

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 2 月 27 日 (27.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/016266 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07C 235/80, 237/42,  
311/46, 317/40, C07D 213/30, 213/68, 213/75, 215/12,  
215/38, 231/12, 233/64, 239/26, 241/12, 249/08, 257/04,  
261/08, 263/14, 271/10, 277/24, 277/46, 295/18, 295/22,  
307/81, 317/66, 401/12, 403/12, 417/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08211

(22) 国際出願日: 2002 年 8 月 12 日 (12.08.2002)

(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2001-247346 2001 年 8 月 16 日 (16.08.2001) JP  
特願2001-372066 2001 年 12 月 5 日 (05.12.2001) JP  
特願2002-151232 2002 年 5 月 24 日 (24.05.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本た  
ばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP];  
〒105-8422 東京都港区虎ノ門二丁目 2 番 1 号 Tokyo  
(JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤 晋 (KA-  
TOH, Susumu) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻市紫町

1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所  
内 Osaka (JP). 宮崎 将 (MIYAZAKI, Susumu) [JP/JP]; 〒  
569-1125 大阪府高槻市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産  
業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP). 羽深 典之  
(HABUKA, Noriyuki) [JP/JP]; 〒569-1125 大阪府高槻  
市紫町 1 番 1 号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合  
研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村  
大和生命ビル Osaka (JP).

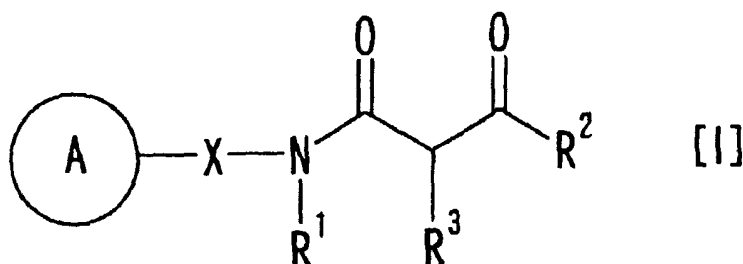
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM,  
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特

[続葉有]

(54) Title:  $\beta$ -KETOAMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称:  $\beta$ -ケトアミド化合物及びその医薬用途



(57) Abstract:  $\beta$ -Ketoamide compounds represented by the following general formula [I]: [I] wherein each symbol is as defined in the description; pharmaceutically acceptable salts thereof and anti-HIV agents containing these compounds. Because of having an HIV integrase inhibitory activity, the above compounds are useful as anti-HIV agents to be used in remedies or preventives for AIDS. Further efficacious anti-HIV agents can be obtained by combining the compounds with other anti-HIV agents such as a protease inhibitor or a reverse transcriptase inhibitor. Because of showing a specifically high inhibitory activity on integrase, these compounds are usable as safe drugs with little side effects on the human body.

[続葉有]



WO 03/016266 A1



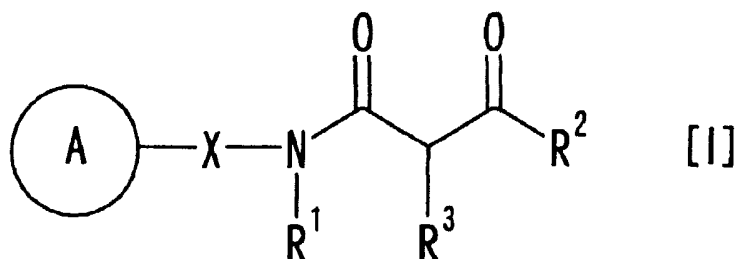
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類：  
— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明は、下記一般式 [ I ]



(式中、各記号は明細書に記載の通りである。) で表される  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及びそれら化合物を含有してなる抗H I V剤に関する。本発明の化合物は、H I Vインテグラーゼ活性を阻害する作用を有し、抗H I V剤として、エイズの治療剤若しくは予防剤として有用である。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗H I V剤との併用により、更に有効な抗H I V剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

## 明細書

 $\beta$ -ケトアミド化合物及びその医薬用途

## 技術分野

本発明は、抗HIV剤として有用な新規な $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許  
5 容されるその塩に関する。また本発明は、ある種の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製  
薬上許容されるその塩の抗HIV剤としての新規な用途に関する。更に詳しくは、  
特にインテグラーゼ阻害活性により抗HIV作用を示す $\beta$ -ケトアミド化合物又  
は製薬上許容されるその塩を含む抗HIV剤に関する。

## 背景技術

10 レトロウイルスに属するHIV (Human Immunodeficiency Virus (type 1): ヒト免疫不全症ウイルス) は、エイズ (AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome: 後天性免疫不全症候群) の原因ウイルスである。

HIVは、ヘルパーT細胞、マクロファージ、樹状細胞といったCD4陽性細  
15 胞群を標的とし、これら免疫担当細胞を破壊し、免疫不全症を引き起こす。

従って、エイズの治療若しくは予防のためには、生体内のHIVを根絶する或  
いは増殖を抑制する薬剤が有効である。

HIVは、2分子のRNA遺伝子を殻内に有し、更にその殻を外皮蛋白質で覆  
っている。RNAにはウイルス特有の複数の酵素(プロテアーゼ、逆転写酵素、  
20 インテグラーゼ等)等がコードされ、核内には翻訳された逆転写酵素及びインテ  
グラーゼが、核内外にはプロテアーゼが存在する。

HIVは宿主細胞内に吸着・侵入後、脱殻を起こし、細胞質内にRNAとイン  
テグラーゼ等の複合体を放出する。該RNAからは逆転写酵素によりDNAが転  
写され、完全長の二本鎖DNAが生成される。該DNAは宿主細胞核内に移行し、  
25 インテグラーゼにより宿主細胞DNAに組み込まれる。組み込まれたDNAは宿  
主細胞のポリメラーゼによってmRNAに変換され、該mRNAからはHIVプ  
ロテアーゼ等により、ウイルス形成に必要な種々の蛋白質が合成され、最終的に  
ウイルス粒子が形成され、出芽・遊離する。

HIVの増殖にはこれらウイルス特異的酵素が必須とされており、抗ウイルス

剤開発のターゲットとして注目され、既に、いくつかの抗H I V剤が開発されている。

例えば、逆転写酵素阻害剤として、ジドブジン、ジダノシン、ラミブジン等、プロテアーゼ阻害剤として、インジナビル、ネルフィナビル等が既に市販されている。

また、これらの薬剤を併用する多剤併用療法も用いられ、例えば、逆転写酵素阻害剤（ジドブジンとジダノシン）の2剤併用、逆転写酵素阻害剤（ジドブジンとラミブジン）とプロテアーゼ阻害剤（ネルフィナビル）との3剤併用等が臨床で用いられ、これら多剤併用療法がエイズ治療の主流となってきている。

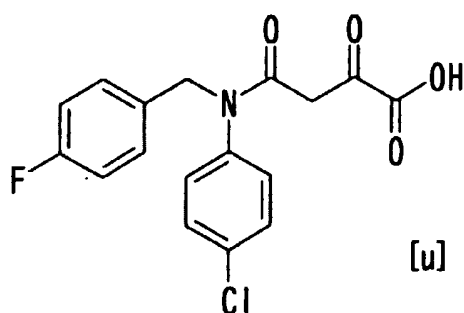
しかし、これら薬剤には肝機能障害、めまい等の中枢神経障害等の副作用が知られているものもあり、薬剤に対する耐性の獲得も問題となっている。そればかりか、多剤併用療法に対する多剤耐性を示すH I Vの出現も知られている。

この様な状況下、更なる新規の薬剤の開発、特に新しいメカニズムによる抗H I V剤の開発が望まれており、レトロウイルスに特徴的なインテグラーゼがH I Vの増殖に必須の酵素であることから、インテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V剤の開発が期待されている。

