m), 4.32 (1H, t, J = 10.9 Hz), 3.53 (1H, br s), 3.40 (1H, br s), 2.35 (3H, s), 2.33-2.27 (1H, m), 2.15-2.10 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.59-1.58 (3H, m).; LC/MS RT 1.74min, m/z [M-H]- 544,546
210		LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 482,484
211A		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.04 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.03 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.92 (1H, dd, J = 8.3, 5.9 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 11.5, 8.3 Hz), 5.58 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.2 Hz), 4.48-4.43 (2H, m), 3.60 (1H, s), 3.25 (1H, s), 2.40-2.33 (1H, m), 2.24-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 544

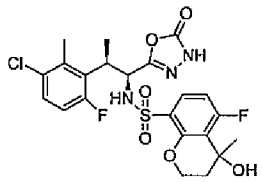
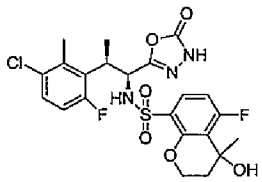
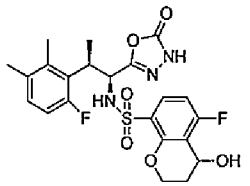
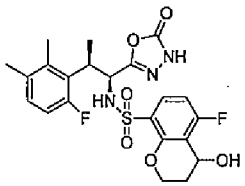
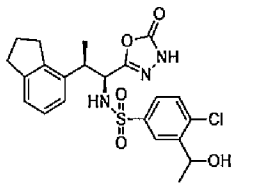
実施例	構造式	物性値
212		1H NMR (CD3OD) δ: 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.94-7.06 (m, 1H), 6.67-6.76 (m, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67-3.77 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.84min, m/z [M-H]- 526,528
213		LC/MS RT 1.47min, m/z [M-H]- 483,485
214		LC/MS RT 1.49min, m/z [M-H]- 527,529
215		LC/MS RT 1.49min, m/z [M-H]- 483,485
216		1H NMR (CD3OD) δ: 8.19 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.1, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 5.35-5.44 (m, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 3H), 3.66-3.77 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.56-1.63 (m, 3H), 1.51 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.62min, m/z [M-H]- 513,515

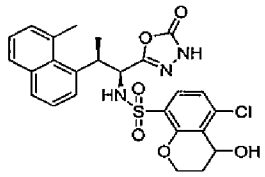
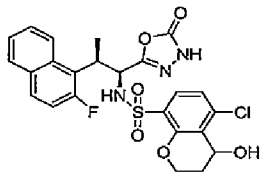
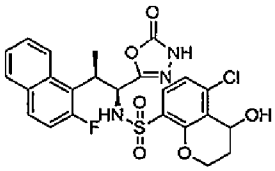
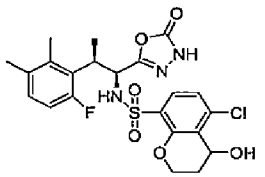
実施例	構造式	物性値
217		LC/MS RT 1.73min, m/z [M-H]⁻ 500,502
218		LC/MS RT 1.74min, m/z [M-H]⁻ 496,498
219		LC/MS RT 1.59min, m/z [M-H]⁻ 500,502
220A		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.07 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.3, 5.7 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 11.7, 8.3 Hz), 5.49 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.1 Hz), 4.74 (1H, s), 4.61-4.51 (1H, m), 4.39 (1H, t, J = 12.5 Hz), 3.49 (1H, s), 2.57-2.53 (1H, m), 2.36-2.34 (1H, m), 2.20-2.17 (6H, m), 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.74min, m/z [M-H]⁻ 578,580
220B		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.26 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96-6.93 (1H, m), 6.73-6.68 (1H, m), 5.40 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.6 Hz), 4.53-4.46 (3H, m), 3.41 (1H, s), 2.61-2.57 (1H, m), 2.37-2.34 (1H, m), 2.19-2.16 (6H, m), 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.80min, m/z [M-H]⁻ 578,580

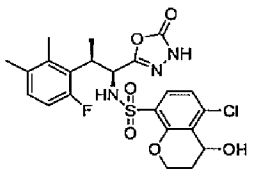
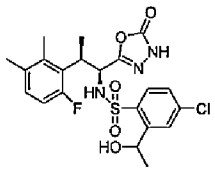
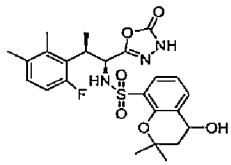
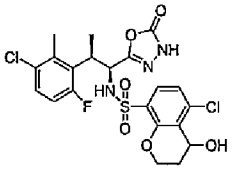
実施例	構造式	物性値
221		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.51-8.51 (1H, m), 8.28-8.27 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.71-6.64 (1H, m), 6.05 (1H, br s), 5.60-5.55 (1H, m), 5.03-4.98 (1H, m), 3.54 (1H, s), 2.17 (6H, d, J = 3.7 Hz), 1.49 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 537,539
222A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.0, 5.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=11.2, 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.39-4.47 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.52 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.70min, m/z [M-H]- 588,590
222B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=11.2, 8.9 Hz, 1H), 4.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.39-4.47 (m, 1H), 4.33 (td, J=10.8, 2.6 Hz, 1H), 3.65-3.77 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.31 (m, 1H), 2.05-2.12 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 588,590
223		LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 506
224A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.70 (dd, J=8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.6, 5.9 Hz, 1H), 6.61-6.82 (m, 2H), 4.70 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.29-4.49 (m, 2H), 3.60-3.79 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.04-2.12 (m, 2H), 1.67 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.6min, m/z [M-H]- 508

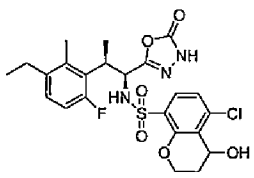
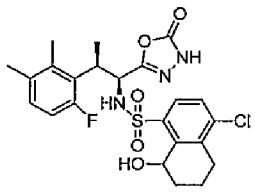
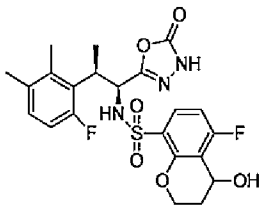
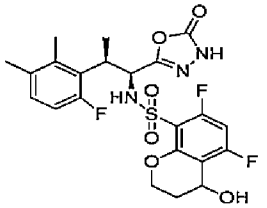
実施例	構造式	物性値
224B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.70 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.68-6.75 (m, 2H), 4.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.63-3.71 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.03-2.12 (m, 2H), 1.66 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 508
225A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.79 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 3.61-3.76 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.01-2.11 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 558
226A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.61 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 5.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=11.4, 8.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.35-4.46 (m, 1H), 4.26 (td, J=10.9, 2.7 Hz, 1H), 3.66-3.75 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.70min, m/z [M-H]- 591,593
226B		LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 591,593

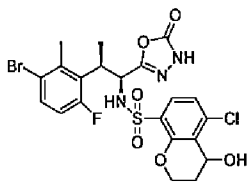
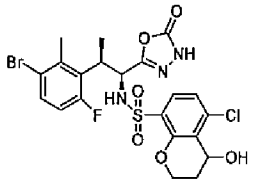
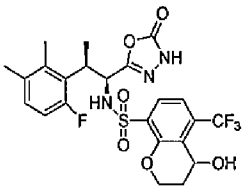
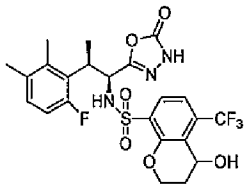
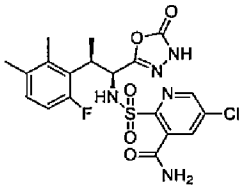
実施例	構造式	物性値
227A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.70 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=11.0, 9.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.0, 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.67 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]⁻ 572,574
227B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.71 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=9.0, 5.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=11.4, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=10.6, 8.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.65-3.72 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.66 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]⁻ 572,574
228A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=11.0, 8.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.41-4.47 (m, 1H), 4.26 (td, J=10.9, 2.4 Hz, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.52 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]⁻ 547,549
228B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.0, 4.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=11.2, 9.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.29-4.36 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.22-2.29 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.74min, m/z [M-H]⁻ 547,549

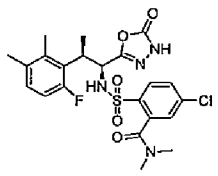
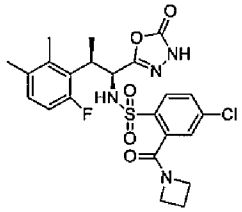
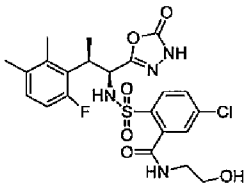
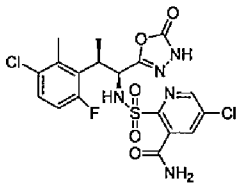
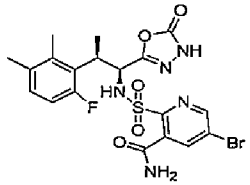
実施例	構造式	物性値
229A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.70 (dd, J=8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=11.2, 9.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=10.8, 9.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.31-4.42 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05-2.11 (m, 2H), 1.67 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]- 528,530
229B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.71 (dd, J=8.9, 5.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.9, 5.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=11.4, 8.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=10.6, 8.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.04-2.16 (m, 2H), 1.66 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.69min, m/z [M-H]- 528,530
230A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73 (dd, J=8.8, 6.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.66-6.77 (m, 2H), 4.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.84-4.90 (m, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 4.35 (ddd, J=13.1, 10.9, 2.4 Hz, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.95-2.12 (m, 2H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.57min, m/z [M-H]- 494
230B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.77 (dd, J=8.8, 6.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.68-6.78 (m, 2H), 4.85-4.93 (m, 1H), 4.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.51-4.60 (m, 1H), 4.33 (td, J=11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.96-2.09 (m, 2H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 494
231		1H NMR (CD3OD) δ: 8.04-8.10 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 6.94-7.09 (m, 3H), 5.17 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=10.6, 5.1 Hz, 1H), 3.24-3.33 (m, 1H), 2.77-2.91 (m, 4H), 1.90-2.07 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 6H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 476,478

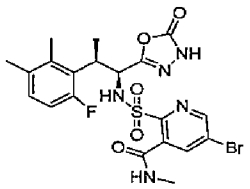
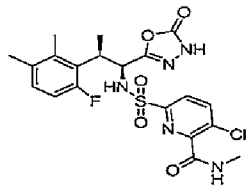
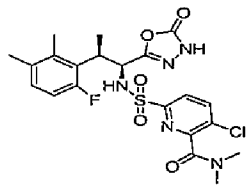
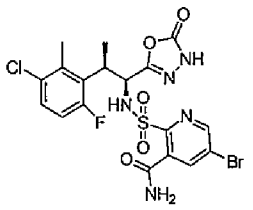
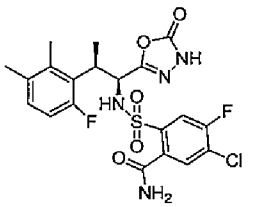
実施例	構造式	物性値
232		1H NMR (CD3OD) δ: 7.59-7.69 (m, 3H), 7.46 (dd, J=7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.85-4.90 (m, 1H), 4.63-4.72 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 1H), 4.39 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.68 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 528,530
233		1H NMR (CD3OD) δ: 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75-7.93 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.05 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.91-4.93 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 2H), 4.28-4.45 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 1H), 1.98-2.13 (m, 2H), 1.64 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.63, 1.68min, m/z [M-H]- 532,534
234A		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72-7.68 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.18-7.12 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.57 (1H, d, J = 10.6 Hz), 5.05-5.00 (1H, m), 4.93 (1H, s), 4.51-4.48 (1H, m), 4.40-4.33 (1H, m), 4.00 (1H, s), 2.47 (1H, s), 2.16-2.07 (2H, m), 1.69-1.68 (3H, m).; LC/MS RT 1.63min, m/z [M-H]- 532,534
235A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.1, 5.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.86-4.93 (m, 1H), 4.71 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.29-4.39 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.01-2.06 (m, 2H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 510,512

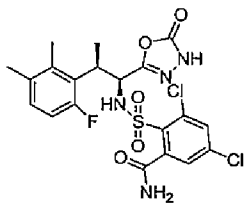
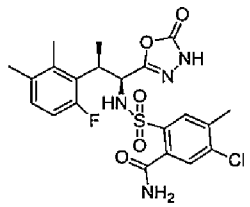
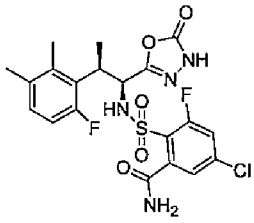
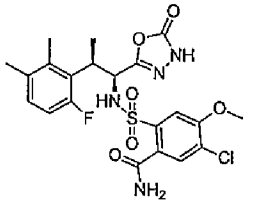
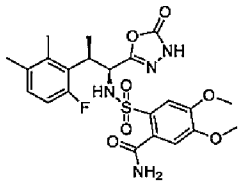
実施例	構造式	物性値
235B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.75 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 1H), 3.58-3.75 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95-2.14 (m, 2H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 510,512
236		1H NMR (CD3OD) δ: 7.71-7.88 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 1H), 6.93-7.04 (m, 1H), 6.65-6.77 (m, 1H), 5.53-5.80 (m, 1H), 4.72-4.89 (m, 1H), 3.54-3.66 (m, 1H), 2.20 (d, J=2.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.42-1.47 (m, 3H); LC/MS RT 1.70, 1.75min, m/z [M-H]- 482,484
237A		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.72-7.69 (1H, m), 7.61-7.59 (1H, m), 7.45 (1H, s), 6.99-6.90 (2H, m), 6.70-6.65 (1H, m), 5.34-5.32 (1H, m), 4.89-4.81 (2H, m), 3.49 (1H, br s), 2.35 (1H, s), 2.25 (1H, dd, J = 14.4, 6.0 Hz), 2.19 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.97 (1H, dd, J = 14.4, 7.3 Hz), 1.55-1.54 (6H, m), 1.48 (3H, s).; LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]- 504,506
238A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 6.86 (dd, J=11.1, 8.9 Hz, 1H), 4.70 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 4.53-4.61 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.51 (d, J=7.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 530,532

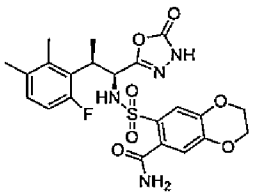
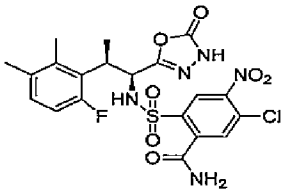
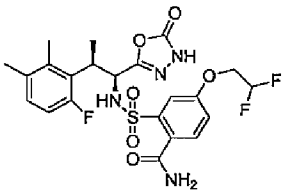
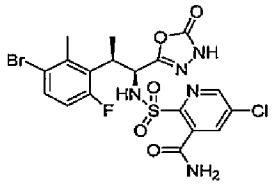
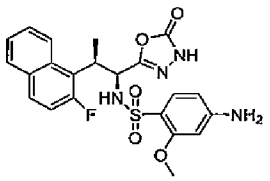
実施例	構造式	物性値
239A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 4.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.27-4.43 (m, 1H), 3.59-3.77 (m, 1H), 2.47-2.68 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.03-2.13 (m, 2H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.05 (t, J=7.5 Hz, 3H); LC/MS RT 1.7min, m/z [M-H]- 524,526
240		1H NMR (CD3OD) δ: 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.3, 6.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 5.60 (t, J=3.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.52-2.65 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.66-1.77 (m, 1H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.89min, m/z [M-H]- 508,510
241		1H NMR (CD3OD) δ: 7.69-7.88 (m, 1H), 6.93-7.11 (m, 1H), 6.66-6.84 (m, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 4.64-4.80 (m, 1H), 4.48-4.64 (m, 1H), 4.22-4.43 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.93-2.09 (2H, m), 1.44-1.52 (m, 3H); LC/MS RT 1.57, 1.61min, m/z [M-H]- 494
242		1H NMR (CD3OD) δ: 6.94-7.02 (m, 1H), 6.67-6.78 (m, 1H), 6.53-6.65 (m, 1H), 4.79-4.87 (m, 1H), 4.48-4.71 (m, 2H), 4.25-4.42 (m, 1H), 3.57-3.82 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95-2.11 (m, 2H), 1.50 (d, J=6.2 Hz, 3H); LC/MS RT 1.59, 1.62min, m/z [M-H]- 512

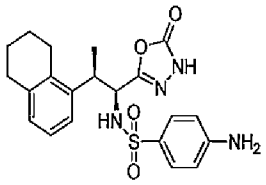
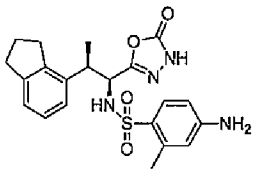
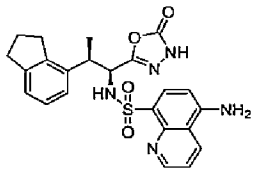
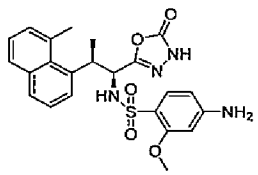
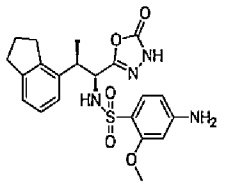
実施例	構造式	物性値
243A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=11.0, 8.8 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.03-2.19 (m, 2H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 574,576
243B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.70 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.8, 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=11.2, 8.8 Hz, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.75 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.95-2.13 (m, 2H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 574,576
244A		1H NMR (CD3OD) δ: 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.74 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.59-4.68 (m, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00-2.13 (m, 2H), 1.51 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.7min, m/z [M-H]- 544
244B		1H NMR (CD3OD) δ: 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 5.04-5.07 (m, 1H), 4.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.46-4.65 (m, 2H), 3.63-3.77 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.95-2.14 (m, 2H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 544
245		1H NMR (CD3OD) δ: 8.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 6.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.47min, m/z [M-H]- 482,484

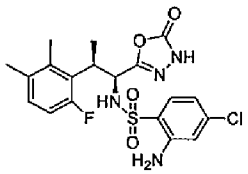
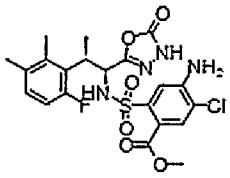
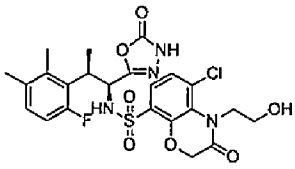
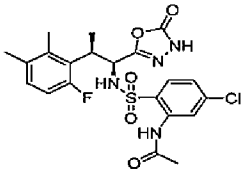
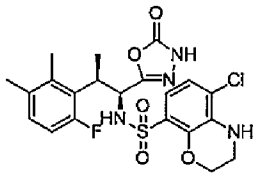
実施例	構造式	物性値
246		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73-7.97 (m, 1H), 7.51-7.68 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.99 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.8, 8.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.54-3.66 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.44-1.54 (m, 3H); LC/MS RT 1.79min, m/z [M-H]- 509,511
247		1H NMR (CD3OD) δ: 7.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H), 4.74-4.85 (m, 1H), 3.93-4.32 (m, 4H), 3.53-3.67 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.43 (d, J=7.3 Hz, 3H); LC/MS RT 1.81min, m/z [M-H]- 521,523
248		1H NMR (CD3OD) δ: 7.52-7.89 (m, 3H), 6.94-7.03 (m, 1H), 6.66-6.78 (m, 1H), 4.79 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.43-3.88 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.49 (d, J=7.7 Hz, 3H), ; LC/MS RT 1.61, 1.66min, m/z [M-H]- 525,527
249		1H NMR (CD3OD) δ: 8.51 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=11.2, 8.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.61-3.74 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.51min, m/z [M-H]- 502,504
250		1H NMR (CD3OD) δ: 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.92 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.56-3.83 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.49min, m/z [M-H]- 526,528

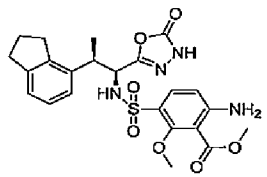
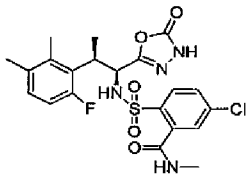
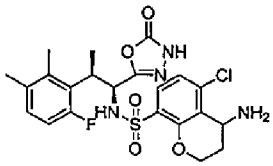
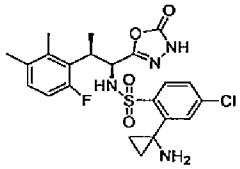
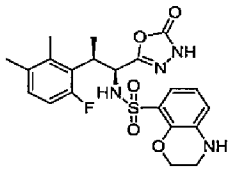
実施例	構造式	物性値
251		1H NMR (CD3OD) δ: 8.60 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.88-4.93 (m, 1H), 3.55-3.75 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.56min, m/z [M-H]- 542,544
252		1H NMR (CD3OD) δ: 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 1H), 6.66-6.79 (m, 1H), 4.83-4.90 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.57min, m/z [M-H]- 496,498
253		1H NMR (CD3OD) δ: 8.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.96-7.18 (m, 1H), 6.73 (dd, J=11.7, 8.8 Hz, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.56min, m/z [M-H]- 510,512
254		1H NMR (CD3OD) δ: 8.61 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=9.0, 4.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=11.2, 9.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.61-3.76 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.53min, m/z [M-H]- 546,548
255		1H NMR (CD3OD) δ: 7.76-7.80 (m, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.51-3.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 499,501

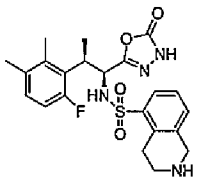
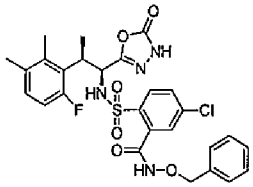
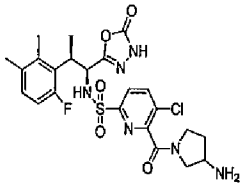
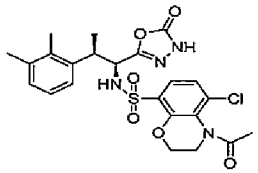
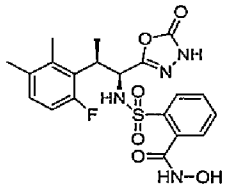
実施例	構造式	物性値
256		1H NMR (CD3OD) δ: 7.66 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=11.5, 8.3 Hz, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 3.67-3.79 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.55min, m/z [M-H]- 515,517
257		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.1, 5.9 Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 3.52-3.65 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.7min, m/z [M-H]- 495,497
258		1H NMR (CD3OD) δ: 7.43 (dd, J=10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.60-3.75 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.55min, m/z [M-H]- 499,501
259		1H NMR (CD3OD) δ: 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.9, 8.3 Hz, 1H), 4.80-4.85 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.46-1.50 (m, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 511,513
260		1H NMR (CD3OD) δ: 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.5, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.55min, m/z [M-H]- 507

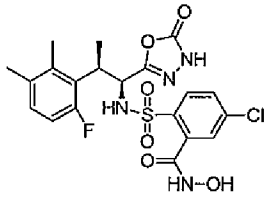
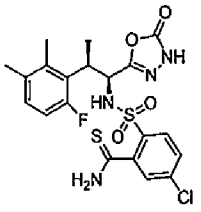
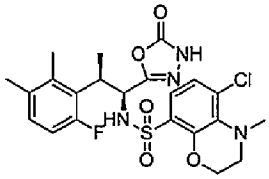
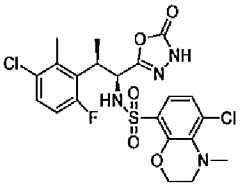
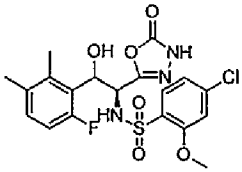
実施例	構造式	物性値
261		1H NMR (CD3OD) δ: 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=12.1, 8.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.29-4.32 (m, 4H), 3.44-3.60 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 505
262		1H NMR (CD3OD) δ: 8.36 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.98 (dd, J=8.3, 5.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=11.9, 8.3 Hz, 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 526,528
263		1H NMR (CD3OD) δ: 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 6.20 (tt, J=55.0, 3.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.31 (tdd, J=13.6, 3.7, 2.6 Hz, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 527
264		1H NMR (CD3OD) δ: 8.51 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.8, 5.5 Hz, 1H), 6.77-6.91 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.50 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.54min, m/z [M-H]- 546,548
265		1H NMR (CD3OD) δ: 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.54 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.20 (dd, J=11.7, 9.2 Hz, 1H), 6.11-6.24 (m, 2H), 4.73 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.12-4.30 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.62 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.56min, m/z [M-H]- 471

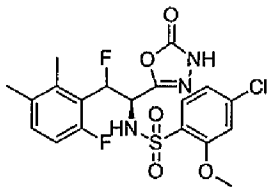
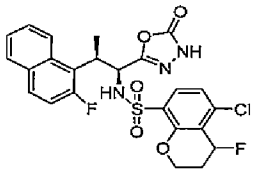
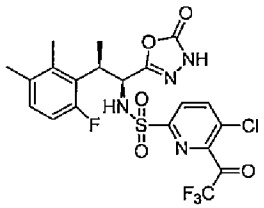
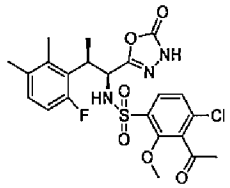
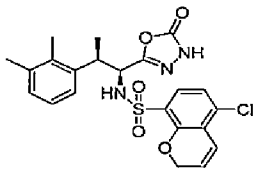
実施例	構造式	物性値
266		1H NMR (CD3OD) δ: 7.37-7.45 (m, 2H), 6.94-7.08 (m, 2H), 6.85 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.51-6.62 (m, 2H), 4.24 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.36-3.48 (m, 1H), 2.59-2.75 (m, 4H), 1.59-1.85 (m, 4H), 1.29-1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]- 427
267		1H NMR (CD3OD) δ: 7.52 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.87-6.96 (m, 1H), 6.35-6.48 (m, 2H), 4.17 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.20-3.35 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.85-2.09 (m, 2H), 1.38 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.58min, m/z [M-H]- 427
268		1H NMR (CD3OD) δ: 8.82-8.91 (m, 1H), 8.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 6.83-7.06 (m, 3H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 4H), 1.81-2.10 (m, 2H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.57min, m/z [M-H]- 464
269		1H NMR (CD3OD) δ: 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.12-6.16 (m, 2H), 4.59-4.66 (m, 1H), 4.26 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.66 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.58min, m/z [M-H]- 467
270		1H NMR (CD3OD) 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 6.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.21 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.73-2.91 (m, 4H), 1.89-2.04 (m, 2H), 1.43 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.55min, m/z [M-H]- 443

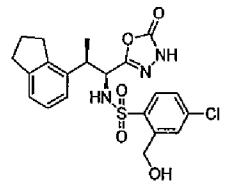
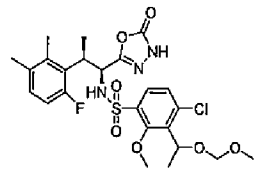
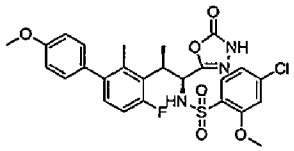
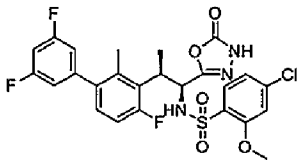
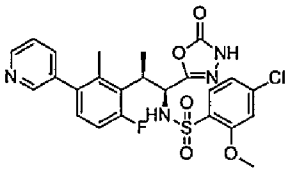
実施例	構造式	物性値
271		LC/MS RT 1.75min, m/z [M-H]· 453,455
272		LC/MS RT 1.8min, m/z [M-H]· 511,513
273		1H NMR (CD3OD) δ: 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98-6.95 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J = 11.9, 8.2 Hz), 4.79-4.66 (3H, m), 4.41-4.34 (1H, m), 4.24-4.18 (1H, m), 3.75-3.62 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 6.6 Hz); LC/MS RT 1.61min, m/z [M-H]· 553,555
274		1H NMR (CD3OD) δ: 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 6.71-6.81 (m, 2H), 6.55-6.60 (m, 1H), 4.66 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.50-3.66 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.92min, m/z [M-H]· 495,497
275		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.63 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.94-6.88 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 11.5, 8.6 Hz), 5.38 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.8 Hz), 4.41-4.40 (4H, m), 3.53-3.52 (2H, m), 2.18-2.17 (6H, m), 1.57-1.54 (3H, m).; LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]· 495,497

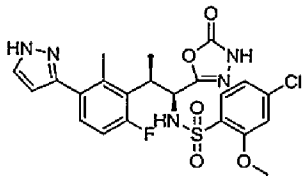
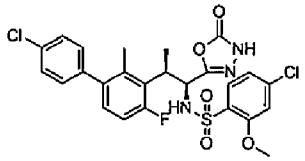
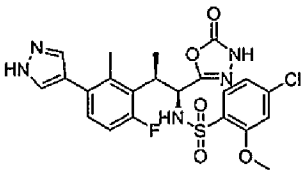
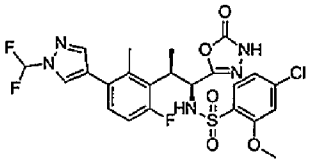
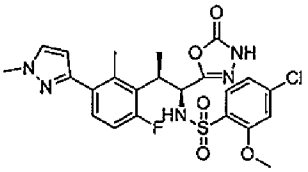
実施例	構造式	物性値
276		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.07 (1H, br s), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07-7.06 (2H, m), 6.95-6.93 (1H, m), 6.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.68 (2H, s), 5.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.37 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.95 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.28-3.21 (1H, m), 2.88-2.83 (4H, m), 2.04-1.99 (2H, m), 1.49 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.67min, m/z [M-H]- 501
277		1H NMR (CD3OD) δ: 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 6.67-6.77 (m, 1H), 4.76-4.82 (m, 1H), 3.57-3.76 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.74min, m/z [M-H]- 495,497
278		LC/MS RT 1.34min, m/z [M-H]- 509,511
279		LC/MS RT 1.4min, m/z [M-H]- 493,495
280		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.12 (1H, br s), 7.15-7.13 (1H, m), 6.93-6.90 (1H, m), 6.75-6.64 (3H, m), 5.51 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.87 (1H, t, J = 10.6 Hz), 4.37-4.35 (2H, m), 3.93 (1H, br s), 3.43-3.40 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.54 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.6min, m/z [M-H]- 461

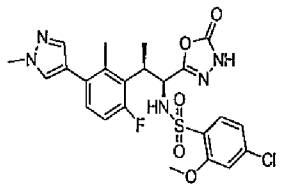
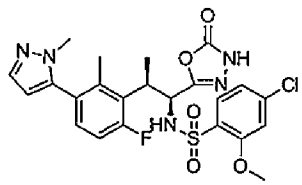
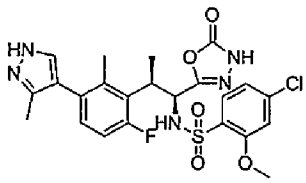
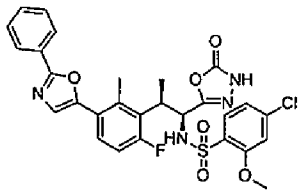
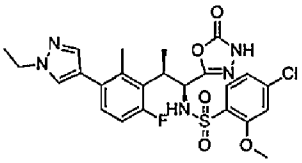
実施例	構造式	物性値
281		1H NMR (CD3OD) δ: 7.90 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 6.97 (t, J=1.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.0 Hz, 1H), 4.70 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 4.28-4.52 (m, 2H), 3.38-3.83 (m, 5H), 2.17 (s, 5H), 1.49 (d, J=1.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.29min, m/z [M-H]- 459
282		LC/MS RT 1.94min, m/z [M-H]- 587,589
283		1H NMR (CD3OD) δ: 7.94-7.99 (m, 1H), 7.84-7.91 (m, 1H), 6.81-6.93 (m, 1H), 6.61 (dd, J=11.5, 8.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.37-3.89 (m, 5H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.36-1.53 (m, 4H); LC/MS RT 1.25min, m/z [M-H]- 551,553
284		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02-6.97 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.42 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.56 (1H, t, J = 10.8 Hz), 4.47-4.36 (3H, m), 3.55-3.44 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.88min, m/z [M-H]- 519,521
285		1H NMR (CD3OD) δ: 7.84-7.95 (m, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H), 6.97 (dd, J=8.4, 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.50-3.63 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.48min, m/z [[M-H]- 463

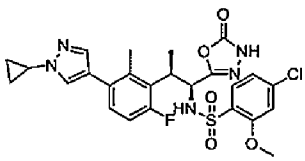
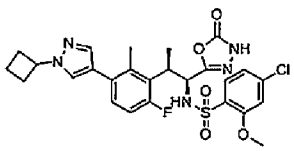
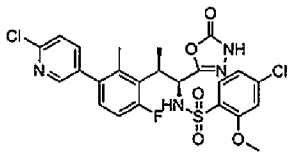
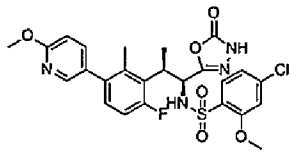
実施例	構造式	物性値
286		1H NMR (CD3OD) δ: 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.2, 5.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=11.9, 8.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H) ; LC/MS RT 1.59min, m/z [M-H]- 497,499
287		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.70 (1H, s), 8.51-8.48 (1H, m), 7.87-7.84 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.71-6.65 (2H, m), 4.87 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.53-3.48 (1H, m), 2.18-2.17 (6H, m), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.72min, m/z [M-H]- 497,499
288		LC/MS RT 1.76min, m/z [M-H]- 509,511
289		LC/MS RT 1.8min, m/z [M-H]- 529,531
290		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.16-7.15 (1H, m), 7.06-7.01 (2H, m), 6.71 (1H, dd, J = 10.6, 8.4 Hz), 5.38 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.68 (1H, d, J = 9.5 Hz), 3.96 (3H, s), 3.33 (1H, s), 2.25 (3H, s), 2.16 (3H, s); LC/MS RT 1.53min, m/z [M-H]- 470,472