しかしながら、未だ有効なインテグラーゼ阻害剤は見出されていない。

次に本発明の化合物に比較的類似の既知化合物について述べる。

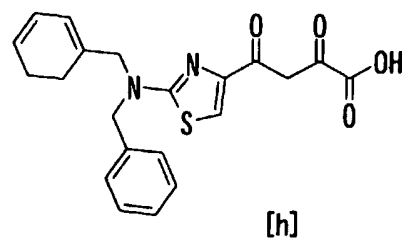
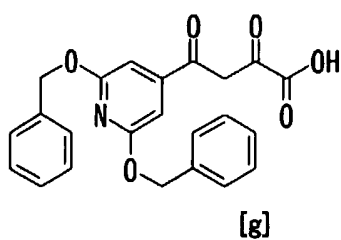
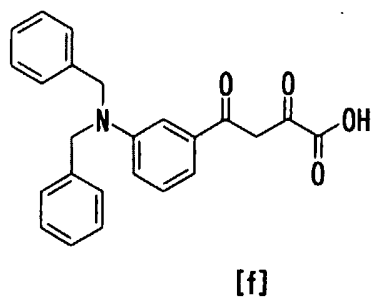
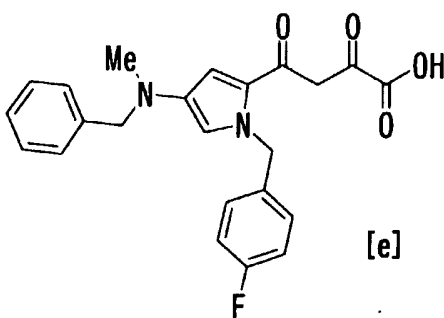
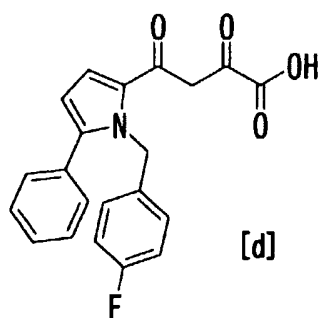
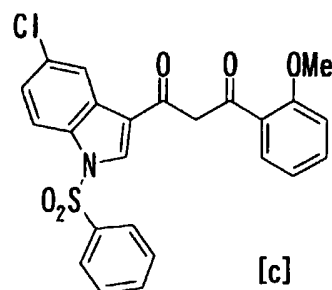
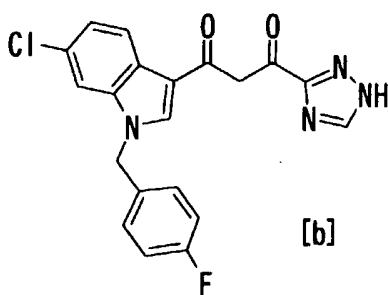
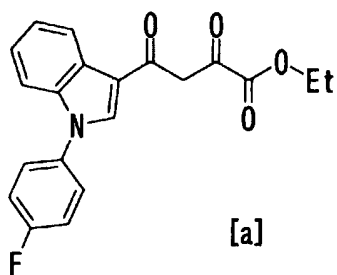
WO 01 / 9 6 2 8 3号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V剤として、下記β-ケトアミド化合物[u]等が記載されている。

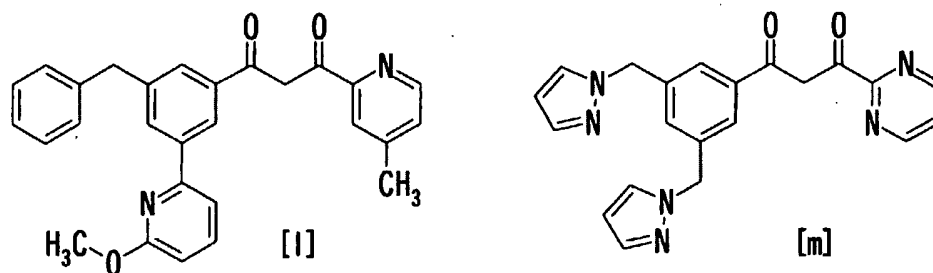
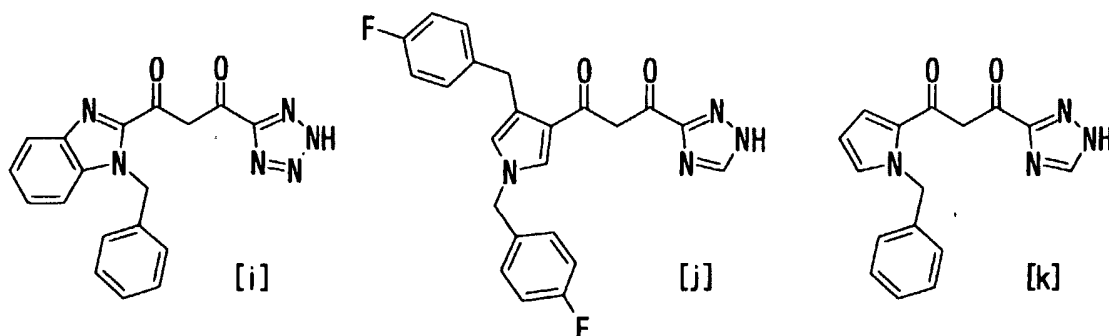


なお、当該公報の最先の公開日は、2001年12月20日（WO 01 / 9 6 2 8 3号）であるのに対し、本出願の優先権主張日が、それ以前の2001年8月16日であることを考慮されたい。

WO 99/50245号 (EP 1069111号)、WO 99/62513号、  
WO 99/62520号、WO 99/62897号、WO 00/39086号及  
びWO 01/00578号には、インテグラーゼ阻害活性を有する抗HIV剤と  
して、それぞれ、WO 99/50245号には下記化合物 [a]、[b]、[c] 等  
5 が、WO 99/62513号には下記化合物 [d]、[e] 等が、WO 99/62  
520号には下記化合物 [f]、[g] 等が、WO 99/62897号には下記化  
合物 [h] 等が、WO 00/39086号には下記化合物 [i]、[j]、[k] 等  
が、WO 01/00578号には下記化合物 [l]、[m] 等が記載されている。

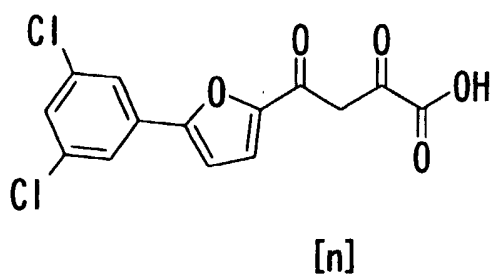
しかし、これら公報には本明細書中に開示の  $\beta$ -ケトアミド化合物は含まれず、  
10 またそれを示唆する記載も見られない。





また、WO 00/06529号には下記化合物 [n] 等が記載されている。

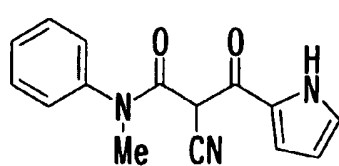
しかし、当該公報には本明細書中に開示の  $\beta$ -ケトアミド化合物は含まれず、  
 5 抗HIV剤としての利用に関する記載はあるものの、インテグラーゼ阻害活性に  
 ついての記載はなく、またそれを示唆する記載も見られない。



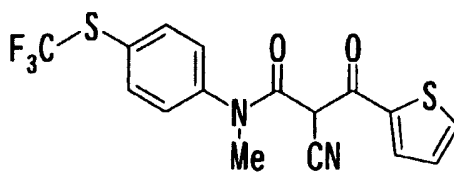
次に、本発明の化合物に構造類似の既知  $\beta$ -ケトアミド化合物について述べる。

DE 3 411 301号には鎮痛薬として下記化合物 [o] 等が、DE 4 330  
 10 1005号には殺虫剤として下記化合物 [p] 等が記載されている。

しかし、当該公報には本明細書中に開示の  $\beta$ -ケトアミド化合物は含まれず、  
 抗HIV剤としての利用に関する記載もなく、またそれを示唆する記載も見られ  
 ない。



[o]

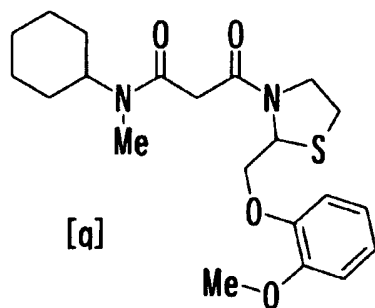


[p]

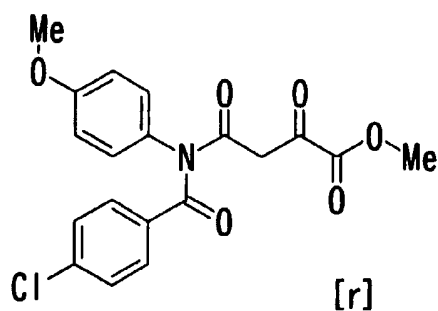
次に、本発明のβ-ケトアミド化合物に構造類似の既知のβ-ケトアミド化合物について述べる。