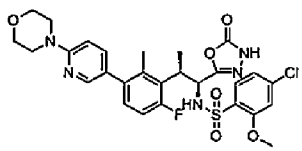
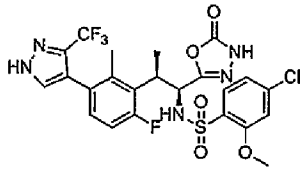
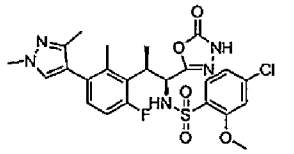
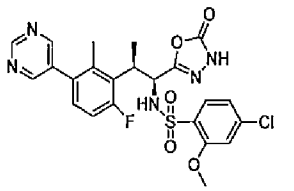
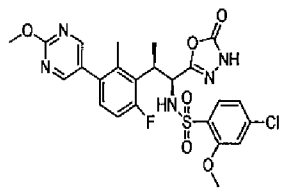
実施例	構造式	物性値
291		LC/MS RT 1.75, 1.76min, m/z [M-H]⁻ 472,474
292		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, s), 7.86-7.84 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72-7.70 (1H, m), 7.55 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.17-7.12 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.79-5.67 (1H, m), 5.62 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.94 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.60-4.56 (1H, m), 4.23-4.20 (1H, m), 3.99 (1H, s), 3.67-3.51 (1H, m), 2.38-2.35 (1H, m), 1.69 (3H, d, J = 5.9 Hz).; LC/MS RT 1.8min, m/z [M-H]⁻ 534,536
293		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.56-8.54 (1H, m), 8.37-8.35 (1H, m), 8.10 (1H, s), 6.97-6.90 (1H, m), 6.71-6.64 (1H, m), 5.82 (1H, br s), 5.03-4.97 (1H, m), 3.54-3.52 (1H, m), 2.19-2.17 (6H, m), 1.53-1.44 (3H, m).; LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]⁻ 535,537
294		LC/MS RT 1.83min, m/z [M-H]⁻ 510,512
295		1H NMR (CD3OD) δ: 7.48 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.91-7.03 (m, 4H), 6.70 (dt, J=10.3, 2.0 Hz, 1H), 6.01 (dt, J=10.3, 3.7 Hz, 1H), 4.98-5.04 (m, 2H), 4.33 (d, J=10.6 Hz, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.6 Hz, 3H); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]⁻ 474,476

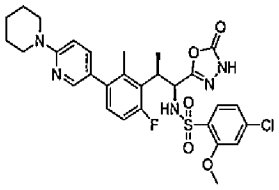
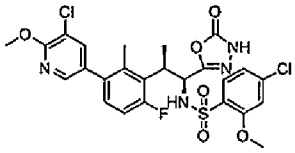
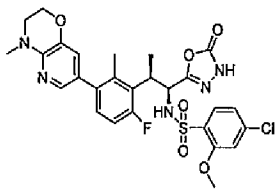
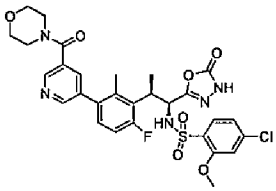
実施例	構造式	物性値
296		LC/MS RT 1.73min, m/z [M-H]- 462,464
297		1H NMR (CD3OD) δ: 7.69-7.80 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 1H), 6.69-6.82 (m, 1H), 5.38-5.49 (m, 1H), 4.77 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.48 (d, J=7.1 Hz, 3H); LC/MS RT 1.92min, m/z [M-H]- 556,558
298		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.06-6.88 (7H, m), 6.82 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 5.40 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.96 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.42 (1H, br s), 2.16 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.93min, m/z [M-H]- 560,562
299		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.89 (1H, br s), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04-6.98 (2H, m), 6.93 (1H, s), 6.88-6.75 (2H, m), 6.68-6.66 (2H, m), 5.44 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.85 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.96 (3H, s), 3.41 (1H, br s), 2.16 (3H, s), 1.59-1.57 (3H, m).; LC/MS RT 1.96min, m/z [M-H]- 566,568
300		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.57-8.55 (1H, m), 8.45-8.43 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 7.44-7.41 (1H, m), 7.05-7.00 (2H, m), 6.94-6.88 (2H, m), 5.60-5.57 (1H, m), 4.82 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.96 (3H, s), 3.92 (1H, s), 3.46 (1H, s), 2.15 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 6.6 Hz).; LC/MS RT 1.4min, m/z [M-H]- 531,533

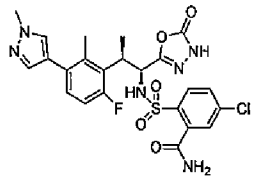
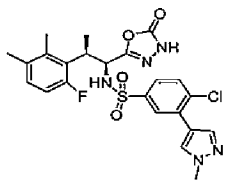
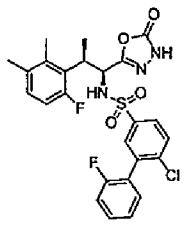
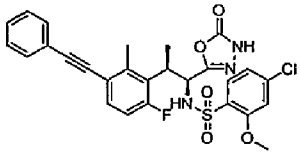
実施例	構造式	物性値
301		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (1H, s), 7.19-7.16 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.92 (1H, s), 6.87-6.82 (1H, m), 6.28 (1H, s), 5.85 (1H, br s), 4.84 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.90 (3H, s), 3.45 (1H, br s), 2.24 (3H, s), 1.56 (3H, d, J = 6.6 Hz); LC/MS RT 1.56min, m/z [M-H]- 520,522
302		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.91 (1H, br s), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.07-6.97 (4H, m), 6.86-6.81 (1H, m), 6.84 (1H, t, J = 9.9 Hz), 5.44 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.96 (3H, s), 3.41 (1H, br s), 2.14 (3H, s), 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 2.05min, m/z [M-H]- 564,566
303		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52-7.51 (2H, m), 7.09-6.99 (4H, m), 6.93-6.93 (1H, m), 6.85-6.80 (1H, m), 5.49-5.46 (1H, m), 4.88-4.83 (1H, m), 3.96 (3H, s), 3.43 (1H, br s), 2.27 (3H, s), 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.54min, m/z [M-H]- 520,522
304		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.06 (1H, br s), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.57-7.54 (1H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 6.93-6.92 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J = 11.0, 8.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.96 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 2.27 (3H, s), 1.58 (3H, d, J = 9.5 Hz).; LC/MS RT 1.75min, m/z [M-H]- 570,572
305		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.81 (1H, br s), 7.80 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, s), 7.23-7.20 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 6.82 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.19 (1H, s), 5.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.95 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.45 (1H, br s), 2.30 (3H, s), 1.56 (3H, d, J = 6.6 Hz).; LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]- 534,536

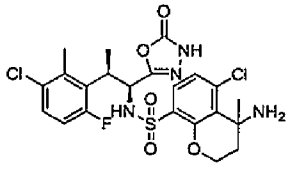
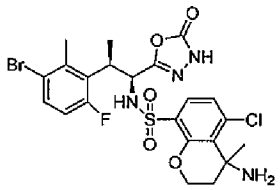
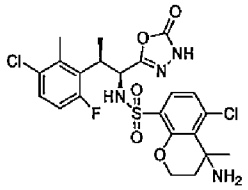
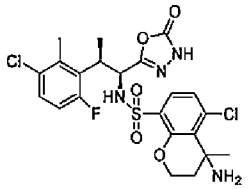
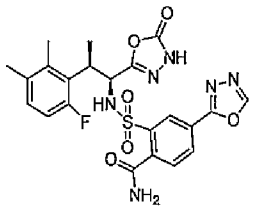
実施例	構造式	物性値
306		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.48 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.06-6.99 (2H, m), 6.92-6.92 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 5.56 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.84 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.44 (1H, s), 2.27 (3H, s), 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.62min, m/z [M-H]- 534,536
307		LC/MS RT 1.65min, m/z [M-H]- 534,536
308		LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 534,536
309		LC/MS RT 1.94min, m/z [M-H]- 597,599
310		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.50 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.5, 5.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 11.2, 8.5 Hz), 5.56 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.85 (1H, t, J = 10.8 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 2.28 (3H, s), 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz).; LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]- 548,550

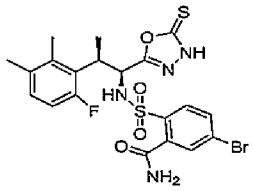
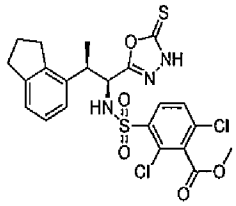
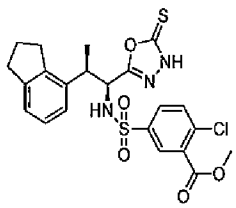
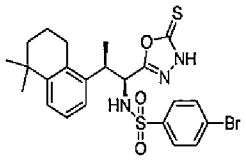
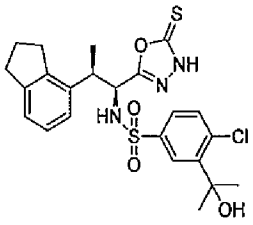
実施例	構造式	物性値
311		LC/MS RT 1.71min, m/z [M-H]- 560,562
312		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.06-6.99 (2H, m), 6.92 (1H, s), 6.82-6.77 (1H, m), 5.53 (1H, d, J = 10.7 Hz), 4.85 (1H, t, J = 10.7 Hz), 4.75 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.94 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 2.55-2.46 (4H, m), 2.28 (3H, s), 1.89-1.82 (2H, m), 1.56 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.8min, m/z [M-H]- 574,576
313		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47-7.44 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.05-7.02 (1H, m), 7.01-6.99 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.92-6.87 (1H, m), 5.43 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.86 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.96 (3H, s), 3.42 (1H, br s), 2.16 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 565,567
314		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.94 (1H, br s), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39-7.36 (1H, m), 7.01-6.97 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.60 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.84 (1H, t, J = 10.4 Hz), 3.94 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 2.16 (3H, s), 1.58 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.82min, m/z [M-H]- 561,563

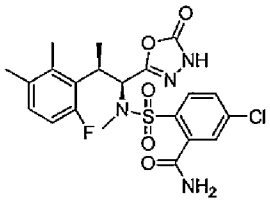
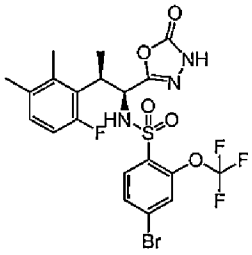
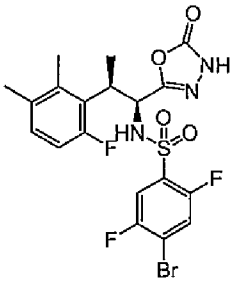
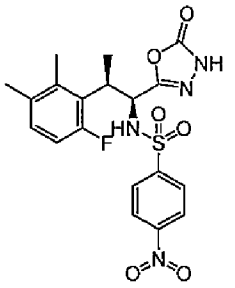
実施例	構造式	物性値
315		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.00-6.95 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 11.2, 8.7 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.61 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.84 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.93 (3H, s), 3.84-3.80 (4H, m), 3.51-3.44 (5H, m), 2.17 (3H, s), 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.48min, m/z [M-H]⁻ 616,618
316		1H NMR (CD3OD) δ: 8.53 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.12-7.09 (1H, m), 7.05-6.98 (2H, m), 6.88-6.83 (1H, m), 4.70-4.60 (2H, m), 3.94 (3H, s), 2.08 (3H, s), 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.68min, m/z [M-H]⁻ 588,590
317		1H NMR (CD3OD) δ: 8.27 (1H, br s), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 4.68 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.94 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.67-3.62 (1H, m), 2.13 (3H, s), 1.88 (3H, s), 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.63min, m/z [M-H]⁻ 548,550
318		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.20 (1H, s), 8.60 (2H, s), 8.02 (1H, br s), 7.82 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.05-7.03 (2H, m), 6.97-6.92 (2H, m), 5.53 (1H, d, J = 11.1 Hz), 4.87 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.96 (3H, s), 3.45 (1H, br s), 2.20 (3H, s), 1.61 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.55min, m/z [M-H]⁻ 532,534
319		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.34 (2H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03-6.88 (4H, m), 5.57 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.85 (1H, t, J = 10.6 Hz), 4.04 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.44 (1H, br s), 2.18 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.66min, m/z [M-H]⁻ 562,564

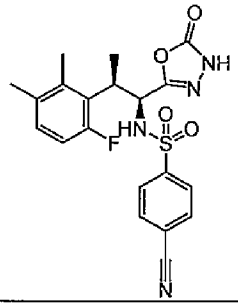
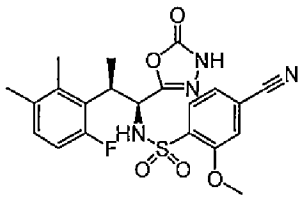
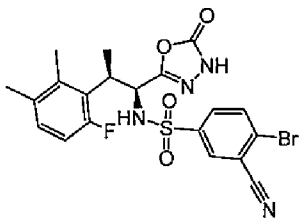
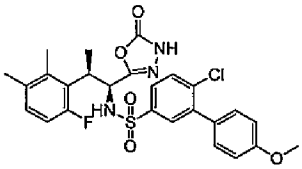
実施例	構造式	物性値
320		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.12 (1H, br s), 7.99 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.03-6.93 (3H, m), 6.87-6.81 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.52 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.79 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.94 (3H, s), 3.57-3.55 (4H, m), 3.45 (1H, br s), 2.17 (3H, s), 1.69-1.66 (6H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.6 Hz).; LC/MS RT 1.49min, m/z [M-H]⁻ 614,616
321		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.19-8.08 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.37-7.27 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.95-6.92 (2H, m), 6.88-6.83 (1H, m), 5.50 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.83 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.95-3.94 (3H, m), 3.77 (3H, s), 3.42 (1H, br s), 2.04-2.03 (3H, m), 1.58 (3H, d, J = 6.6 Hz).; LC/MS RT 1.96min, m/z [M-H]⁻ 595,597
322		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.08-8.05 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, s), 7.02-6.93 (2H, m), 6.85-6.81 (2H, m), 5.55 (1H, d, J = 10.9 Hz), 4.80 (1H, t, J = 10.9 Hz), 4.28-4.25 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.44 (1H, br s), 3.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.59 (3H, d, J = 6.2 Hz).; LC/MS RT 1.44min, m/z [M-H]⁻ 602,604
323		1H NMR (CD3OD) δ: 8.60 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, s), 7.14-7.10 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 11.2, 8.4 Hz), 4.70 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.94 (3H, s), 3.77-3.74 (4H, m), 3.69-3.63 (4H, m), 3.48-3.46 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.55 (3H, d, J = 7.0 Hz); LC/MS RT 1.52min, m/z [M-H]⁻ 644,646

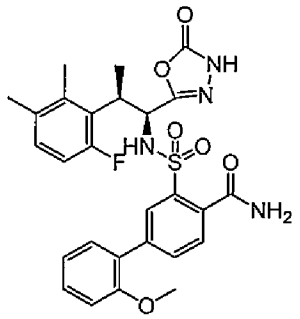
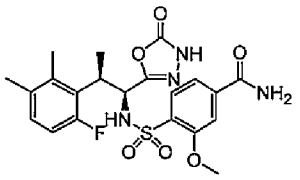
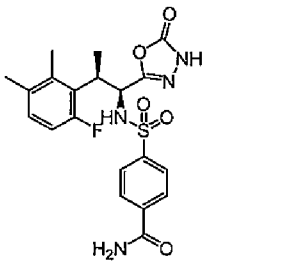
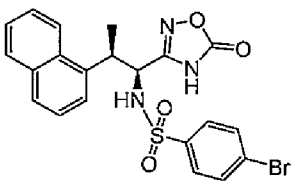
実施例	構造式	物性値
324		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.55-7.51 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.84-6.79 (2H, m), 6.05-6.03 (1H, m), 5.98-5.96 (1H, m), 4.95-4.90 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.50 (1H, br s), 2.28 (3H, s), 1.49 (3H, d, J = 7.3 Hz); LC/MS RT 1.46min, m/z [M-H]- 547,549
325		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.65 (1H, br s), 7.81-7.79 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.60-7.59 (1H, m), 7.50-7.48 (1H, m), 6.95-6.91 (1H, m), 6.73-6.68 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.90 (1H, t, J = 10.0 Hz), 3.92 (3H, s), 3.47 (1H, br s), 2.15 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.50 (3H, d, J = 6.6 Hz).; LC/MS RT 1.69min, m/z [M-H]- 518,520
326		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.81-7.79 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46-7.42 (1H, m), 7.31-7.28 (2H, m), 7.17 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.97-6.93 (1H, m), 6.71 (1H, dd, J = 11.7, 8.3 Hz), 5.05 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.85 (1H, t, J = 10.0 Hz), 3.43 (1H, br s), 2.18 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 5.9 Hz).; LC/MS RT 1.96min, m/z [M-H]- 532,534
327		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.47 (2H, m), 7.36-7.33 (5H, m), 7.02 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 5.41 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.82 (1H, t, J = 10.5 Hz), 3.97 (3H, s), 3.42 (1H, br s), 2.51 (3H, s), 1.57-1.54 (3H, m).; LC/MS RT 2.06min, m/z [M-H]- 554,556

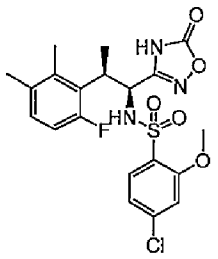
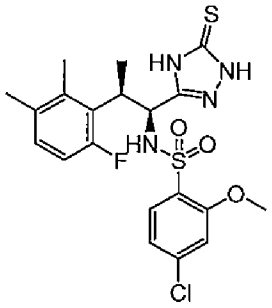
実施例	構造式	物性値
328		1H NMR (CD3OD) δ: 8.34 (1H, br s), 7.76-7.65 (1H, m), 7.25-7.22 (1H, m), 7.17-7.09 (1H, m), 6.90-6.85 (1H, m), 4.79-4.70 (2H, m), 4.59-4.51 (2H, m), 4.41-4.26 (2H, m), 3.72-3.66 (1H, m), 2.38-2.37 (6H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.86 (3H, d, J = 28.2 Hz).; LC/MS RT 1.39min, m/z [M-H]- 543,545
329		1H NMR (CD3OD) δ: 7.68-7.79 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.12-7.20 (m, 1H), 6.79-6.88 (m, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 4.54-4.65 (m, 1H), 4.25-4.46 (m, 1H), 3.63-3.77 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 3H), 1.51-1.56 (m, 3H); LC/MS RT 1.39min, m/z [M-H]- 587,589
330A		LC/MS RT 1.37min, m/z [M-H]- 543,545
330B		LC/MS RT 1.37min, m/z [M-H]- 543,545
331		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.54 (2H, s), 8.42 (1H, s), 8.32-8.30 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.96-6.88 (2H, m), 6.67 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 6.30 (1H, s), 6.10 (1H, s), 4.97 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.48 (1H, s), 2.16 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.48 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.5min, m/z [M-H]- 515

実施例	構造式	物性値
332		1H NMR (CD3OD) δ: 7.68-7.79 (m, 3H), 6.97 (dd, J=8.5, 5.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=11.7, 8.5 Hz, 1H), 4.89-5.02 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.47 (d, J=7.3 Hz, 3H); LC/MS RT 1.75min, m/z [M-H]- 541,543
333		1H NMR (CD3OD) δ: 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.81-6.99 (m, 3H), 4.15 (d, J=6.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.38-3.43 (m, 1H), 2.75-2.92 (m, 4H), 1.92-2.13 (m, 2H), 1.27 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.95min, m/z [M-H]- 540,542
334		LC/MS RT 1.89min, m/z [M-H]- 506,508
335		1H NMR (CD3OD) δ: 7.65-7.74 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.98-7.18 (m, 2H), 6.79-6.84 (m, 1H), 3.99 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.40-3.50 (m 1H), 2.70-2.86 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.32-2.51 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.45-1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 2.11min, m/z [M-H]- 534,536
336		1H NMR (CD3OD) δ: 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 3H), 6.88-6.90 (m, 1H), 4.31 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.34-3.46 (m, 1H), 2.71-2.97 (m, 4H), 2.14 (s, 6H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.87min, m/z [M-H]- 506,508

実施例	構造式	物性値
337		1H NMR (CD3OD) : 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.1, 5.9 Hz, 1H), 6.76 (dd, J=11.9, 8.6 Hz, 1H), 5.58 (dd, J=11.7, 1.8 Hz, 1H), 3.76-3.90 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3H); LC/MS RT 1.64min, m/z [M-H]· 495,497
338		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.15 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.4, 1.5 Hz), 7.48-7.47 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J = 8.2, 5.7 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 5.33 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.50-3.45 (1H, m), 2.18 (6H, s), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.95min, m/ [M-H]-566,568
339		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.97 (1H, s), 7.64-7.61 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 5.1 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.1, 5.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 5.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.89 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.52-3.47 (1H, m), 2.19 (6H, s), 1.48 (3H, d, J = 7.3 Hz).; LC/MS RT 1.86min, m/ [M-H]-519,521
340		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.31-8.28 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.02-7.98 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 5.32-5.29 (1H, m), 4.87 (1H, t, J = 9.9 Hz), 3.48-3.44 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.16 (3H, s), 1.43 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.73min, m/ [M-H]-449

実施例	構造式	物性値
341		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.42 (1H, s), 7.94-7.92 (2H, m), 7.77-7.75 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.84 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.48-3.42 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.67min, m/ [M-H]-429
342		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.62 (1H, br s), 7.98 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 1.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 5.55 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.84 (1H, t, J = 10.6 Hz), 4.01 (3H, s), 3.43 (1H, br s), 2.17 (6H, s), 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.71min, m/ [M-H]-459,461
343		1H-NMR (CD3OD) δ: 8.25 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.95-7.86 (2H, m), 7.00-6.96 (1H, m), 6.72 (1H, dd, J = 11.5, 8.2 Hz), 4.74 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.57-3.54 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.78min, m/ [M-H]-507,509
344		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.98 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36-7.34 (2H, m), 6.99-6.92 (4H, m), 6.70 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 5.11 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.85 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.85 (3H, s), 3.43-3.41 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.45 (3H, d, J = 6.2 Hz).; LC/MS RT 1.97min, m/ [M-H]-544,546

実施例	構造式	物性値
345		1H-NMR (CDCl3) δ: 8.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (2H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.35 (1H, m), 7.28-7.26 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.07-7.03 (1H, m), 7.00-6.98 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 11.4, 8.4 Hz), 6.06 (1H, s), 5.90 (1H, s), 4.95 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.85 (3H, s), 3.46-3.44 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.50 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.8min, m/ [M-H]-553,555
346		1H-NMR (CDCl3) δ: 10.58 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36-7.34 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J = 8.2, 5.7 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 6.44 (2H, s), 5.56 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.84 (1H, t, J = 11.0 Hz), 4.02 (3H, s), 3.42 (1H, br s), 2.17-2.16 (6H, m), 1.56 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.51min, m/ [M-H]-477
347		1H-NMR (CD3OD) δ: 7.96-7.93 (2H, m), 7.86-7.83 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 4.74 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.57-3.53 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.46min, m/ [M-H]-447
348		LC/MS RT min, m/ [M-H]-486,488

実施例	構造式	物性値
349		1H-NMR (CDCl3) δ: 7.80 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 6.96-6.93 (2H, m), 6.68 (1H, dd, J = 11.7, 8.4 Hz), 5.96 (1H, d, J = 9.9 Hz), 4.78 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.91 (3H, s), 3.54-3.49 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.49 (3H, d, J = 7.0 Hz).; LC/MS RT 1.77min, m/ [M-H]-468,470
350		1H-NMR (CDCl3) δ: 11.70 (1H, s), 11.48 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.92-6.89 (2H, m), 6.73-6.68 (1H, m), 6.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.16 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.89 (1H, t, J = 10.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.60-3.58 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.47 (3H, d, J = 6.6 Hz).; LC/MS RT 1.6min, m/ [M-H]-483,485

[0521] 試験例　本発明に係る化合物を、以下の試験法を用いて評価した。

[0522] ［試験例１　ヒトＲＮＲ阻害作用］

実施例化合物のリボヌクレオチド還元反応に対する阻害活性（ＲＮＲ阻害活性）を、下記方法によりシチジンジホスフェート（以下、ＣＤＰ）からのデオキシシチジンジホスフェート（以下、ｄＣＤＰ）の生成を測定することにより求めた。

アミノ末端にヒスチジンタグを融合したヒトＭ１サブユニット（アイソフォーム１、ＧｅｎＢａｎｋ　アクセッション番号：ＮＭ＿００１０３３）及びヒスチジンタグを融合したヒトＭ２サブユニット（アイソフォーム２のアミノ末端５９アミノ酸を欠損させた変異体、ＧｅｎＢａｎｋ　アクセッション番号：ＮＭ＿００１０３４）を大腸菌にて高発現させ、回収後に可溶化し、ヒスチジンタグ付加ヒトＭ１及びヒスチジンタグ付加ヒトＭ２蛋白質をニッケルキレートカラムで精製した。ヒスチジンタグ付加ヒトＭ１及びヒスチジンタグ付加ヒトＭ２蛋白質の混合物をＲＮＲとして、リボヌクレオチド還元反応に用いた。

[0523] 実施例化合物のリボヌクレオチド還元反応に対する阻害活性測定法は、文献［ＣＡＮＣＥＲ　ＲＥＳＥＡＲＣＨ　６４、１－６、２００４］に記載されている方法を参考にした。

まず、実施例化合物をＤＭＳＯで段階希釈した。次に、０．０２％ウシ胎児血清由来アルブミン水溶液中にヒトＭ１蛋白質とヒトＭ２蛋白質を加えた後、実施例化合物ＤＭＳＯ溶液又は対照ＤＭＳＯ溶液（ＤＭＳＯの終濃度は１％）を加えて室温で２０分間静置した。その後、反応緩衝液［終濃度で５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ緩衝液（ｐＨ７．２）、終濃度で４ｍＭ　酢酸マグネシウム、終濃度で１００ｍＭ　塩化カリウム、終濃度で６ｍＭ　ジチオトレイトール、終濃度で２ｍＭ　アデノシントリホスフェート、終濃度で０．２４ｍＭ　ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸］と終濃度で１０μＭのＣＤＰを加えて、３７℃で３０分間インキュベーションし、リボヌクレオチド還元反応を行った。反応後直ちに１００℃で１５分間加熱して反応を停止させた後、１０，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。遠心分離後、得られた上清の一部（５μＬ）をＳｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ（島津ジーエルシー社製、３．０×１００ｍｍ）を用いて高速液体クロマトグラフ（島津製作所製、Ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ）にて分析した。測定波長２６５ｎｍ、流速０．５ｍＬ／分で移動相Ａ（１０ｍＭ　リン酸二水素カリウム（ｐＨ　６．７）、１０ｍＭ　テトラブチルアンモニウム、０．２５％　メタノール）と移動相Ｂ（５０ｍＭ　リン酸二水素カリウム（ｐＨ　６．７）、５．６ｍＭ　テトラブチルアンモニウム、３０％　メタノール）の１２：１３混合液から同２：３混合液への９分間濃度勾配により溶離し、基質であるＣＤＰ（ＲＴ　５．９分）及び反応生成物であるｄＣＤＰ（ＲＴ　６．２分）を測定した。

[0524] 実施例化合物の阻害活性は次式により求め、リボヌクレオチド還元反応を５０％阻害する実施例化合物の濃度をIC_{50}（μＭ）として表２２に示した。

[0525]

[数1]

$$\text{阻害率（\%）} = \left[1 - \frac{\text{実施例化合物存在下のｄＣＤＰ生成量（ｐｍｏｌ）}}{\text{対照のｄＣＤＰ生成量（ｐｍｏｌ）}} \right] \times 100$$

[0526] この結果、下記表より明らかなように、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物は優れたＲＮＲ阻害作用を有することが明らかとなった。

[0527]

[表22]

実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}(μM)	実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}(μM)	実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}(μM)	実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}(μM)
1	0.06	39	0.04	100	0.30	152	0.71
3	0.30	40	0.13	101	0.13	153	0.11
4	0.38	41	0.10	102	0.14	155	0.13
5	0.14	42	0.20	103	0.41	156	0.08
6	0.11	43	0.08	104	0.84	157	0.10
7	0.45	46	0.84	105	0.16	158	0.45
9	0.60	48	0.60	106	0.27	159	0.16
10	0.14	49	0.80	107	0.24	161	0.28
11	0.18	50	0.85	108	0.43	162	0.74
12	0.17	52	0.77	109	0.06	164	0.33
13	0.14	60	0.99	110	0.96	165	0.83
14	0.25	67	0.70	111	0.27	167	0.08
15	0.10	71	0.24	112	0.15	169	0.19
16	0.13	76	0.20	113	0.06	171	0.47
17	0.50	81	0.28	114	0.06	172	0.82
18	0.13	83	0.14	115	0.18	173	0.13
19	0.19	84	0.36	116	0.07	174	0.35
20	0.26	85	0.84	117	0.03	176	0.81
21	0.24	86	0.40	118	0.34	178	0.17
22	0.34	87	0.84	119	0.45	179	0.28
23	0.74	88	0.15	120	0.43	181	0.66
25	0.15	89	0.42	123	0.11	182	0.41
26	0.16	90	0.16	124	0.09	183	0.32
27	0.55	91	0.23	129	0.10	184	0.22
28	0.50	92	0.20	137	0.59	185	0.60
30	0.15	93	0.1	142	0.21	186	0.09
31	0.1	94	0.11	144	0.17	188	0.64
32	0.79	95	0.14	145	0.44	189	0.55
35	0.13	96	0.10	146	0.26	192	0.44
36	0.11	97	0.24	147	0.27	193	0.09
37	0.14	98	0.64	148	0.10	194	0.36
38	0.19	99	0.29	151	0.41	195	0.18

実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}(μM)	実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}(μM)	実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}(μM)	実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}(μM)
196	0.08	224A	0.09	247	0.41	283	0.15
197	0.06	224B	0.10	248	0.27	284	0.56
198	0.06	225A	0.12	249	0.10	285	0.31
199	0.35	226A	0.05	250	0.02	286	0.07
200A	0.03	226B	0.07	251	0.25	287	0.05
200B	0.08	227A	0.05	252	0.06	288	0.06
201	0.17	227B	0.09	253	0.08	289	0.13
202	0.40	228A	0.08	254	0.07	290	0.84
203	0.18	228B	0.14	255	0.12	292	0.16
204	0.15	229A	0.06	256	0.42	294	0.11
205	0.08	229B	0.11	257	0.10	295	0.79
206A	0.15	230A	0.12	258	0.14	298	0.30
207A	0.13	230B	0.05	259	0.10	299	0.94
207B	0.09	231	0.65	260	0.36	300	0.34
208A	0.10	232	0.23	261	0.09	301	0.29
208B	0.06	233	0.13	262	0.13	302	0.49
209A	0.10	234A	0.31	263	0.07	303	0.16
209B	0.18	235A	0.08	264	0.06	304	0.16
210	0.18	235B	0.07	265	0.26	305	0.24
211A	0.12	236	0.38	266	0.85	306	0.09
212	0.11	237A	0.29	269	0.51	308	0.18
213	0.50	238A	0.11	270	0.73	310	0.17
214	0.99	239A	0.20	271	0.23	311	0.22
215	0.19	240	0.91	272	0.66	312	0.22
216	0.20	241	0.14	273	0.13	313	0.34
217	0.96	242	0.23	274	0.44	314	0.26
219	0.27	243A	0.07	275	0.10	315	0.19
220A	0.06	243B	0.10	277	0.37	317	0.28
220B	0.08	244A	0.09	278	0.13	318	0.54
222A	0.08	244B	0.22	280	0.42	319	0.28
222B	0.06	245	0.04	281	0.76	320	0.60
223	0.79	246	0.50	282	0.91	322	0.22

実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}（μM）	実施例番号	RNR阻害活性 IC_{50}（μM）
323	0.42	338	0.10
324	0.17	339	0.51
325	0.22	340	0.27
328	0.11	341	0.41
329	0.06	342	0.09
330A	0.12	343	0.64
330B	0.46	344	0.72
331	0.09	345	0.25
332	0.13	346	0.42
333	0.31	349	0.25
334	0.83	350	0.46
337	0.08		

[0528] ［試験例２　ヒト由来乳癌細胞株に対する細胞増殖抑制効果］

ヒト由来乳癌細胞株ＨＣＣ１８０６細胞（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ，ＡＴＣＣ）を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）を含むＡＴＣＣ推奨のロズウェルパーク記念研究所培地（ＲＰＭＩ－１６４０）中で、８０％を超えない細胞密度で日常的に継代した。細胞増殖抑制活性の試験を開始するため、ＨＣＣ１８０６細胞を上記培地中に懸濁し、９６ウェル平底プレートの各ウェルに１ウェルあたりの細胞数がそれぞれ２，０００個となるように１８０μＬ播種した後、５％炭酸ガス含有の培養器中３７℃で１日間培養した。