特表平3—504123号(WO89/08648号)には鎮咳剤として下記  
 5 化合物[q]等が、FR2000747号には下記化合物[r]等が、文献(F  
 a r m a c o . E d . S c i . 34(6), 469—77, 1979)には下記  
 化合物[s]等が、文献(Z. N a t u r f o r s c h . , B : C h e m . S c  
 i . , 51(8), 1084—98, 1996)には下記化合物[t]等が記載  
 されている。

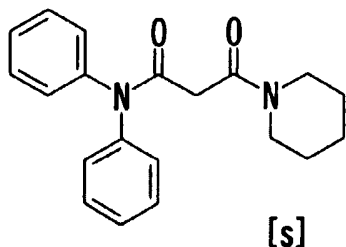
10 しかし、該刊行物に開示の化合物は、本明細書中の新規β-ケトアミド化合物  
 とは一致せず、また、該刊行物には、抗HIV剤としての利用に関する記載も、  
 それを示唆する記載も見られない。



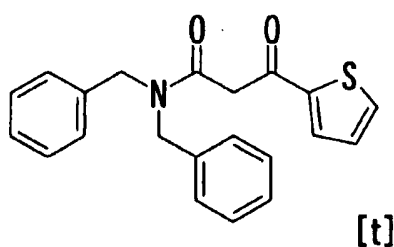
[q]



[r]



[s]



[t]

#### 発明の開示

15 これまでの研究及び臨床結果から得られた知見より、抗HIV剤はエイズ発症

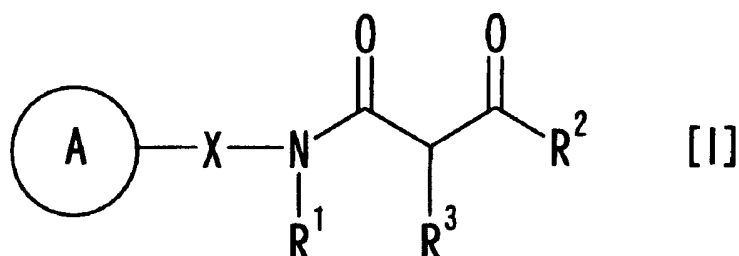
の予防及び治療に有効であり、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物は有効な抗HIV剤に成り得る。

従って、本発明は、抗HIV作用を有する薬剤、特にインテグラーゼ阻害作用を有する薬剤を提供することを課題とする。

- 5 本発明者らは、抗HIV作用、特にインテグラーゼ阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

より詳しくは下記(1)乃至(46)に示す通りである。

(1) 下記一般式[I]で表されるβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。



10

[式中、

環Aは、

下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基、又は、下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されて

15

もよい複素環基であり、  
ここで、該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する。

グループA：

ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C2-10アルケニル基、下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10アルキル基、下記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基、下記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基、 $-\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{a4}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a4}}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C1-6アルキレン}-\text{COR}^{\text{a4}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{COR}^{\text{a4}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{COCO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{SO}_2$

25

$R^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}CONR^{a2}R^{a3}$ 。

グループB：

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、C1-10 アルコキシカルボニル基、  
C1-10 アルコキシ基、C1-4 アルコキシC1-4 アルコキシ基、C1-10 アルキルア  
5 ミノ基、ジ(C1-10 アルキル)アミノ基、下記グループCから選ばれる1乃至  
5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基、及び、下記グループCから  
選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基。

ここで、該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原  
子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する。

10 グループC：

水酸基、ハロゲン原子、C1-10 アルキル基、及び、C1-10 アルコキシ基。

ここで、 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ 及び $R^{a5}$ は、それぞれ同一若しくは異なって、

水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよ  
いC1-10 アルキル基、上記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換  
15 されてもよいC3-10 炭素環基、又は、上記グループCから選ばれる1乃至5個  
の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。）であり、

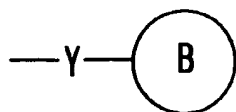
Xは、

結合、C1-6 アルキレン、C2-6 アルケニレン、又は、 $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-*$  {ここで、Zは、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ （式中、 $R^4$ は、水素原子又はC  
20 1-4 アルキル基である。）、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、又は、 $-SO_2-$ であり、mは、  
0又は1乃至4の整数を示し、nは、1乃至4の整数を示し、当該置換基は、\*  
側でβ-ケトアミドの窒素原子と結合する。}

であり、

$R^1$ は、

25 C1-10 アルキル基、C2-10 アルケニル基、又は、



（式中、YはXと同義であり、環Bは環Aと同義である。また、YとX及び環B

と環Aは、それぞれ同一であっても異なってもよい。)であり、

$R^2$ は、

$-\text{CO}_2R^5$ 、 $-\text{CONR}^6R^7$ 、 $-\text{COR}^8$ 、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。ただし、

5 当該複素環基は炭素原子でアミドの $\beta$ 位のカルボニル基と結合する。)であり、

ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、及び、 $R^8$ は、それぞれ同一若しくは異なって、

水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個

10 の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。）であり、

$R^3$ は、

水素原子、ハロゲン原子、C1-4 アルキル基、C1-4 アルコキシ基、 $-\text{COR}^9$ 、 $-\text{O}-\text{COR}^9$ 、又は、 $-\text{CONR}^{10}R^{11}$ （ここで、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{11}$  は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3

15 個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基である。)である。

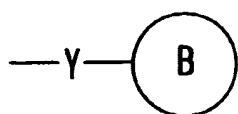
ただし、 $\beta$ -オキソ-N，N-ビス（フェニルメチル）-2-チオフェンプロパンアミドを除く。]

(2) 環Aが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基である(1)記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(3) Xが、結合又はC1-6 アルキレンである(1)又は(2)記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(4) XがC1-6 アルキレンである(3)記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(5)  $R^1$ が、



(式中、各記号は(1)記載の通りである。)である(1)乃至(4)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(6) Yが、結合である(5)記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

5 (7) 環Bが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基である(5)又は(6)記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(8) 環Bが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基であって、該C3-10炭素環基が少なくとも1つの置換基で  
10 置換され、該置換基の少なくとも一つが水酸基、シアノ基、C2-10アルケニル基、グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基、  
-SR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-CONR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>、-COR<sup>a4</sup>、-SO<sub>2</sub>N  
R<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a4</sup>、-SO<sub>2</sub>-C1-6アルキレン-COR<sup>a4</sup>、-NR<sup>a5</sup>COR<sup>a4</sup>、  
-NR<sup>a5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a5</sup>COCO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-NR<sup>a5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>a4</sup>、及び、-NR<sup>a5</sup>C  
15 ONR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>(式中、各記号は(1)記載の通りである。)から選ばれる置換基で  
ある(7)記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(9) 環Bが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基であって、該C3-10炭素環基が少なくとも1つの置換基で  
置換され、該置換基の少なくとも一つが-CO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>、-CONR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>、及び、  
20 -SO<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>(式中、各記号は(1)記載の通りである。)から選ばれる置  
換基である(8)記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(10) 環Bが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基であって、該C3-10炭素環基が少なくとも1つの置換基  
で置換され、該置換基の少なくとも一つが-CO<sub>2</sub>R<sup>a1</sup>(式中、R<sup>a1</sup>は(1)記載  
25 の通りである。)である(9)記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容され  
るその塩。

(11) R<sup>2</sup>が、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>(R<sup>5</sup>は(1)記載の通りである。)である  
(1)乃至(10)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容され  
るその塩。

(12)  $R^2$ が、 $-CO_2R^5$ であり、 $R^5$ が、グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基である(11)の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

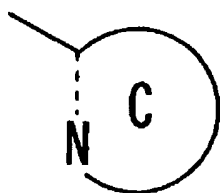
(13)  $R^2$ が、 $-CO_2R^5$ であり、 $R^5$ が、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基である(11)記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(14)  $R^2$ が、 $-CONR^6R^7$  ( $R^6$ 及び $R^7$ は、(1)記載の通りである。)である(1)乃至(10)のいずれかに記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(15)  $R^2$ が、 $-COR^8$  ( $R^8$ は(1)記載の通りである。)である(1)乃至(10)のいずれかに記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(16)  $R^2$ が、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基である(1)乃至(10)のいずれかに記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