[0529] 翌日、実施例化合物をＤＭＳＯで溶解し、最終濃度の１０倍濃度に蒸留水で段階希釈した薬剤添加溶液を細胞の培養プレートの各ウェルに２０μＬ加え、５％炭酸ガス含有の培養器中３７℃で７２時間培養した。７２時間培養後、グルタルアルデヒド２０μＬを各ウェルに添加し３０分静置後、プレートを水で１０回洗い乾燥させた。染色液（０．０５％ ｃｒｙｓｔａｌ ｖｉｏｌｅｔ ｉｎ ２０％ メタノール溶液）１００μＬを各ウェルに添加し３０分静置後、プレートを水で１０回洗浄し乾燥させた。抽出液（０．１Ｎ NaH_2PO_4：１００％ エタノール ＝ １：１）１００μＬを各ウェルに添加・混

和し、プレートリーダー（コロナ電気株式会社製、ＭＴＰ－４５０)を用い、５４０ｎｍの波長にて測定した。

[0530] 以下の式より増殖阻害率を算出し、５０％阻害する化合物の濃度（IC_{50}（μＭ））を求めた。結果を表２３に示す。

増殖阻害率（％）＝｛（Ｃ－Ｂ）－（Ｔ－Ｂ）｝／（Ｃ－Ｂ）×　１００

Ｔ：実施例化合物を添加したウェルの吸光度

Ｃ：実施例化合物を添加しなかったウェルの吸光度

Ｂ：細胞を添加しなかったウェルの吸光度

この結果、下記表２３より明らかなように、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物はいずれもヒト由来乳癌細胞に対する増殖阻害活性を有することが明らかとなった。

[0531]

[表23]

実施例番号	細胞増殖抑制 IC_{50}(μM)	実施例番号	細胞増殖抑制 IC_{50}(μM)	実施例番号	細胞増殖抑制 IC_{50}(μM)	実施例番号	細胞増殖抑制 IC_{50}(μM)
1	0.16	113	0.60	216	0.67	257	0.20
5	0.20	114	0.37	220A	0.37	258	0.58
6	0.29	116	0.32	220B	0.50	259	0.35
10	0.56	117	0.31	222A	0.06	261	0.72
11	0.64	123	0.17	222B	0.67	262	0.17
12	0.50	129	0.08	224A	0.10	264	0.76
13	0.31	144	0.96	224B	0.77	273	0.81
14	0.56	146	0.83	225A	0.60	275	0.37
15	0.40	147	0.65	226A	0.08	278	0.59
18	0.58	148	0.40	226B	0.30	288	0.15
19	0.94	153	0.91	227A	0.19	289	0.60
25	0.59	156	0.87	228A	0.14	292	0.75
26	0.98	157	0.37	229A	0.31	294	0.39
30	0.80	167	0.14	230A	0.29	303	0.99
35	0.67	186	0.64	230B	0.78	304	0.94
37	0.82	193	0.11	232	0.33	308	0.87
39	0.23	196	0.32	233	0.28	310	0.35
40	0.59	197	0.41	234A	0.57	311	0.52
41	0.40	198	0.05	235A	0.13	312	0.87
43	0.28	200A	0.05	235B	0.40	315	0.93
71	0.79	200B	0.46	238A	0.44	328	0.41
76	0.44	203	0.81	239A	0.72	329	0.24
83	0.50	204	0.15	241	0.49	330A	0.24
91	0.98	205	0.25	243A	0.29	337	0.30
93	0.28	206A	0.57	243B	0.70		
94	0.48	207A	0.07	244A	0.72		
95	0.14	207B	0.25	245	0.15		
96	0.95	208A	0.33	249	0.14		
100	0.39	208B	0.05	250	0.12		
101	0.81	209A	0.06	252	0.74		
102	0.66	209B	0.82	253	0.23		
106	0.38	211A	0.85	254	0.25		
109	0.40	212	0.26	255	0.48		

[0532] [試験例３　ヒト由来各種癌細胞株に対する細胞増殖抑制効果]

試験例２の方法に準じて表２４に記載した各種癌細胞株に対する細胞増殖抑制効果を評価した。ＮＣＩ－Ｈ４６０、ＣＦＰＡＣ－１、ＭＳＴＯ－２１１Ｈ、ＤＵ１４５、ＡＣＨＮ、ＨＣＴ１１６、ＮＣＩ－Ｈ２２２８及びＮＣＩ－Ｈ２１７０細胞は、ＡＴＣＣより購入し、Ａ２７８０及びＲＰＭＩ７９３２細胞は、Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｃｅｌｌ

Ｃｕｌｔｕｒｅｓより購入し、ＧＢ－１及びＨＬＥ細胞は、ＪＣＲＢ細胞バンクより購入し、Ａ６７３細胞は、ＤＳファーマバイオメディカルより購入し、ＮＵＧＣ－３細胞は、Ｈｅａｌｔｈ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ　Ｂａｎｋより購入した。

この結果、下記表より明らかなように、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物はヒト由来の各種癌細胞に対する増殖阻害活性を有することが明らかとなった。

[0533]

[表24]

細胞株	NUGC-3	NCI-H460	CFPAC-1	A673	GB-1	HLE	MSTO-211H
癌腫	胃癌	肺癌	膵癌	ユーイング肉腫	神経膠芽腫	肝癌	中皮腫
培地	RPMI-1640 + 10 % FBS	ATCC 推奨 RPMI-1640 + 10 % FBS	IMDM + 10 % FBS	DMEM + 10 % FBS	DMEM + 10 % FBS	DMEM + 10 % FBS	ATCC 推奨 RPMI-1640 + 10 % FBS
細胞数 (細胞/ウェル)	2000	1000	2000	2000	3000	3000	6000
IC50 (μM) 実施例 5	1.22	0.73	0.94	1.09	1.57	0.79	0.70
IC50 (μM) 実施例 235A	0.71	0.35	0.35	0.61	1.12	0.42	0.39
IC50 (μM) 実施例 11	3.11	1.50	1.71	2.56	5.22	1.74	1.54
IC50 (μM) 実施例 1	1.12	0.57	0.54	0.92	1.56	0.56	0.65
IC50 (μM) 実施例 14	2.83	1.35	1.42	1.85	4.60	1.30	1.58
IC50 (μM) 実施例 209A	0.40	0.25	0.33	0.32	0.64	0.26	0.32
IC50 (μM) 実施例 222A	0.36	0.18	0.23	0.25	0.46	0.20	0.27
IC50 (μM) 実施例 200A	0.27	0.13	0.17	0.18	0.37	0.14	0.17
IC50 (μM) 実施例 228A	0.51	0.31	0.36	0.40	0.85	0.29	0.37

細胞株	DU145	A2780	ACHN	HCT116	RPMI7932	NCI-H2228	NCI-H2170
癌腫	前立腺癌	卵巣癌	腎臓癌	大腸癌	メラノーマ	肺癌	肺癌
培地	EMEM + 0.1 mM 非必須アミノ酸 + 1 mM ピルビン酸ナトリウム + 10 % FBS	RPMI-1640 + 10% FBS	EMEM + 10 % FBS	McCoy's 5A + 10 % FBS	RPMI-1640 + 10 % FBS	ATCC 推奨 RPMI-1640 + 10 % FBS	ATCC 推奨 RPMI-1640 + 10 % FBS
細胞数 (細胞/ウェル)	5000	2000	2000	1000	4000	5000	5000
IC50 (μM) 実施例 5	1.04	0.83	0.75	0.91	2.67	1.27	1.89
IC50 (μM) 実施例 235A	0.53	0.40	0.38	0.48	1.23	0.88	1.10
IC50 (μM) 実施例 11	1.84	2.08	1.50	2.30	4.74	3.21	3.90
IC50 (μM) 実施例 1	0.73	0.63	0.68	0.75	1.74	1.35	1.41
IC50 (μM) 実施例 14	2.22	1.71	0.98	2.20	3.21	3.53	4.18
IC50 (μM) 実施例 209A	0.31	0.30	0.22	0.28	0.72	0.73	0.57
IC50 (μM) 実施例 222A	0.26	0.19	0.17	0.27	0.51	0.48	0.52
IC50 (μM) 実施例 200A	0.17	0.13	0.13	0.22	0.43	0.50	0.49
IC50 (μM) 実施例 228A	0.34	0.38	0.32	0.38	0.65	0.74	0.88

[0534] ［試験例４　ヒト由来血液癌細胞株（ＭＶ－４－１１）皮下移植モデルを用いた抗腫瘍効果の評価（ｉｎ　ｖｉｖｏ）］

ヒト由来血液癌細胞株ＭＶ－４－１１をヌードマウス（ＢＡＬＢ／ｃＡＪｃｌ－ｎｕ／ｎｕ、日本クレア株式会社）の皮下に移植し、腫瘍が生着したヌードマウスの腫瘍体積が１００～３００ｍｍ^{3}になった時点で、各群の腫瘍体積の平均が均一になるよう無作為層別化により１群４匹を割付（０日目）し、実施例化合物を、１日１回１００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙで、１４日間連日経口投与した。実施例化合物投与液は、０．５％　ＨＰＭＣを用いて調製した。

[0535] 体重の測定には動物用電子天秤を用いた。ｎ日目の体重（ＢＷｎ）からｎ日目体重変化率（ＢＷＣｎ）を以下の式により算出した。

体重変化率ＢＷＣｎ（％）＝（ＢＷｎ－ＢＷ０）／ＢＷ０×１００

[0536] 腫瘍体積（Ｔｕｍｏｒ　ｖｏｌｕｍｅ；ＴＶ）は、長径及び短径を電子ノギスの測定面で挟み測定し、以下の式に従って算出した。

腫瘍体積（ｍｍ^3）＝長径（ｍｍ）×短径（ｍｍ）×短径（ｍｍ）／２

各化合物投与における腫瘍の経時的増殖推移を比較するため、腫瘍の増殖割合として群分け時の腫瘍体積を１とした相対腫瘍体積（Ｒｅｌａｔｉｖｅ　ｔｕｍｏｒ　ｖｏｌｕｍｅ；ＲＴＶ）を以下の式に従って算出し、各個体のＲＴＶの平均値の推移を図１～４に示した。

ＲＴＶ＝（腫瘍体積計測日の腫瘍体積）／（群分け時の腫瘍体積）

[0537] 最終評価日の実施例化合物投与群の平均ＲＴＶ値が、コントロール群の平均ＲＴＶ値より小さく、かつ統計的有意差（Ｓｔｕｄｅｎｔ－ｔ検定）を示した場合に、実施例化合物は有意に有効であると判定し、図に＊印で示した（＊：ｐ＜０．０５）。

この結果、試験した式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物はいずれも有意な抗腫瘍効果を示すことが明らかとなった。

[0538] ［試験例５　スルホンアミド化合物と他の抗腫瘍剤の組み合わせ効果の実証］

本試験例で使用した各試薬の入手元、腫瘍細胞株の入手元、使用培地、細胞播種数は以下の表２５及び２６に示した。

[0539]

[表25]

試薬	入手元
CELLect® Fetal Bovine Serum (FBS)	MP Biomedicals, LLC.
Fetal Bovine Serum, dialyzed, US origin (D-FBS)	Thermo Fisher Scientific, Inc.
DMEM (High Glucose) with L-Glutamine and Phenol Red (DMEM)	和光純薬工業株式会社
IMDM	Thermo Fisher Scientific, Inc.
McCoy's 5A (Modified) Medium (McCoy's 5A)	Thermo Fisher Scientific, Inc.
2-Fluoroadenine-9-β-D-arabinofuranoside (フルダラビンヌクレオシド)	シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社
Cytosine β-D-arabinofuranoside hydrochloride (シタラビン)	シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社
5-Aza-2'-deoxycytidine (デシタビン)	シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社
SGI-110 (Guadecitabine) (グアデシタビン)	Adooq Bioscience, LLC.
Gemcitabine (ゲムシタビン)	大鵬薬品工業株式会社
FTD (トリフルリジン)	有機合成薬品工業株式会社
5-Fluorouracil (5-フルオロウラシル)	和光純薬工業株式会社
5-Azacytidine (アザシチジン)	シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社
AZD6738	Adooq Bioscience, LLC.
LY2606368 (プレキサセルチブ)	Medchemexpress Co., Ltd.
SCH900776	Adooq Bioscience, LLC.
ブリプラチン®注 10 mg (シスプラチン)	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
Oxaliplatin (オキサリプラチン)	東京化成工業株式会社

パラプラチン®注射液 450 mg (カルボプラチン)	ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
Etoposide (エトポシド)	シグマ アルドリッチ ジャパン合同会社
Sunitinib, Free Base (スニチニブ)	LC Laboratories, Inc.
Cabozantinib (XL-184, 塩体) (カボザンチニブ)	大鵬薬品工業株式会社
PKC-412 (ミドスタウリン)	Santa Cruz Biotechnology, Inc.
Lapatinib, Di-p-Toluenesulfonate Salt (ラパチニブ)	LC Laboratories, Inc.
Luminespib (AUY-922, NVP-AUY922) (ルミネスピブ)	Selleck Chemicals, LLC.
Olaparib (AZD2281, Ku-0059436) (オラパリブ)	Selleck Chemicals, LLC.
BMN-673 (タラゾパリブ)	Chemscene, LLC.

[0540] [表26]

腫瘍細胞株 (由来)	細胞株の入手元	培地	1ウェルあたりの 播種細胞数(個)
A549 (ヒト肺がん)	大日本製薬株式会社 (現:DS ファーマバイオ メディカル株式会社)	10% FBS を含む DMEM (トリフルリジン評価時は、 10% D-FBS を含む DMEM)	1500
MV-4-11 (ヒト血液がん)	ATCC	10% FBS を含む IMDM	1500
CFPAC-1 (ヒト膵臓がん)	ATCC	10% FBS を含む IMDM	2000
HCT116 (ヒト大腸がん)	ATCC	10% FBS を含む McCoy's 5A	1000

[0541] 各細胞株は、上記の表に従って９６ウェル培養プレート（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ，Ｉｎｃ．）に９０μＬ／ウェルで播種した。細胞を播種したプレートは３７℃、５％CO_2に設定したインキュベーター内で培養した。播種翌日に、スルホンアミド化合物と他の抗腫瘍剤を種々濃度の組み合わせで細胞に添加した。詳細には、スルホンアミド化合物（実施例化合物１、５、１４、２０９Ａ、２３５Ａ）及び他の抗腫瘍剤につ

いて、大塚蒸留水（株式会社大塚製薬工場、以下ＤＷと称す）を用いて１０段階の系列希釈液（０ｎＭを含む）を調製した。各化合物とＤＷ、もしくはスルホンアミド化合物と他の抗腫瘍剤の組み合わせとなるように、各化合物の系列希釈液、又はＤＷを５μＬ／ウェルずつプレートに添加した。いずれの薬剤も濃度の公比は１．５であり、各細胞株に対して添加した各化合物の最高濃度（最終濃度で表示）は下記の表２７～３０に示した。添加後のプレートを３７℃、５％CO_2条件にて３日間培養した。

３日後にＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（Ｒ） ２．０ Ｒｅａｇｅｎｔ（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を１００μＬ／ウェル添加し、プレートリーダーＥｎＳｐｉｒｅ（Ｒ） Ｍｕｌｔｉｍｏｄｅ Ｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ Ｃｏ．， Ｌｔｄ．）を用いて発光量を測定した。

[0542]

[表27]

腫瘍細胞株	スルホンアミド化合物		他の抗腫瘍剤	
	化合物名	最大濃度(nM)	化合物名	最大濃度(nM)
A549	実施例化合物 1	7210	フルダラビンヌクレオシド	152000
			シタラビン	1850
			デシタビン	15200
			グアデシタビン	5570
			ゲムシタビン	42.5
			トリフルリジン	3270
			5-フルオロウラシル	13700
			アザシチジン	20800
			AZD6738	17700
			プレキサセルチブ	50.6
			SCH900776	23300
			シスプラチン	32400
			オキサリプラチン	5370
			カルボプラチン	268000
			エトポシド	19200
			スニチニブ	14200
			カボザンチニブ	30400
			ミドスタウリン	1270
			ラパチニブ	30400
			ルミネスピブ	68.3
			オラパリブ	75000
			タラゾパリブ	40500
	実施例化合物 5	8830	フルダラビンヌクレオシド	101000
			シタラビン	841
			デシタビン	15300
			グアデシタビン	5340
			ゲムシタビン	42.5
			トリフルリジン	3270
			5-フルオロウラシル	21800
			アザシチジン	20700
			AZD6738	17700
			プレキサセルチブ	50.6
			SCH900776	23300
			シスプラチン	32400
			オキサリプラチン	5370
			カルボプラチン	268000
			エトポシド	19200
			スニチニブ	14200
			カボザンチニブ	30400
			ミドスタウリン	1270
			ラパチニブ	30400
			ルミネスピブ	68.3
			オラパリブ	75000
			タラゾパリブ	40500

[表28]