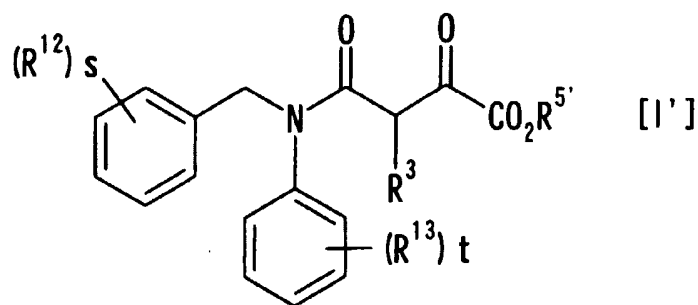
(17)  $R^2$ が、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基であって、該複素環基が



(ここで、環Cは、炭素原子で $\beta$ -ケトアミドの $\beta$ 位のカルボニル基と結合する基であって、当該炭素原子の $\alpha$ 位の少なくとも1つが窒素原子であり、環C内の破線は該炭素-該窒素原子間の結合を示し、該結合は単結合又は二重結合であり、更に、炭素原子、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる原子により構成される複素環基である。)で表される(16)記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(18) 下記一般式[I']で表される(1)記載の $\beta$ -ケトアミド化合物

又は製薬上許容されるその塩。



(式中、 $R^{5'}$  は、グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい C1-10 アルキル基又はグループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい C3-10 炭素環基であり、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は、それぞれ同一若しくは異なっており、グループ A から選ばれる置換基であり、s 及び t は、それぞれ同一若しくは異なっており、0 又は 1 乃至 5 の整数であり、 $R^3$  は、(1) 記載の通りである。)

(19) t が 1 乃至 5 の整数であり、 $R^{13}$  の少なくとも一つが、水酸基、シアノ基、C2-10 アルケニル基、グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a4}$ 、 $-SO_2-C1-6$  アルキレン  $-COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}COCO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}SO_2R^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}CONR^{a2}R^{a3}$  (式中、各記号は (1) 記載の通りである。) から選ばれる置換基である (18) 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(20)  $R^{13}$  の少なくとも一つが  $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$  又は  $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$  (式中、各記号は、(1) 記載の通りである。) である (18) 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(21)  $R^{13}$  の少なくとも一つが  $-CO_2R^{a1}$  である (18) 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(22)  $R^3$  が、水素原子である (1) 乃至 (21) のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

(23) 以下の化合物からなる群より選ばれる (18) 記載の  $\beta$ -ケトアミ

ド化合物又は製薬上許容されるその塩。

実施例 1-105、1-108、1-110、1-111、1-112、1-117、1-119、1-120、1-121、1-122、1-123、1-125、1-130、1-132、1-133、1-134、1-135、1-138、1-139、1-140、1-141、1-142、1-143、1-144、1-145、1-146、1-147、1-148、1-151、1-154、1-155、1-156、1-157、1-160、1-161、1-162、1-163、1-164、1-165、1-166、1-185、1-190、1-191、1-193、1-200、1-201、1-202 及び 1-222。

(24) 以下の化合物からなる群より選ばれる(20)記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

実施例 1-3、1-109、1-126 及び 1-127。

(25) 以下の化合物からなる群より選ばれる(21)記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

実施例 1-114、1-115、1-118、1-129、1-137、1-149、1-150、1-152、1-153、1-159、1-167、1-168、1-169、1-170、1-171、1-172、1-174、1-176、1-177、1-178、1-179、1-181、1-182、1-183、1-184、1-186、1-187、1-188、1-189、1-192、1-194、1-195、1-196、1-197、1-199、1-203、1-204、1-205、1-206、1-207、1-208、1-209、1-210、1-211、1-212、1-213、1-217、1-218、1-224、1-225、1-226、1-227、1-228、1-229、1-230、1-231 及び 1-232。

(26) 以下の化合物からなる群より選ばれる(21)のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

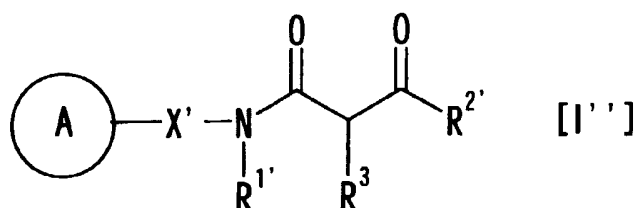
実施例 1-116、1-173、1-175、1-214、1-215、1-216、1-219、1-220、1-221、1-223、1-233、1-

2 3 4 及び 1-2 3 5。

(27) 以下の化合物からなる群より選ばれる (10) 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

実施例 1-78、1-100、1-124、1-128、1-136、1-1  
 5 53、2-77、2-82、3-5、3-6、4-5、4-6、4-7、4-8、  
 4-9、4-10、4-11、4-13、5-1、5-8、5-10、5-12、  
 5-79、5-87、5-92、5-93、5-143、5-155、5-16  
 7、5-170、5-239、5-260、5-284、5-289、5-32  
 3、5-327、5-340、5-348、5-378、5-379、5-38  
 10 0、5-381、5-395、5-401、5-402、5-404、5-41  
 0、5-411、5-412、5-418 及び 5-419。

(28) 下記一般式 [I'] で表される  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含んで成る抗 HIV 剤。



15 [式中、

環 A は、

下記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい C3-10 炭素環基、又は、下記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基であり、

20 ここで、該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する。

グループ A :

ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C2-10 アルケニル基、下記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい C1-10 アルキル  
 25 基、下記グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい C3-10 炭素環基、下記グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい

複素環基、 $-\text{OR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{a4}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a4}}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C1-6}$  アルキレン $-\text{COR}^{\text{a4}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{COR}^{\text{a4}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{COCO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a4}}$ 、及び、 $-\text{NR}^{\text{a5}}\text{CONR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 。

5 グループB：

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、C1-10 アルコキシカルボニル基、C1-10 アルコキシ基、C1-4 アルコキシC1-4 アルコキシ基、C1-10 アルキルアミノ基、ジ(C1-10 アルキル) アミノ基、下記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基、及び、下記グループCから

10 選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基。

ここで、該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する。

グループC：

水酸基、ハロゲン原子、C1-10 アルキル基、及び、C1-10 アルコキシ基。

15 ここで、 $\text{R}^{\text{a1}}$ 、 $\text{R}^{\text{a2}}$ 、 $\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $\text{R}^{\text{a4}}$  及び  $\text{R}^{\text{a5}}$  は、それぞれ同一若しくは異なって、

水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基、又は、上記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。）であり、

20  $\text{X}'$  は、

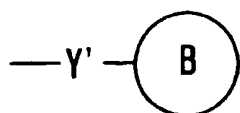
結合、C1-6 アルキレン、C2-6 アルケニレン、又は、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-(\text{CH}_2)_{n'}$ 、 $-*$  {ここで、Zは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4-$ （式中、 $\text{R}^4$ は、水素原子又はC1-4 アルキル基である。）、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、又は、 $-\text{SO}_2-$ であり、m及びn'は、それぞれ同一若しくは異なって、0又は1乃至4の整数を示し、当

25 該置換基は、\*側でβ-ケトアミドの窒素原子と結合する。}

であり、

$\text{R}^{\text{1'}}$  は、

C1-10 アルキル基、C2-10 アルケニル基、又は、



(式中、Y'はX'と同義であり、環Bは環Aと同義である。また、Y'とX'及び環Bと環Aは、それぞれ同一であっても異なってもよい。)であり、

R<sup>2'</sup>は、

- 5       $\text{---CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{---CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{---COR}^8$ 、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基(上記定義と同義。)であり、  
       ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及び、R<sup>8</sup>は、それぞれ同一若しくは異なって、  
       水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基(上記定義と同義。)であり、

R<sup>3</sup>は、

- 水素原子、ハロゲン原子、C1-4 アルキル基、C1-4 アルコキシ基、 $\text{---COR}^9$ 、 $\text{---O---COR}^9$ 、又は、 $\text{---CONR}^{10}\text{R}^{11}$ (ここで、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基である。)である。]

(29)      (1)乃至(27)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体含有してなる医薬組成物。