腫瘍細胞株	スルホンアミド化合物		他の抗腫瘍剤	
	化合物名	最大濃度(nM)	化合物名	最大濃度(nM)
A549	実施例化合物 14	22400	フルダラビンヌクレオシド	152000
			シタラビン	1850
			デシタビン	15200
			グアデシタビン	5570
			ゲムシタビン	42.5
			トリフルリジン	3270
			5-フルオロウラシル	13700
			アザシチジン	20700
			AZD6738	17700
			プレキサセルチブ	50.6
			SCH900776	23300
			シスプラチン	32400
			オキサリプラチン	5370
			カルボプラチン	268000
			エトポシド	19200
			スニチニブ	14200
			カボザンチニブ	30400
			ミドスタウリン	1270
			ラパチニブ	30400
			ルミネスピブ	68.3
			オラパリブ	75000
			タラゾパリブ	40500
	実施例化合物 209A	4820	フルダラビンヌクレオシド	152000
			シタラビン	1850
			デシタビン	15200
			グアデシタビン	5570
			ゲムシタビン	42.5
			トリフルリジン	3270
			5-フルオロウラシル	21800
			アザシチジン	20800
			AZD6738	17700
			プレキサセルチブ	50.6
			SCH900776	23300
			シスプラチン	32400
			オキサリプラチン	5370
			カルボプラチン	268000
			エトポシド	19200
			スニチニブ	14200
			カボザンチニブ	30400
			ミドスタウリン	1270
			ラパチニブ	30400
			ルミネスピブ	68.3
			オラパリブ	75000
			タラゾパリブ	40500

[表29]

腫瘍細胞株	スルホンアミド化合物		他の抗腫瘍剤	
	化合物名	最大濃度(nM)	化合物名	最大濃度(nM)
A549	実施例化合物 235A	5920	フルダラビンヌクレオシド	101000
			シタラビン	841
			デシタビン	15300
			グアデシタビン	5340
			ゲムシタビン	42.5
			トリフルリジン	3270
			5-フルオロウラシル	21800
			アザシチジン	20800
			AZD6738	17700
			プレキサセルチブ	50.6
			SCH900776	23300
			シスプラチン	32400
			オキサリプラチン	5370
			カルボプラチン	268000
			エトポシド	19200
			スニチニブ	14200
			カボザンチニブ	30400
			ミドスタウリン	1270
			ラパチニブ	30400
			ルミネスピブ	27.5
			オラパリブ	75000
			タラゾパリブ	40500

[表30]

腫瘍細胞株	スルホンアミド化合物		他の抗腫瘍剤	
	化合物名	最大濃度(nM)	化合物名	最大濃度(nM)
MV-4-11	実施例化合物 1	2070	フルダラビンヌクレオシド	46700
			シタラビン	1990
			デシタビン	571
			グアデシタビン	203
	実施例化合物 5	2810	フルダラビンヌクレオシド	46700
			シタラビン	1990
			デシタビン	571
			グアデシタビン	203
	実施例化合物 14	5910	フルダラビンヌクレオシド	46700
			シタラビン	1990
			デシタビン	571
			グアデシタビン	203
	実施例化合物 209A	1100	フルダラビンヌクレオシド	46700
			シタラビン	1990
			デシタビン	571
			グアデシタビン	203
	実施例化合物 235A	1540	フルダラビンヌクレオシド	46700
			シタラビン	1990
			デシタビン	571
			グアデシタビン	203
CFPAC-1	実施例化合物 1	5770	ゲムシタビン	40.1
			AZD6738	15800
			プレキサセルチブ	48.5
			SCH900776	4320
	実施例化合物 5	7970	ゲムシタビン	40.1
			AZD6738	15800
			プレキサセルチブ	48.5
			SCH900776	4320
	実施例化合物 14	15800	ゲムシタビン	40.1
			AZD6738	15800
			プレキサセルチブ	48.5
			SCH900776	4320
	実施例化合物 209A	3860	ゲムシタビン	40.1
			AZD6738	15800
			プレキサセルチブ	48.5
			SCH900776	4320
	実施例化合物 235A	5480	ゲムシタビン	40.1
			AZD6738	15800
			プレキサセルチブ	48.5
			SCH900776	4320

腫瘍細胞株	スルホンアミド化合物		他の抗腫瘍剤	
	化合物名	最大濃度(nM)	化合物名	最大濃度(nM)
HCT116	実施例化合物 1	5830	AZD6738	3860
			プレキサセルチブ	122
	実施例化合物 5	6460	AZD6738	3860
			プレキサセルチブ	122
	実施例化合物 14	17100	AZD6738	3860
			プレキサセルチブ	122
	実施例化合物 209A	3200	AZD6738	3860
			プレキサセルチブ	122
	実施例化合物 235A	5410	AZD6738	3860
			プレキサセルチブ	122

[0543] 薬剤の併用による効果増強については、公知の文献（Ｔｒｅｎｄｓ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．４，４５０－４５４，１９８３、Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．　Ｒｅｖ．５８（３），６２１－６８１，２００６）に記載の方法に準じ評価した。

得られたデータから各薬剤条件について３ウェルの平均値を算出し、Ｖｅｈｉｃｌｅ（ＤＷ）を添加したコントロールウェルに対して標準化された細胞生存率を計算した。細胞生存率を１から減算することにより、Ｆａ（Ｆｒａｃｔｉｏｎａｌ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）値を算出した。Ｍｅｄｉａｎ　Ｅｆｆｅｃｔ法に基づいた投薬効果解析ソフトウェアＣａｌｃｕＳｙｎ　Ｖｅｒｓｉｏｎ　２．０（Ｂｉｏｓｏｆｔ）に、０．０１＜Ｆａ＜０．９９９、且つＭｅｄｉａｎ－ｅｆｆｅｃｔ　ｐｌｏｔの直線相関係数ｒが０．９２よりも大きくなる濃度のＦａ値を入力し、Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　Ｉｎｄｅｘ（ＣＩ）値を算出した（Ｓｙｎｅｒｇｙ　１，３－２１，２０１４）。

併用効果は以下の表３１の通りに判定した（Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．　Ｒｅｖ．５８（３），６２１－６８１，２００６）。

[0544]

[表31]

CI の範囲(上限)	説明
0.1	非常に強力な相乗作用
0.3	強力な相乗作用
0.7	相乗作用
0.85	中程度の相乗作用
0.9	僅かな相乗作用
1.0	ほぼ相加的
1.2	僅かな拮抗作用
1.45	中程度の拮抗作用
3.3	拮抗作用
10	強力な拮抗作用
>10	非常に強力な拮抗作用

[0545] 結果を以下の表３２～表５１に示した。

[0546]

[表32]

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物 1 と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 1 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 1: 他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	281	5920	1 : 21.08	0.2653	0.550
	422	8900		0.6824	0.388
	633	13300		0.8650	0.367
	949	20000		0.8719	0.537
シタラビン	422	108	1 : 0.2566	0.4482	0.770
	633	162		0.6164	0.614
	949	244		0.7886	0.461
	1420	364		0.8557	0.491
デシタビン	633	1330	1 : 2.108	0.3872	0.532
	949	2000		0.5507	0.501
	1420	2990		0.6575	0.583
グアデシタビン	633	489	1 : 0.7725	0.4374	0.471
	949	733		0.5583	0.502
	1420	1100		0.6756	0.563
ゲムシタビン	1420	8.37	1 : 0.005895	0.8410	0.858
トリフルリジン	949	430	1 : 0.4535	0.6005	0.890
	1420	644		0.8230	0.717
	2140	970		0.8988	0.761
5-フルオロウラシル	1420	2700	1 : 1.900	0.6426	0.881
アザシチジン	949	2740	1 : 2.885	0.5060	0.895
	1420	4100		0.7364	0.676
AZD6738	422	1040	1 : 2.455	0.5145	0.449
	633	1550		0.7602	0.350
	949	2330		0.8849	0.315
	1420	3490		0.8809	0.482
プレキサセルチブ	281	1.97	1 : 0.007018	0.3570	0.349
	422	2.96		0.7264	0.226
	633	4.44		0.8863	0.193
	949	6.66		0.8866	0.288
SCH900776	281	908	1 : 3.232	0.6117	0.196
	422	1360		0.7479	0.195
	633	2050		0.8581	0.190
	949	3070		0.8783	0.257
シスプラチン	2140	9620	1 : 4.494	0.9125	0.848
	3200	14400		0.9675	0.694
オキサリプラチン	1420	1060	1 : 0.7448	0.7172	0.831
カルボプラチン	2140	79500	1 : 37.17	0.9198	0.632
	3200	119000		0.9734	0.502
	4810	179000		0.9841	0.569

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物 1 と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 1 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 1: 他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
エトポシド	1420	3780	1 : 2.663	0.6999	0.772
スニチニブ	949	1870	1 : 1.969	0.6537	0.721
	1420	2800		0.8162	0.688
カボザンチニブ	2140	9020	1 : 4.216	0.9173	0.790
ミドスタウリン	1420	250	1 : 0.1761	0.7361	0.871
ラパチニブ	1420	5990	1 : 4.216	0.8412	0.480
ルミネスピブ	1420	13.5	1 : 0.009473	0.7741	0.894
オラパリブ	1420	14800	1 : 10.40	0.6398	0.761
タラゾパリブ	1420	7980	1 : 5.617	0.6630	0.661

[0547] [表33]

細胞株:MV-4-11 (ヒト血液がん細胞株)					
実施例化合物 1 と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 1 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 1: 他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	182	4110	1 : 22.56	0.1868	0.783
	273	6160		0.8795	0.592
シタラビン	121	116	1 : 0.9614	0.1611	0.683
	182	175		0.4508	0.603
	273	262		0.7678	0.574
	409	393		0.9443	0.538
	613	589		0.9960	0.419
デシタビン	182	50.2	1 : 0.2758	0.3873	0.643
	273	75.3		0.5342	0.680
	409	113		0.7570	0.667
	613	169		0.9292	0.672
	920	254		0.9900	0.666
グアデシタビン	121	11.9	1 : 0.09807	0.2186	0.706
	182	17.8		0.3225	0.741
	273	26.8		0.5192	0.705
	409	40.1		0.7788	0.658
	613	60.1		0.9347	0.671
	920	90.2		0.9921	0.639

[0548]

[表34]

細胞株:CFPAC-1 (ヒト膵臓がん細胞株)					
実施例化合物1と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物1 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物1:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
ゲムシタビン	507	3.52	1 : 0.006950	0.5009	0.821
	760	5.28		0.6416	0.790
AZD6738	338	925	1 : 2.738	0.4791	0.484
	507	1390		0.7266	0.356
	760	2080		0.7884	0.427
プレキサセルチブ	225	1.89	1 : 0.008406	0.2319	0.825
	338	2.84		0.6056	0.580
	507	4.26		0.7542	0.633
SCH900776	338	253	1 : 0.7487	0.4162	0.496
	507	380		0.6944	0.369
	760	569		0.7479	0.472

[0549] [表35]

細胞株:HCT116 (ヒト大腸がん細胞株)					
実施例化合物1と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物1 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物1:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
AZD6738	768	508	1 : 0.6621	0.8782	0.264
	1150	761		0.9579	0.218
プレキサセルチブ	341	7.14	1 : 0.02093	0.6993	0.451
	512	10.7		0.9038	0.243
	768	16.1		0.9579	0.197

[0550]

[表36]

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物5と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物5 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物5:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	517	5910	1 : 11.44	0.1823	0.818
	775	8870		0.5070	0.559
	1160	13300		0.8089	0.405
	1740	19900		0.8431	0.537
シタラビン	1160	110	1 : 0.09524	0.4712	0.842
	1740	166		0.7121	0.619
デシタビン	775	1340	1 : 1.733	0.3618	0.528
	1160	2010		0.4748	0.573
	1740	3020		0.5994	0.627
グアデシタビン	775	469	1 : 0.6048	0.3478	0.558
	1160	702		0.4476	0.627
	1740	1050		0.5997	0.640
ゲムシタビン	1160	5.58	1 : 0.004813	0.6357	0.865
	1740	8.37		0.8623	0.757
トリフルリジン	1160	430	1 : 0.3703	0.6401	0.842
	1740	644		0.8343	0.696
	2620	970		0.9017	0.744
5-フルオロウラシル	1740	4300	1 : 2.469	0.7276	0.835
アザシチジン	1740	4080	1 : 2.344	0.6539	0.820
AZD6738	517	1037	1 : 2.005	0.5213	0.486
	775	1554		0.7989	0.318
	1160	2326		0.8880	0.309
プレキサセルチブ	345	1.98	1 : 0.005730	0.4283	0.363
	517	2.96		0.7673	0.207
	775	4.44		0.8934	0.174
SCH900776	345	910	1 : 2.639	0.5875	0.287
	517	1360		0.7191	0.250
	775	2050		0.8457	0.210
	1160	3060		0.8825	0.255
	1740	4590		0.8708	0.411
シスプラチン	2620	3610	1 : 3.669	0.9341	0.701
	3920	14400		0.9720	0.608
オキサリプラチン	1740	1060	1 : 0.6082	0.7638	0.787
カルボプラチン	2620	79500	1 : 30.35	0.8844	0.519
	3920	119000		0.9458	0.474
	5890	179000		0.9560	0.627
	8830	268000		0.9773	0.635
エトポシド	1740	3780	1 : 2.174	0.7574	0.631

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物5と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物5 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物5:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
スニチニブ	1160	1870	1 : 1.608	0.7514	0.740
	1740	2800		0.8380	0.811
カボザンチニブ	1740	5990	1 : 3.443	0.8307	0.688
ミドスタウリン	1740	250	1 : 0.1438	0.8366	0.624
ラパチニブ	1740	5990	1 : 3.443	0.8672	0.400
ルミネスピブ	1740	13.5	1 : 0.007735	0.8341	0.828
オラパリブ	1740	14800	1 : 8.494	0.7460	0.575
タラゾパリブ	1740	7980	1 : 4.587	0.7568	0.508

[0551] [表37]

細胞株:MV-4-11 (ヒト血液がん細胞株)					
実施例化合物5と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物5 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物5:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	370	6150	1 : 16.62	0.6600	0.739
	555	9220		0.9981	0.293
シタラビン	247	175	1 : 0.7082	0.4093	0.638
	370	262		0.6725	0.651
	555	393		0.9212	0.553
	833	590		0.9948	0.366
	1250	885		0.9986	0.386
デシタビン	247	50.2	1 : 0.2032	0.3382	0.685
	370	75.2		0.4753	0.725
	555	113		0.6924	0.709
	833	169		0.8888	0.693
	1250	254		0.9844	0.608
グアデシタビン	164	11.8	1 : 0.07224	0.2498	0.640
	247	17.8		0.3527	0.683
	370	26.7		0.4905	0.727
	555	40.1		0.7205	0.690
	833	60.2		0.9023	0.673
	1250	90.3		0.9892	0.557

[0552]

[表38]

細胞株:CFPAC-1 (ヒト膵臓がん細胞株)					
実施例化合物５と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物５(nM)	他の抗腫瘍剤(nM)	併用薬剤のモル比(実施例化合物５:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
ゲムシタビン	700	3.52	1 : 0.005031	0.5292	0.814
	1050	5.28		0.6974	0.788
AZD6738	311	616	1 : 1.982	0.2221	0.640
	466	924		0.5986	0.365
	700	1390		0.7586	0.358
	1050	2080		0.7838	0.495
プレキサセルチブ	311	1.89	1 : 0.006085	0.3644	0.579
	466	2.84		0.6946	0.413
	700	4.26		0.7564	0.525
SCH900776	466	253	1 : 0.5420	0.6428	0.283
	700	379		0.7803	0.283

[0553] [表39]

細胞株:HCT116 (ヒト大腸がん細胞株)					
実施例化合物５と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物５(nM)	他の抗腫瘍剤(nM)	併用薬剤のモル比(実施例化合物５:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
AZD6738	567	339	1 : 0.5975	0.3831	0.649
	851	508		0.9186	0.231
	1280	765		0.9567	0.250
プレキサセルチブ	567	10.7	1 : 0.01889	0.7563	0.289
	851	16.1		0.9499	0.180

[0554]

[表40]

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物 14 と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 14 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 14:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	874	5930	1 : 6.786	0.3063	0.549
	1310	8890		0.7007	0.387
	1970	13400		0.8610	0.377
	2950	20000		0.8736	0.537
シタラビン	874	72.2	1 : 0.08259	0.3745	0.670
	1310	108		0.4356	0.790
	1970	163		0.6170	0.616
	2950	244		0.7754	0.498
	4420	365		0.8591	0.490
デシタビン	1970	1340	1 : 0.6786	0.3867	0.542
	2950	2000		0.5183	0.577
	4420	3000		0.6737	0.602
グアデシタビン	1310	326	1 : 0.2487	0.2913	0.561
	1970	490		0.4560	0.503
	2950	734		0.5553	0.582
	4420	1100		0.6875	0.620
ゲムシタビン	4420	8.38	1 : 0.001897	0.8565	0.752
トリフルリジン	1970	288	1 : 0.1460	0.4363	0.892
	2950	431		0.6485	0.844
	4420	645		0.8577	0.678
	6640	969		0.9068	0.791
5-フルオロウラシル	4420	2700	1 : 0.6116	0.6619	0.880
アザシチジン	4420	4080	1 : 0.9241	0.7570	0.744
AZD6738	1310	1040	1 : 0.7902	0.5577	0.432
	1970	1560		0.7900	0.331
	2950	2330		0.8857	0.322
	4420	3490		0.8807	0.497
プレキサセルチブ	874	1.97	1 : 0.002259	0.4973	0.277
	1310	2.96		0.7864	0.193
	1970	4.45		0.8986	0.177
SCH900776	874	909	1 : 1.040	0.6512	0.194
	1310	1360		0.7883	0.184
	1970	2050		0.8714	0.191
	2950	3070		0.8814	0.271
シスプラチン	6640	9600	1 : 1.446	0.9244	0.791
	9960	14400		0.9690	0.692
オキサリプラチン	4420	1060	1 : 0.2397	0.7498	0.829

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物 14 と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 14 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 14:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
カルボプラチン	6640	79400	1 : 11.96	0.9157	0.620
	9960	119000		0.9630	0.605
	14900	178000		0.9756	0.734
	22400	268000		0.9882	0.773
エトポシド	4420	3790	1 : 0.8571	0.7245	0.707
スニチニブ	2950	1870	1 : 0.6339	0.7017	0.693
	4420	2800		0.8248	0.728
カボザンチニブ	4420	6000	1 : 1.357	0.7829	0.868
ミドスタウリン	4420	251	1 : 0.05670	0.8117	0.719
ラパチニブ	4420	6000	1 : 1.357	0.8641	0.512
ルミネスピブ	4420	13.5	1 : 0.003049	0.8373	0.786
オラパリブ	4420	14800	1 : 3.348	0.7031	0.668
タラゾパリブ	4420	7990	1 : 1.808	0.7406	0.540

[0555] [表41]

細胞株:MV-4-11 (ヒト血液がん細胞株)					
実施例化合物 14 と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 14 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 14:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	778	6150	1 : 7.902	0.5954	0.786
	1170	9250		0.9984	0.296
シタラビン	519	175	1 : 0.3367	0.2908	0.766
	778	262		0.6118	0.691
	1170	394		0.8743	0.599
	1750	589		0.9860	0.387
	2630	886		0.9984	0.269
デシタビン	519	50.1	1 : 0.09662	0.3361	0.707
	778	75.2		0.4089	0.872
	1170	113		0.5994	0.849
	1750	169		0.8350	0.717
	2630	254		0.9588	0.599
グアデシタビン	519	17.8	1 : 0.03435	0.3318	0.767
	778	26.7		0.4449	0.844
	1170	40.2		0.6448	0.797
	1750	60.1		0.8620	0.668
	2630	90.3		0.9686	0.545

[0556]

[表42]

細胞株:CFPAC-1 (ヒト膵臓がん細胞株)					
実施例化合物 14 と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 14 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 14:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
ゲムシタビン	2080	5.28	1 : 0.002538	0.6749	0.756
	3120	7.92		0.7790	0.752
AZD6738	925	925	1 : 1.000	0.5930	0.296
	1390	1390		0.7353	0.259
プレキサセルチブ	616	1.89	1 : 0.003070	0.2455	0.886
	925	2.84		0.6771	0.452
	1390	4.27		0.7725	0.514
SCH900776	925	253	1 : 0.2734	0.4714	0.465
	1390	380		0.7231	0.322
	2080	569		0.7671	0.409

[0557] [表43]

細胞株:HCT116 (ヒト大腸がん細胞株)					
実施例化合物 14 と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 14 (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 14:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
AZD6738	1000	226	1 : 0.2257	0.4422	0.804
	1500	339		0.9071	0.235
	2250	508		0.9646	0.192
	3380	763		0.9574	0.322
プレキサセルチブ	1000	7.14	1 : 0.007135	0.3054	0.535
	1500	10.7		0.8469	0.208
	2250	16.1		0.9453	0.174

[0558]

[表44]

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物 209A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 209A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 209A:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	188	5930	1 : 31.54	0.3666	0.558
	282	8890		0.7059	0.386
	423	13300		0.8660	0.339
	635	20000		0.8634	0.515
シタラビン	188	72.2	1 : 0.3838	0.3588	0.777
	282	108		0.4675	0.759
	423	162		0.6516	0.581
	635	244		0.7994	0.474
	952	365		0.8410	0.574
デシタビン	423	1330	1 : 3.154	0.4274	0.542
	635	2000		0.5615	0.569
グアデシタビン	423	489	1 : 1.156	0.4525	0.577
	635	734		0.6179	0.522
ゲムシタビン	635	5.60	1 : 0.008817	0.7031	0.792
	952	8.39		0.8749	0.791
トリフルリジン	423	287	1 : 0.6784	0.4046	0.883
	635	431		0.5907	0.897
	952	646		0.8235	0.733
	1430	970		0.9021	0.775
5-フルオロウラシル	952	4310	1 : 4.523	0.7187	0.853
アザシチジン	635	2740	1 : 4.315	0.6005	0.850
	952	4110		0.8264	0.520
AZD6738	282	1040	1 : 3.672	0.5590	0.402
	423	1550		0.7925	0.315
	635	2330		0.8851	0.317
プレキサセルチブ	188	1.97	1 : 0.01050	0.5015	0.258
	282	2.96		0.7685	0.189
	423	4.44		0.8944	0.169
SCH900776	188	909	1 : 4.834	0.6553	0.180
	282	1360		0.7965	0.170
	423	2040		0.8795	0.177
	635	3070		0.8744	0.273
シスプラチン	1430	9610	1 : 6.722	0.9358	0.709
	2140	14400		0.9740	0.632
オキサリプラチン	952	1060	1 : 1.114	0.7832	0.762
カルボプラチン	1430	79500	1 : 55.60	0.9282	0.618
	2140	119000		0.9721	0.528
	3210	178000		0.9813	0.630
エトポシド	952	3790	1 : 3.983	0.7460	0.635

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物 209A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 209A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 209A:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
スニチニブ	635	1870	1 : 2.946	0.6919	0.688
	952	2800		0.8234	0.723
カボザンチニブ	952	6000	1 : 6.307	0.8982	0.486
ミドスタウリン	952	251	1 : 0.2635	0.8520	0.583
ラパチニブ	952	6000	1 : 6.307	0.8816	0.443
ルミネスピブ	952	13.5	1 : 0.01417	0.8172	0.832
オラパリブ	952	14800	1 : 15.56	0.7947	0.478
タラゾパリブ	952	8000	1 : 8.402	0.7998	0.422

[0559] [表45]

細胞株:MV-4-11 (ヒト血液がん細胞株)					
実施例化合物 209A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 209A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 209A:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	145	6160	1 : 42.45	0.9458	0.598
シタラビン	96.6	175	1 : 1.809	0.5055	0.739
	145	262		0.8261	0.664
	217	393		0.9736	0.510
	326	590		0.9981	0.330
デシタビン	64.4	33.4	1 : 0.5191	0.2551	0.793
	96.6	50.1		0.3812	0.839
	145	75.2		0.6143	0.790
	217	113		0.8536	0.715
	326	169		0.9689	0.627
グアデシタビン	96.6	17.8	1 : 0.1845	0.4376	0.766
	145	26.8		0.6306	0.767
	217	40.0		0.8301	0.753
	326	60.1		0.9675	0.631

[0560]

[表46]

細胞株:CFPAC-1 (ヒト膵臓がん細胞株)					
実施例化合物 209A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 209A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 209A:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
ゲムシタビン	339	3.52	1 : 0.01039	0.5348	0.855
	508	5.28		0.6998	0.736
AZD6738	226	925	1 : 4.093	0.5736	0.478
	339	1390		0.7322	0.429
	508	2080		0.7827	0.531
プレキサセルチブ	151	1.90	1 : 0.01256	0.3163	0.735
	226	2.84		0.6872	0.558
	339	4.26		0.7662	0.704
SCH900776	226	253	1 : 1.119	0.5579	0.385
	339	379		0.7356	0.348
	508	568		0.7649	0.474

[0561] [表47]

細胞株:HCT116 (ヒト大腸がん細胞株)					
実施例化合物 209A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 209A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 209A:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
AZD6738	281	339	1 : 1.206	0.2770	0.877
	421	508		0.8773	0.289
	632	762		0.9571	0.242
プレキサセルチブ	187	7.13	1 : 0.03813	0.1703	0.792
	281	10.7		0.8191	0.230
	421	16.1		0.9441	0.173

[0562]

[表48]

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物 235A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 235A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 235A:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	520	8870	1 : 17.06	0.4460	0.568
	780	13300		0.7798	0.423
	1170	20000		0.8525	0.504
	1750	29900		0.8595	0.734
シタラビン	780	111	1 : 0.1421	0.4015	0.878
	1170	166		0.6327	0.693
	1750	249		0.8184	0.581
デシタビン	520	1340	1 : 2.584	0.2897	0.570
	780	2020		0.4383	0.567
	1170	3020		0.5537	0.650
グアデシタビン	520	469	1 : 0.9020	0.2878	0.568
	780	704		0.4237	0.583
	1170	1060		0.5377	0.670
ゲムシタビン	780	5.60	1 : 0.007179	0.6511	0.844
	1170	8.40		0.8624	0.714
トリフルリジン	780	431	1 : 0.5524	0.5850	0.869
	1170	646		0.8250	0.680
	1750	967		0.8950	0.739
5-フルオロウラシル	1170	4310	1 : 3.682	0.6738	0.880
アザシチジン	780	2740	1 : 3.514	0.5392	0.822
	1170	4110		0.6909	0.767
AZD6738	346	1030	1 : 2.990	0.5478	0.435
	520	1550		0.7920	0.323
	780	2330		0.8869	0.314
	1170	3500		0.8817	0.486
プレキサセルチブ	231	1.97	1 : 0.008547	0.4315	0.331
	346	2.96		0.7784	0.191
	520	4.44		0.8915	0.174
SCH900776	231	909	1 : 3.936	0.6135	0.262
	346	1360		0.7038	0.280
	520	2050		0.8035	0.275
	780	3070		0.8771	0.275
	1170	4610		0.8705	0.430
シスプラチン	1750	9580	1 : 5.473	0.9113	0.832
	2630	14400		0.9711	0.635
オキサリプラチン	1170	1060	1 : 0.9071	0.7355	0.793

細胞株:A549 (ヒト肺がん細胞株)					
実施例化合物 235A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 235A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 235A:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
カルボプラチン	1750	79200	1 : 45.27	0.8325	0.609
	2630	119000		0.9438	0.461
	3950	179000		0.9600	0.575
	5920	268000		0.9739	0.688
エトポシド	1170	3790	1 : 3.243	0.6978	0.763
スニチニブ	780	1870	1 : 2.399	0.6775	0.709
	1170	2810		0.8225	0.675
カボザンチニブ	1170	6010	1 : 5.135	0.7659	0.871
ミドスタウリン	1170	251	1 : 0.2145	0.7639	0.775
ラパチニブ	1170	6010	1 : 5.135	0.8726	0.417
ルミネスピブ	1750	8.13	1 : 0.004645	0.8795	0.819
オラパリブ	1170	14800	1 : 12.67	0.6832	0.683
タラゾパリブ	1170	8000	1 : 6.841	0.6990	0.585

[0563] [表49]

細胞株:MV-4-11 (ヒト血液がん細胞株)					
実施例化合物 235A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 235A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 235A:他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
フルダラビンヌクレオシド	203	6150	1 : 30.32	0.7607	0.746
	304	9220		0.9988	0.320
シタラビン	90.1	116	1 : 1.292	0.1704	0.740
	135	174		0.4683	0.645
	203	262		0.7568	0.624
	304	393		0.9522	0.510
	456	589		0.9958	0.365
	684	884		0.9989	0.374
デシタビン	90.1	33.4	1 : 0.3708	0.2126	0.725
	135	50.1		0.3356	0.757
	203	75.3		0.5302	0.764
	304	113		0.7532	0.760
	456	169		0.9339	0.687
	684	254		0.9935	0.535
グアデシタビン	90.1	11.9	1 : 0.1318	0.2567	0.633
	135	17.8		0.4131	0.638
	203	26.8		0.5802	0.696
	304	40.1		0.7974	0.689
	456	60.1		0.9524	0.617
	684	90.2		0.9930	0.544

[0564]

[表50]

細胞株:CFPAC-1 (ヒト膵臓がん細胞株)					
実施例化合物 235A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 235A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 235A: 他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
ゲムシタビン	722	5.28	1 : 0.007318	0.6762	0.722
AZD6738	214	617	1 : 2.883	0.2450	0.777
	321	925		0.5873	0.338
	481	1390		0.7446	0.295
	722	2080		0.7899	0.368
プレキサセルチブ	214	1.89	1 : 0.008850	0.3469	0.645
	321	2.84		0.6687	0.344
	481	4.26		0.7578	0.372
SCH900776	321	253	1 : 0.7883	0.4978	0.474
	481	379		0.7223	0.382
	722	569		0.7722	0.484

[0565] [表51]

細胞株:HCT116 (ヒト大腸がん細胞株)					
実施例化合物 235A と併用した他の抗腫瘍剤	実施例化合物 235A (nM)	他の抗腫瘍剤 (nM)	併用薬剤のモル比 (実施例化合物 235A: 他の抗腫瘍剤)	Fa 値	CI 値
AZD6738	475	339	1 : 0.7135	0.6249	0.429
	712	508		0.9468	0.182
プレキサセルチブ	317	7.15	1 : 0.02255	0.3131	0.557
	475	10.7		0.8595	0.224
	712	16.1		0.9459	0.197

[0566] これらの結果から、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物はいずれも、代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、植物アルカロイド系薬剤、及び分子標的薬を含む種々の抗腫瘍剤のいずれかと組み合わせて使用した場合に、ヒト肺がん細胞株、ヒト血液がん細胞株、ヒト膵臓がん細胞株、及びヒト大腸がん細胞株の増殖を相乗的に阻害することが明らかとなった。

[0567] また、ヒト腫瘍細胞を移植したヌードマウス（ＢＡＬＢ／ｃＡ　Ｊｃｌ－ｎｕ／ｎｕ）を用いたｉｎ　ｖｉｖｏ試験において、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物と他の抗腫瘍剤の併用投与群は、最終評価日において、各々単独の薬剤投与群と比較して統計学上有意な抗腫瘍効果を示した。さらに併用投与群の平均体重変化率は、投与前（ｄａｙ０）の体重の２０％未満

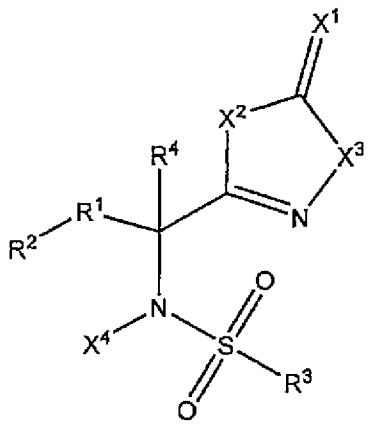
であり、許容できる範囲の変化であった。

[0568] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（Ｉ）：

[化1]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含むことを特徴とする、腫瘍の治療及び／又は予防のための組み合わせ製剤。

[請求項2] 式（Ｉ）中、

X^1は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基を示し、ここで、該R^2は、置換基としてR^{21}を有していてもよく；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（R^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有していてもよいか、又は、４～８員飽和複素環と縮合していてもよい（ここで飽和複素環は置換基としてR^cを有していてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり

；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

R^{4}は、水素原子である、

請求項１記載の組み合わせ製剤。

[請求項3] 式（Ｉ）中、

X^{1}は、酸素原子であり；

X^{2}は、酸素原子であり；

X^{3}は、－ＮＨ－であり；

X^{4}は、水素原子であり；

R^{1}は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、一方が水素原子であり、他方がＣ１－Ｃ６アルキル基であり；

R^{2}は、フェニル基を示し、ここで、該R^{2}は、置換基としてR^{21}を有していてもよく；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（R^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^{3}は、置換基としてR^{31}を有していてもよいか、又は、酸素原子を１個有する単環の６員の飽和複素環と縮合していてもよい（ここで飽和複素環は置換基としてＲｃを有していてもよい）、フェニル基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていて

もよい）；

R^4は、水素原子である、

請求項１又は２記載の組み合わせ製剤。

[請求項4] 式（Ｉ）中、

X^1は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、一方が水素原子であり、他方がメチル基であり；

R^2は、置換基としてR^{21}を有するフェニル基を示し；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基でありR^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有するフェニル基、又は置換基としてＲｃを有するクロマニル基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

R^4は、水素原子である、

請求項１～３のいずれか１項記載の組み合わせ製剤。

[請求項5] スルホンアミド化合物が以下の（１）～（５）に表される化合物のいずれかである、請求項１～４のいずれか１項記載の組み合わせ製剤：

（１）５－ブロモ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒ

ドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（２）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（３）５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド

（４）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（３－クロロ－６－フルオロ－２－メチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシ－４－メチルクロマン－８－スルホンアミド

（５）５－クロロ－Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）－４－ヒドロキシクロマン－８－スルホンアミド。

[請求項6] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することを特徴とする、請求項１～５のいずれか１項記載の組み合わせ製剤。