- 20      (30)      (1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなるインテグラーゼ阻害剤。

(31)      (1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

- 25      (32)      (1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を有効成分として含有してなる抗HIV組成物。

(33)      他の抗HIV剤との多剤併用療法のための、(1)乃至(28)の

いずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

(34) 抗HIV剤を製造するための、(1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

5 (35) インテグラーゼ阻害剤を製造するための、(1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

(36) 抗ウイルス剤を製造するための、(1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

10 (37) 有効量の(1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む、HIV感染症の予防又は治療方法。

(38) 有効量の少なくとも一種の他の抗HIV活性物質を当該哺乳動物に投与することをさらに含む、(37)記載のHIV感染症の予防又は治療方法。

15 (39) 有効量の(1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む、インテグラーゼの阻害方法。

(40) 有効量の(1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む、ウイルス感染症の予防又は治療方法。

20 (41) (1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有してなる抗HIV組成物。

25 (42) (1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有してなるインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

(43) (1)乃至(28)のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体を含有してなる抗ウイルス剤組成物。

(44) (41)記載の組成物、及び該組成物をHIV感染症の予防又は治

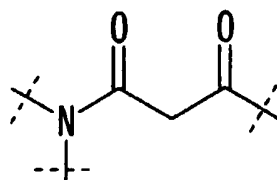
療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

- (45) (42) 記載の組成物、及び該組成物をインテグラーゼの阻害用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

(46) (43) 記載の組成物、及び該組成物をウイルス感染症の予防又は治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

本明細書において使用する各置換基及び各部位の定義は、次の通りである。

- 10 「β-ケトアミド」とは一般式 [I]、[I'] 及び [I''] で表される



部分を示し、「β-ケトアミドのβ位のカルボニル基」とは図中右側のカルボニル基を示し、「β-ケトアミドの窒素原子」とは図中の窒素原子を示す。

- 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、好ましくはフッ素原子、塩素原子又は臭素原子である。

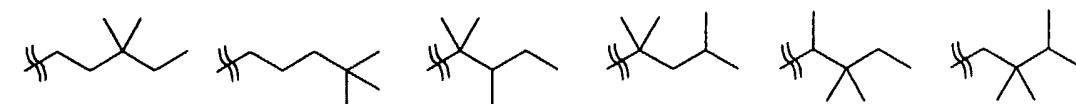
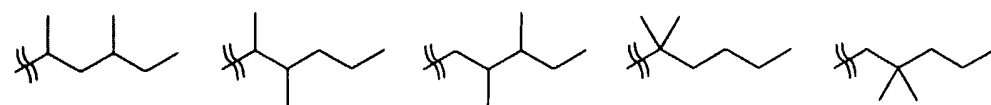
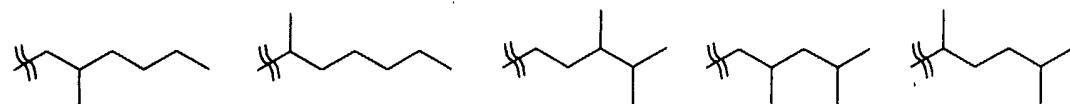
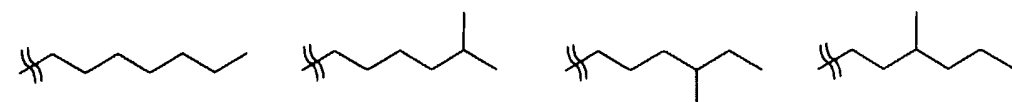
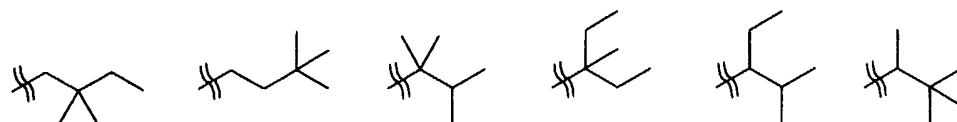
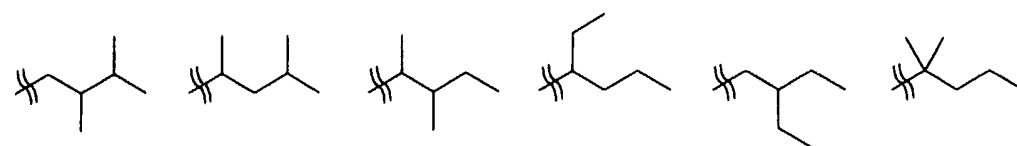
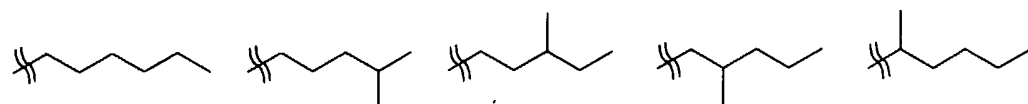
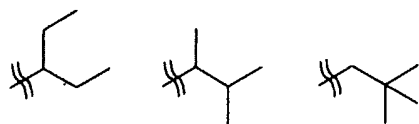
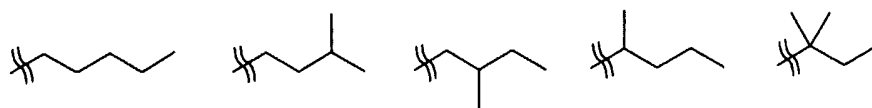
グループA及びグループCとして更に好ましくはフッ素原子及び塩素原子であり、特に好ましくは塩素原子であり、グループB及びR<sup>3</sup>として更に好ましくはフッ素原子及び塩素原子であり、特に好ましくはフッ素原子である。

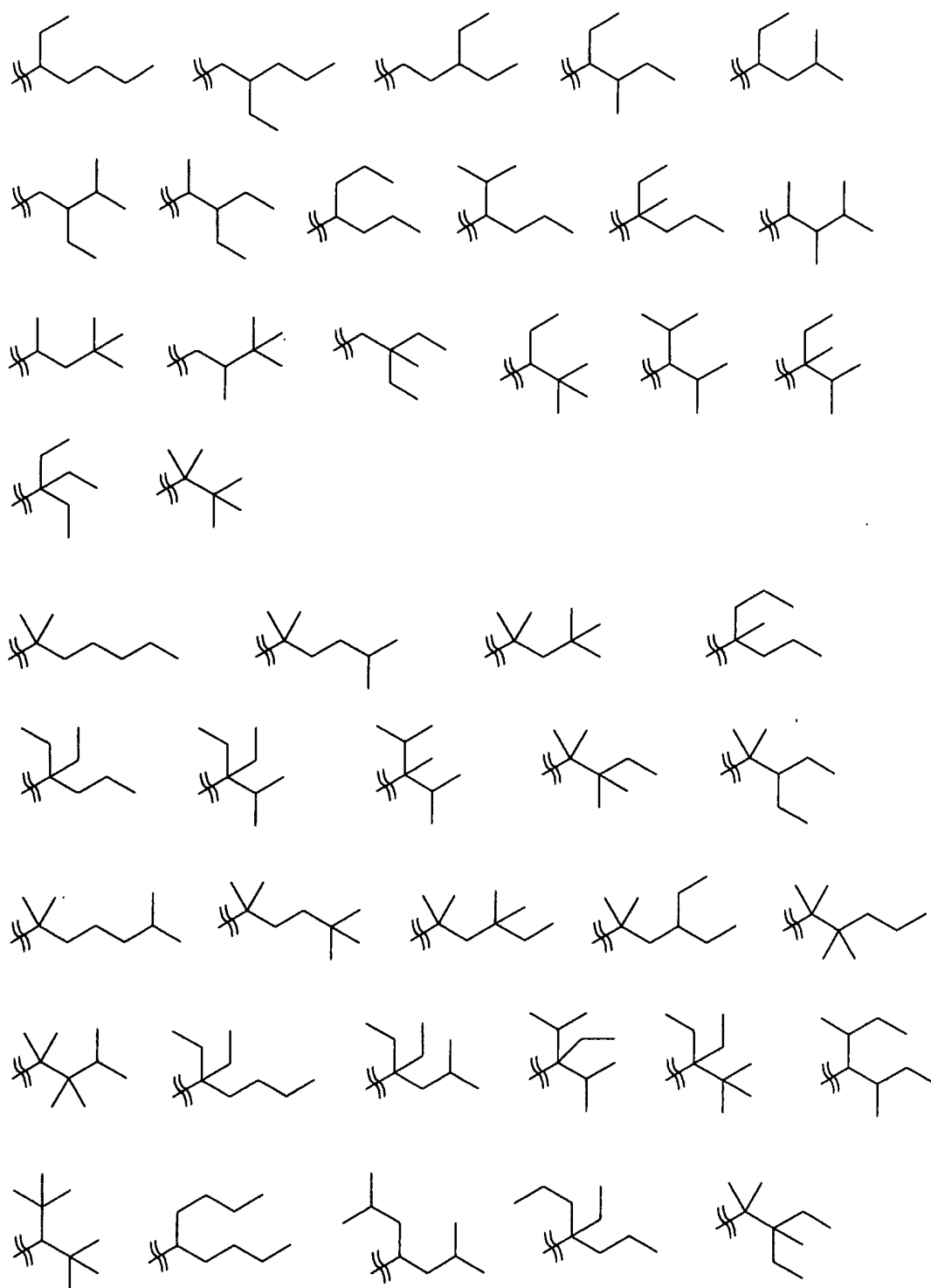
- 「C1-4 アルキル基」とは、炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基が挙げられる。

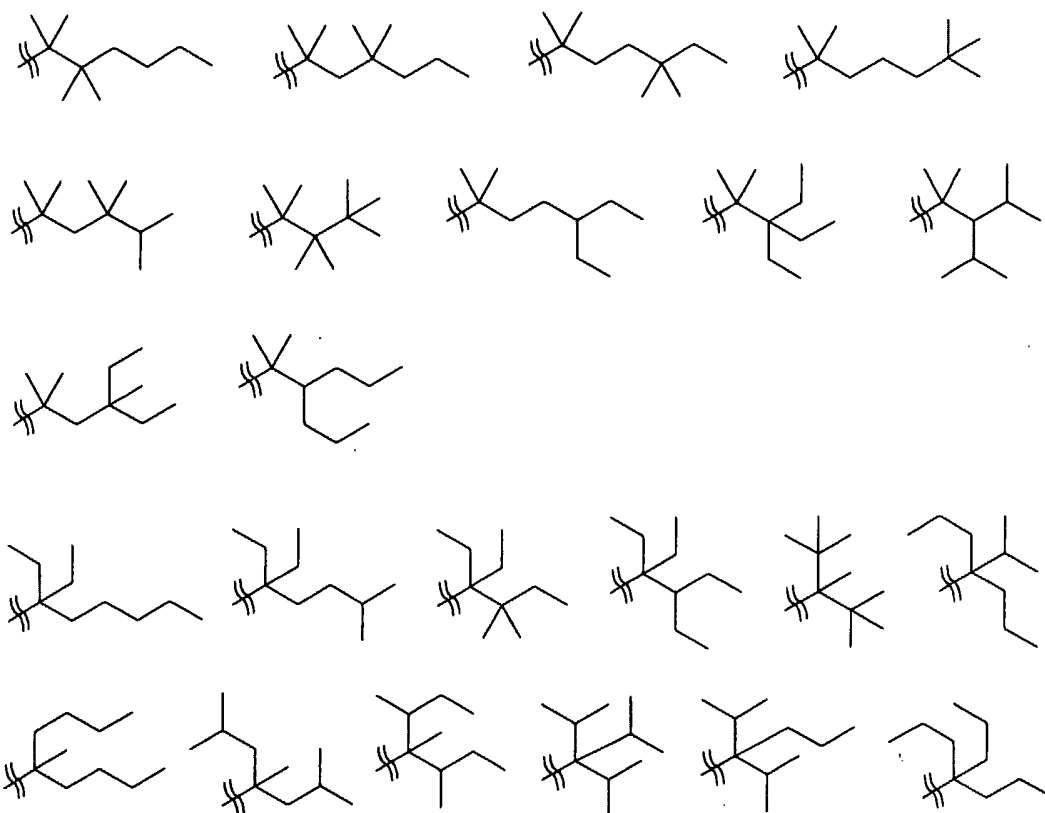
好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基及びtert-ブチル基であり、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>として更に好ましくは、メチル基である。

- 「C1-10 アルキル基」とは、炭素数1乃至10の直鎖又は分岐鎖アルキル基を表し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル

基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、







等が挙げられる。

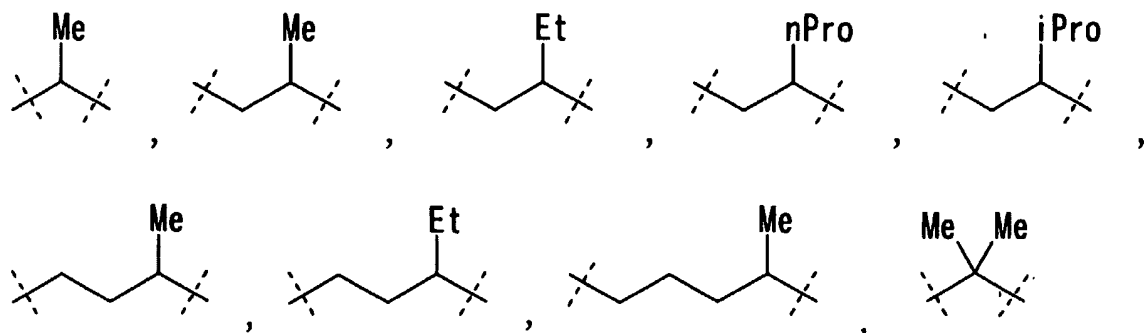
- グループCとして好ましくは炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、更に好ましくはメチル基であり、 $R^1$ として好ましくは炭素数1乃至6の直鎖又は分岐鎖アルキル基であり、更に好ましくはメチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基、3-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基及びペンタン-3-イル基である。

- 「C2-10 アルケニル基」とは、炭素数2乃至10の直鎖又は分岐鎖アルケニルを表し、少なくとも1つの二重結合を含み、複数の二重結合を含んでいてもよい。具体的にはビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、5-メチル-4-ヘキセニル基、5-メチル-3-ヘキセニル基、1-ビニル-1-プロペニル基等が挙げられる。

好ましくは炭素数2乃至6の直鎖又は分岐鎖アルケニル基であり、更に好まし

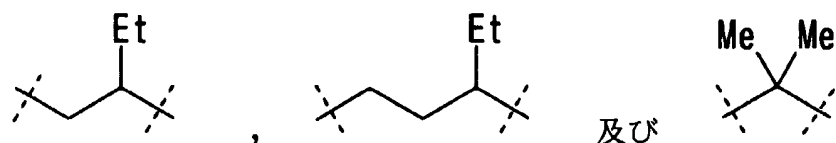
くは炭素数 2 乃至 6 の分岐鎖アルケニル基である。R<sup>1</sup>として特に好ましくは 3-メチル-2-ブテニル基であり、グループ A として特に好ましくは 2-メチル-1-プロペニル基である。

- 「C1-6 アルキレン」とは、炭素数 1 乃至 6 の直鎖又は分岐鎖アルキレンを表し、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、



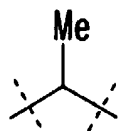
等が挙げられる。

- X 及び Y において好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、



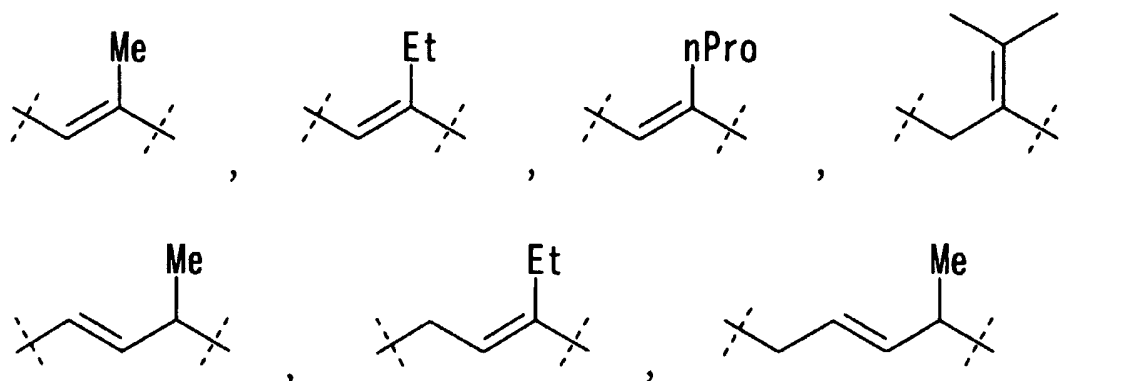
であり、更に好ましくはメチレン、エチレン及びトリメチレンであり、特に好ましくはメチレンである。