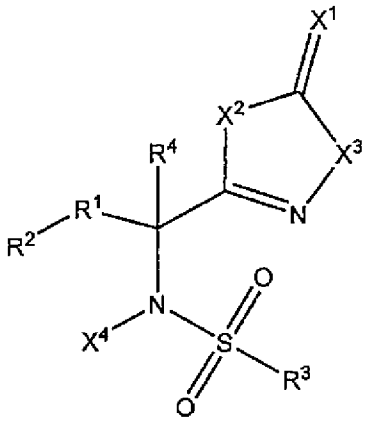
[請求項7] 他の抗腫瘍剤が、代謝拮抗剤、プラチナ系薬剤、植物アルカロイド系薬剤、及び分子標的薬から選ばれる少なくとも１種以上である、請求項１～６のいずれか１項記載の組み合わせ製剤。

[請求項8] 他の抗腫瘍剤が、５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）、トリフルリジン、フルダラビン（又は活性代謝物であるフルダラビンヌクレオシド）、シタラビン、ゲムシタビン、デシタビン、グアデシタビン、アザシチジン、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、エ

トポシド、ＡＺＤ６７３８、プレキサセルチブ（Ｐｒｅｘａｓｅｒｔｉｂ）、ＳＣＨ９００７７６、ルミネスピブ、オラパリブ、タラゾパリブ、ラパチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、又はミドスタウリンから選ばれる少なくとも１種以上である、請求項１～７のいずれか１項記載の組み合わせ製剤。

[請求項9] 下記式（Ｉ）：

[化2]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していても

よく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

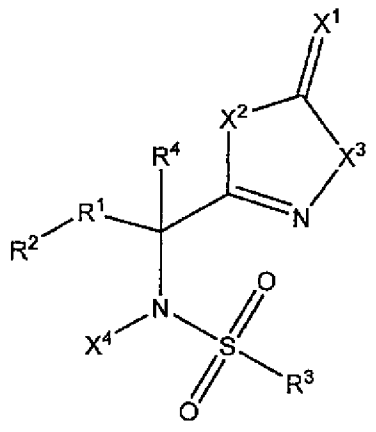
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を有効成分とする、他の抗腫瘍剤の抗腫瘍効果増強剤。

[請求項10] 他の抗腫瘍剤を投与された癌患者を治療するための、スルホンアミド化合物又はその塩を含有する抗腫瘍剤であって、スルホンアミド化合物が、下記式（Ｉ）：

[化3]



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

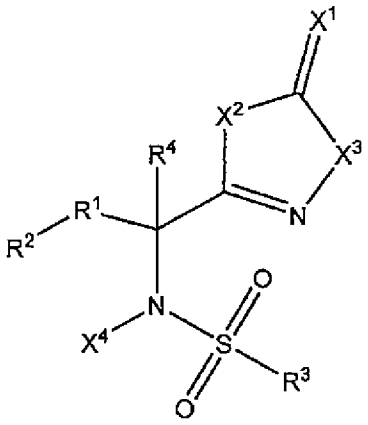
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表される化合物である抗腫瘍剤。

[請求項11] スルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを含む医薬組成物であって、スルホンアミド化合物が、下記式（Ｉ）：

[化4]



（Ｉ）

[式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、
或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

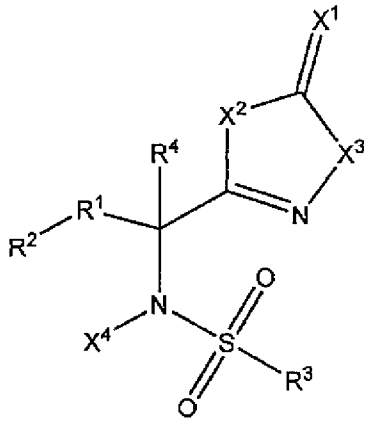
Ｒ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、Ｘ[2]が酸素原子、Ｘ[3]が－ＮＨ－、Ｘ[4]が水素原子、Ｒ[1]が－ＣＨ$_2$－、Ｒ[2]がフェニル基、Ｒ[3]が４－メチルフェニル基、Ｒ[4]が水素原子であるとき、Ｘ[1]は酸素原子である。）］

で表される化合物である上記組成物。

[請求項12] 他の抗腫瘍剤と同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することによって腫瘍の治療及び／又は予防に使用するための下記式（Ｉ）：

[化5]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示

し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^{2}は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^{2}は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^{3}は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^{3}は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

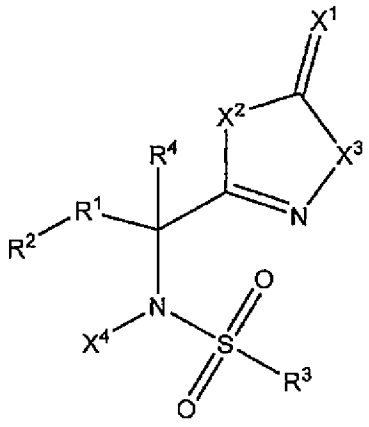
R^{4}は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^{2}が酸素原子、X^{3}が－ＮＨ－、X^{4}が水素原子、R^{1}が－CH_2－、R^{2}がフェニル基、R^{3}が４－メチルフェニル基、R^{4}が水素原子であるとき、X^{1}は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩。

［請求項13］　同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することによって腫瘍の治療及び／又は予防に使用するための下記式（Ｉ）：

[化6]



（I）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していても

よく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

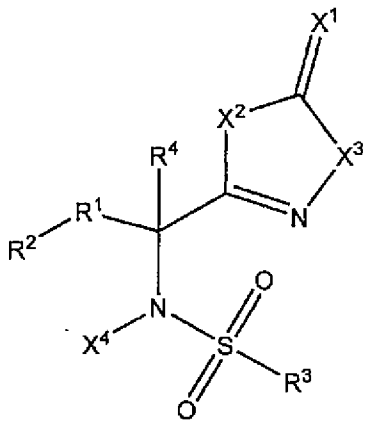
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを組み合わせ製剤として含む製品。

［請求項14］　下記式（Ｉ）：

［化7］



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、

ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

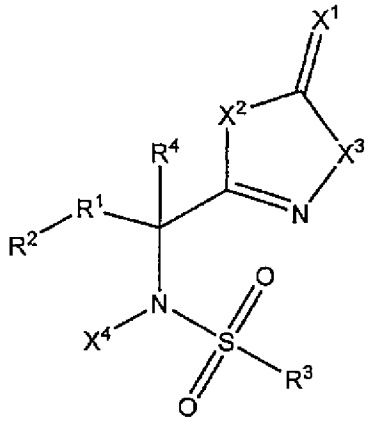
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、他の抗腫瘍剤とを同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することを含む、腫瘍の治療及び／又は予防方法。

［請求項15］　下記式（Ｉ）：

[化8]



（I）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していても

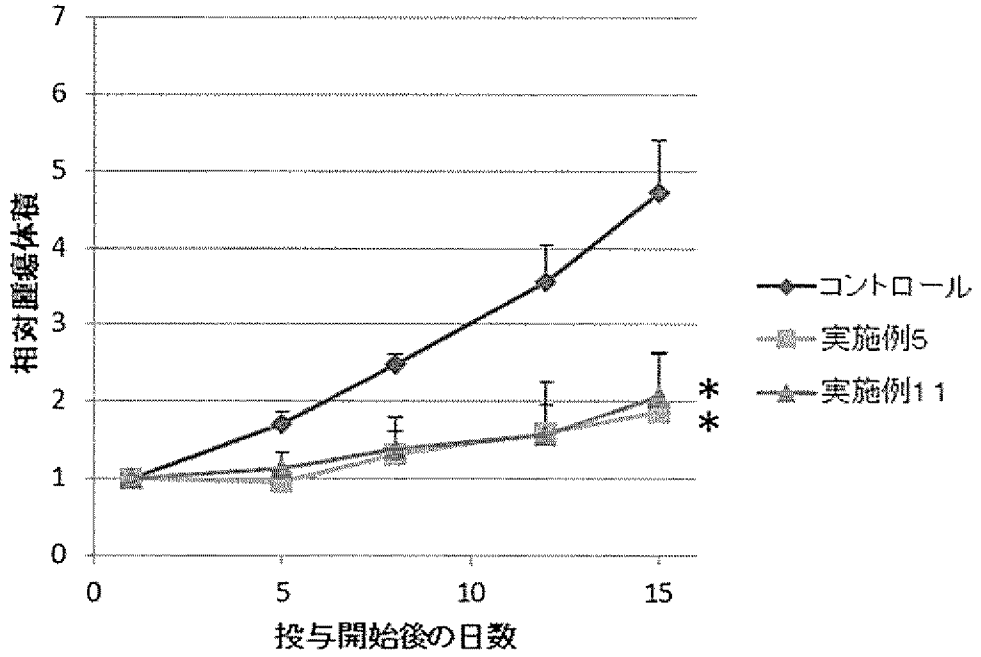
よく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

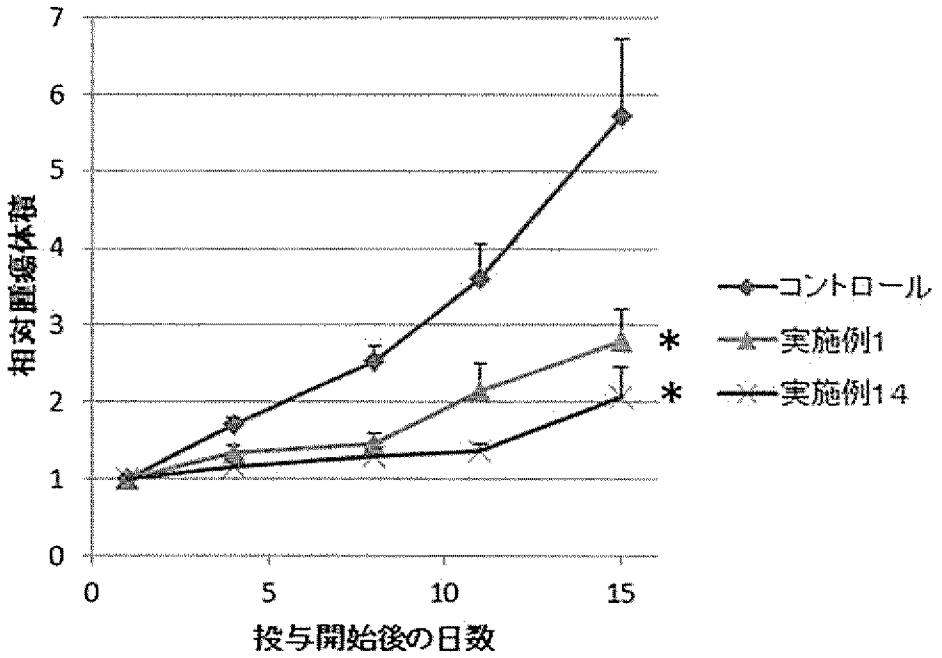
（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を、他の抗腫瘍剤が投与された癌患者に投与することを含む、腫瘍の治療及び／又は予防方法。

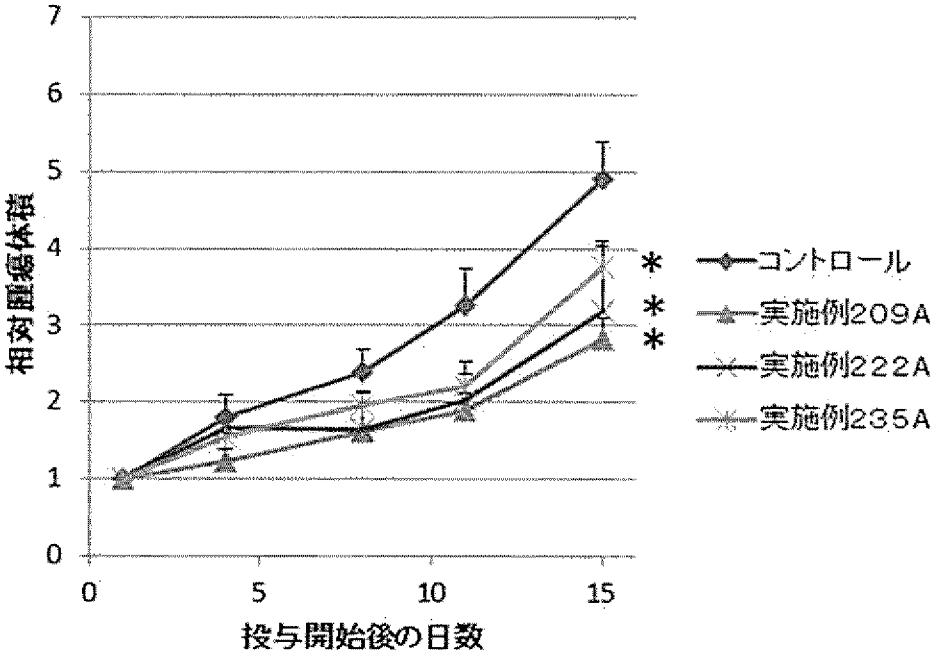
[図1]


相対腫瘍体積
投与開始後の日数
コントロール
実施例5
実施例11
*
*

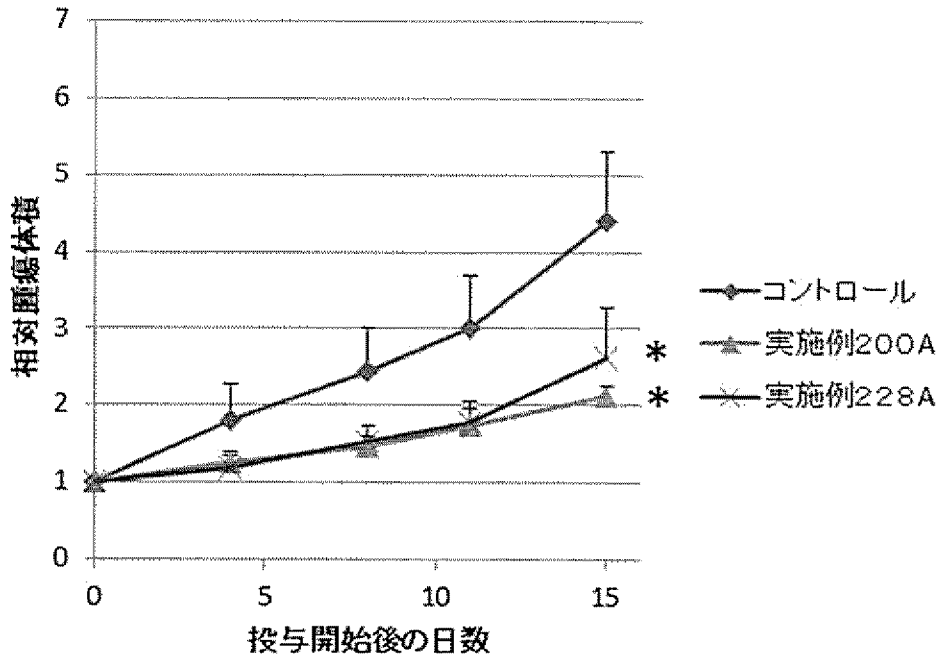
[図2]


相対腫瘍体積
投与開始後の日数
コントロール
実施例1
実施例14
*
*

[図3]


7
6
5
4
3
2
1
0
0
5
10
15
相対腫瘍体積
投与開始後の日数
＊
＊
＊
コントロール
実施例209A
実施例222A
実施例235A

[図4]


7
6
5
4
3
2
1
0
0
5
10
15
相対腫瘍体積
投与開始後の日数
＊
＊
コントロール
実施例200A
実施例228A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/043697

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. A61K31/4245(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D249/04(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. A61K31/4245, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D249/04

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2017/209155 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07 December 2017, claims 1-33 & CA 3025887 A1, claims 1-33 & TW 201800395 A	12
P, A		1-11, 13-15
A	WO 2017/150725 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 08 September 2017 & AU 2017226389 A & KR 10-2018-0118719 A & TW 201733590 A	1-15
A	WO 2017/111074 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 June 2017 & EP 3395345 A1 & AU 2016379290 A & KR 10-2018-0095054 A & TW 201729811 A	1-15

☐ 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	Date of mailing of the international search report
28 January 2019 (28.01.2019)	05 February 2019 (05.02.2019)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１８／０４３６９７

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/4245(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D249/04(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/4245, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D249/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

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
P,X	WO 2017/209155 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2017.12.07, 請求項１－３３ & CA 3025887 A1,Claims 1-33 & TW 201800395 A	12
P,A		1-11,13-15
A	WO 2017/150725 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2017.09.08, & AU 2017226389 A & KR 10-2018-0118719 A & TW 201733590 A	1-15
A	WO 2017/111074 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 2017.06.29, & EP 3395345 A1 & AU 2016379290 A & KR 10-2018-0095054 A & TW 201729811 A	1-15

☐　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	国際調査報告の発送日
２８．０１．２０１９	０５．０２．２０１９

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	山村　祥子	４Ｕ　９２１７
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９	