- SO<sub>2</sub>-C1-6 アルキレン-COR<sup>a4</sup> 中の C1-6 アルキレンにおいて好ましくは、メチレン及び



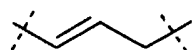
である。

「C2-6 アルケニレン」とは、炭素数 2 乃至 6 の直鎖及び分岐鎖アルケニレンを表し、ビニレン、プロペニレン、1-ブテニレン、1, 3-ブタジエニレン、



等が挙げられる。

X及びYにおいて好ましくは、プロペニレンであり、更に好ましくは



5 (環A側又は環B側に二重結合) である。

「C1-4 アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-4 アルキル基」であるアルキルオキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基等が挙げられる。

10  $R^3$ において好ましくは、メトキシ基である。

「C1-4 アルコキシC1-4 アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-4 アルキル基」であるアルキルオキシアルキルオキシ基であり、具体的にはメトキシメトキシ基、2-メトキシエトキシ基、3-メトキシプロピルオキシ基、2-エトキシエトキシ基、2-イソプロピルオキシエトキシ基、2-tert-ブトキシエトキシ基、2-メトキシプロピルオキシ等が挙げられる。

15

グループBにおいて好ましくは、2-メトキシエトキシ基である。

「C1-10 アルコキシ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-10 アルキル基」であるアルキルオキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、3-メチルブチルオキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基、2,2-ジメチルプロ

20

- ピルオキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、1-エチル-  
1-メチルプロピルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブ  
チルオキシ基、5-メチルヘキシルオキシ基、1, 1-ジメチルペンチルオキシ  
基、4, 4-ジメチルペンチルオキシ基、1, 1-ジエチルプロピルオキシ基、  
5 1, 1-ジプロピルブチルオキシ基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基  
であるアルコキシ基であり、グループB及びグループCとして更に好ましくはメ  
トキシ基である。

- 「C1-10 アルコキシカルボニル基」とは、そのアルキル部位が上記定義の  
10 「C1-10 アルキル基」であるアルキルオキシカルボニル基であり、具体的には  
メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソ  
プロピルオキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボ  
ニル基、sec-ブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニ  
ル基、ペンチルオキシカルボニル基、3-メチルブチルオキシカルボニル基、1,  
15 1-ジメチルプロピルオキシカルボニル基、2, 2-ジメチルプロピルオキシカ  
ルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニ  
ル基、1-エチル-1-メチルプロピルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチル  
ブチルオキシカルボニル基、2-エチルブチルオキシカルボニル基、5-メチル  
ヘキシルオキシカルボニル基、1, 1-ジメチルペンチルオキシカルボニル基、  
20 4, 4-ジメチルペンチルオキシカルボニル基、1, 1-ジエチルプロピルオキ  
シカルボニル基、1, 1-ジプロピルブチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル  
基であるアルコキシカルボニル基であり、グループBとして更に好ましくはメト  
キシカルボニル基である。

- 25 「C1-10 アルキルアミノ基」とは、そのアルキル部位が上記定義の「C1-10  
アルキル基」であるアルキルアミノ基であり、具体的にはメチルアミノ基、エチ  
ルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソ  
ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチ  
ルアミノ基、(3-メチルブチル)アミノ基、(1, 1-ジメチルプロピル)アミ

ノ基、(2, 2-ジメチルプロピル) アミノ基、ヘキシルアミノ基、(4-メチルペンチル) アミノ基、(1-エチル-1-メチルプロピル) アミノ基、(1, 1-ジメチルブチル) アミノ基、(2-エチルブチル) アミノ基、(5-メチルヘキシル) アミノ基、(1, 1-ジメチルペンチル) アミノ基、(4, 4-ジメチルペンチル) アミノ基、(1, 1-ジエチルプロピル) アミノ基、(1, 1-ジプロピルブチル) アミノ基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルキルアミノ基であり、グループBとして更に好ましくはメチルアミノ基である。

「ジ(C1-10 アルキル) アミノ基」とは、そのアルキル部位が、同一若しくは異なって、上記定義の「C1-10 アルキル基」であるアルキルアミノ基であり、具体的にはジメチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-イソプロピル-N-メチルアミノ基、N-ブチル-N-メチルアミノ基、N-イソブチル-N-メチルアミノ基、N-sec-ブチル-N-メチルアミノ基、N-tert-ブチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-ペンチルアミノ基、N-メチル-N-(3-メチルブチル) アミノ基、N-(1, 1-ジメチルプロピル)-N-メチルアミノ基、N-(2, 2-ジメチルプロピル)-N-メチルアミノ基、N-ヘキシル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-(4-メチルペンチル) アミノ基、N-(1-エチル-1-メチルプロピル)-N-メチルアミノ基、N-(1, 1-ジメチルブチル)-N-メチルアミノ基、N-(2-エチルブチル)-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-(5-メチルヘキシル) アミノ基、N-(1, 1-ジメチルペンチル)-N-メチルアミノ基、N-(4, 4-ジメチルペンチル)-N-メチルアミノ基、N-(1, 1-ジエチルプロピル)-N-メチルアミノ基、N-(1, 1-ジプロピルブチル)-N-メチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

好ましくはそのアルキル部位が炭素数1乃至4の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であるアルキルアミノ基であり、グループBとして更に好ましくはジメチルアミノ基である。

「C3-10 炭素環基」とは、炭素数 3 乃至 10 の飽和若しくは不飽和の環状炭化水素基であり、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、或いはそれらの縮合環を意味する。

「アリール基」として具体的には、フェニル基、ナフチル基、ペンタレニル基、アズレニル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及びナフチル基であり、更に好ましくはフェニル基である。

「シクロアルキル基」として具体的には、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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、アダマンチル基、ノルボルナニル基等が挙げられ、好ましくはシクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基であり、特に好ましくはシクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

「シクロアルケニル基」とは、少なくとも 1 個、好ましくは 1 又は 2 個の二重結合を含み、具体的にはシクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基（2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル基、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル基等）、シクロヘプテニル基及びシクロオクテニル基等が挙げられる。

これら「アリール基」、「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」が縮合した環として具体的には、インデニル基、インダニル基、1, 4-ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基（1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル基等）、ペルヒドロナフチル基等が挙げられる。好ましくはフェニル基とその他環の縮合環であり、インデニル基、インダニル基、1, 4-ジヒドロナフチル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル基等である。

「複素環基」とは、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ、好ましくは 1 乃至 4 個のヘテロ原子を包含する飽和若しくは不飽和（部分的な飽和及び完全不飽和を含む）の単環の 5 員或いは 6 員の複素環、またそれら複素環同士の縮合環、或いは、ベンゼン、シクロペンタン又はシクロヘキサンから選ばれる炭素環と複素環との縮合環を意味する。

「飽和の単環である複素環基」としては、ピロリジニル基、テトラヒドロフリ

ル基、テトラヒドロチエニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、1，  
3-ジオキサニル基、1，3-オキサチオラニル基、オキサゾリジニル基、チ  
アゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロピラニル基、  
テトラヒドロチオピラニル基、ジオキサニル基、モルホリニル基、チオモルホリ  
5 ニル基、2-オキソピロリジニル基、2-オキソピペリジニル基、4-オキソピ  
ペリジニル基、2，6-ジオキソピペリジニル基等が挙げられる。好ましくは、  
ピロリジニル基、ピペリジニル基及びモルホリニル基である。

「不飽和の単環である複素環基」としては、ピロリル基、フリル基、チエニル  
基、イミダゾリル基、1，2-ジヒドロ-2-オキソイミダゾリル基、ピラゾリ  
10 ル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、  
1，2，4-トリアゾリル基、1，2，3-トリアゾリル基、テトラゾリル基、  
1，3，4-オキサジアゾリル基、1，2，4-オキサジアゾリル基、1，3，  
4-チアジアゾリル基、1，2，4-チアジアゾリル基、フラザニル基、ピリジ  
ル基、ピリミジニル基、3，4-ジヒドロ-4-オキソピリミジニル基、ピリダ  
15 ジニル基、ピラジニル基、1，3，5-トリアジニル基、イミダゾリニル基、ピ  
ラゾリニル基、オキサゾリニル基（2-オキサゾリニル基、3-オキサゾリニル  
基、4-オキサゾリニル基）、イソオキサゾリニル基、チアゾリニル基、イソチ  
アゾリニル基、ピラニル基、2-オキソピラニル基が挙げられる。好ましくはイ  
ミダゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、1，2，4  
20 -トリアゾリル基、テトラゾリル基、1，3，4-オキサジアゾリル基、ピリジ  
ル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、オキサゾリニル基であ  
る。

「縮合環である複素環基」としては、インドリル基、イソインドリル基、1，  
3-ジヒドロ-1，3-ジオキソイソインドリル基、ベンズイミダゾリル基、イ  
25 ンダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、  
インドリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、1，2-ジヒドロ-2-オキ  
ソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、フタラジ  
ニル基、キノリジニル基、プリル基、プテリジニル基、インドリニル基、イソイ  
ンドリニル基、5，6，7，8-テトラヒドロキノリル基、1，2，3，4-テ

トラヒドロキノリル基、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 3-ベンゾジオキサリル基、3, 4-メチレンジオキシピリジル基、4, 5-エチレンジオキシピリミジニル基、クロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基等が挙げられる。好ましくはインドリル基、ベンゾフラニル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 3-ベンゾジオキサリル基及び1, 2, 4-ベンゾトリアジニル基である。

「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基」とは、上記定義の「炭素環基」が、下記「グループC」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基で置換されてもよいものである。

10 「グループC」とは、水酸基、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「C1-10アルキル基」、及び、上記定義の「C1-10アルコキシ基」からなる群を示す。

「炭素環基」として好ましくは「アリール基」及び「シクロアルキル基」であり、無置換のものが好ましい。置換基を有する場合、置換基として好ましくは、「C1-10アルキル基」及び「C1-10アルコキシ基」である。

15 「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい炭素環基」として具体的には、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、ペルフルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-プロピルフェニル基、3-ブチルフェニル基、3-イソブチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-イソプロピルオキシフェニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、1-ブロモナフタレン-2-イル基、6-ブロモナフタレン-2-イル基、7-メトキシナフタレン-2-イル基、5-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-イル基、1-メチルシクロペンチル基、1-エチルシクロペンチル基、

- 1-イソプロピルシクロペンチル基、2, 5-ジメチルシクロペンチル基、2, 2-ジメチルシクロペンチル基、2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキシル基、1-メチルシクロヘプチル基、2, 2, 7, 7-テトラメチルシクロヘプチル基、アダマンチル基等が挙げられる。

- $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  として好ましくはフェニル基、4-メトキシフェニル基、グループAとして好ましくはフェニル基、グループBとして好ましくは、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基である。特に  $R^5$  におけるグループBとして好ましくは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基であり、更に好ましくはシクロペンチル基及びシクロヘキシル基である。

「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」とは、上記定義の「複素環基」が、上記定義の「グループC」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基で置換されてもよいものである。

- 置換基として好ましくは、水酸基及び「C1-10アルキル基」である。

- 「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」として具体的には、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-ピリミジニル基、2-チアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、4-オキソピペリジン-1-イル基、4-ピペリジニル基、4-テトラヒドロピラニル基、4-テトラヒドロチオピラニル基、ピペラジノ基、モルホリノ基、5-メチルピリジン-2-イル基、6-メチルピリジン-3-イル基、4-メチルピペリジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、4-メトキシピペリジン-1-イル基、4-メチル-2-ピリミジニル基、4-メトキシ-2-ピリミジニル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、4-メチル-2-チアゾリル基、5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、4-メチルピペリジン-4-イル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルピペリジン-4-イル基、4-メチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-エチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-イソプロピルテトラヒドロピラン-4-イル基、3, 5-ジメチルテトラヒ

ドロピラン-4-イル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-メチルテトラヒドロチオピラン-4-イル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロチオピラン-4-イル基等が挙げられる。

5  $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$ 、 $R^{a5}$  及びグループAとして好ましくは、1-ピロリジニル基、モルホリノ基、ピペリジノ基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、2-ピリミジニル基、5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、2-チアゾリル基及び4-メチル-2-チアゾリル基である。 $R^{a4}$  において更に好ましくは、1-ピロリジニル基、モルホリノ基、ピペリジノ基及び4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基である。

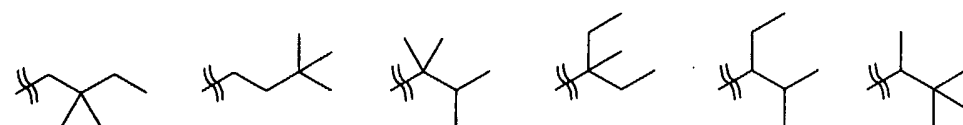
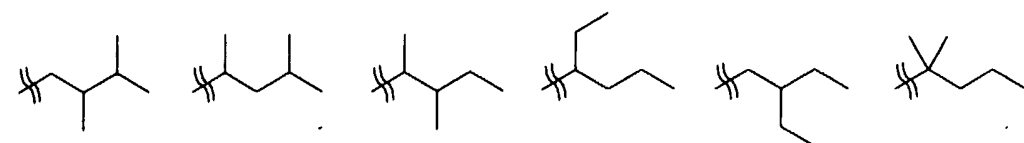
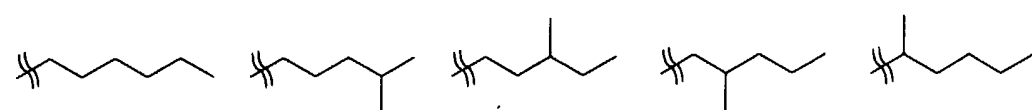
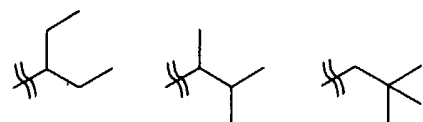
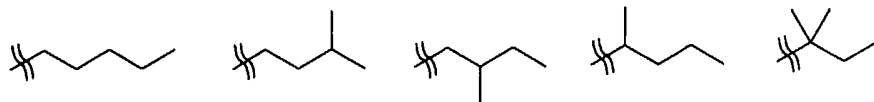
10 グループBとして好ましくは、1-ピロリジニル基、モルホリノ基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、2-ピリミジニル基、5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、2-チアゾリル基、4-メチル-2-チアゾリル基、4-ピペリジニル基、4-テトラヒドロピラニル基及び4-テトラヒドロチオピラニル基である。 $R^{a4}$ 、特に $R^5$ におけるグループBとして好ましくは、4-ピペリジニル基、4-テトラヒドロピラニル基及び4-テトラヒドロチオピラニル基であり、更に好ましくは4-テトラヒドロピラニル基である。

「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」とは、上記定義の「C1-10 アルキル基」が、下記「グループB」から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいものである。

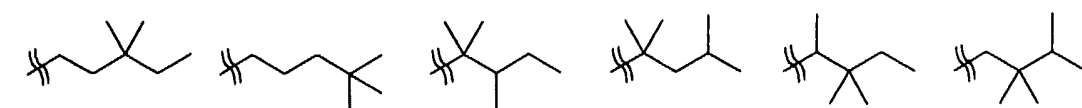
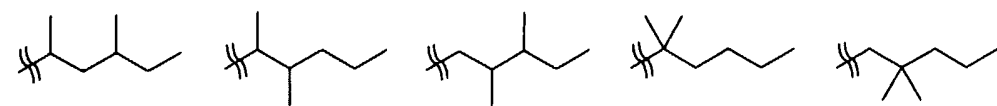
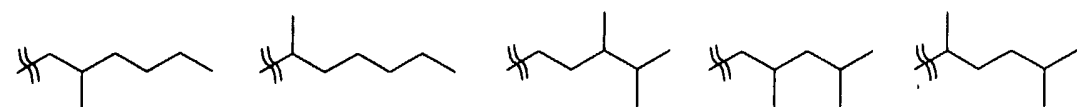
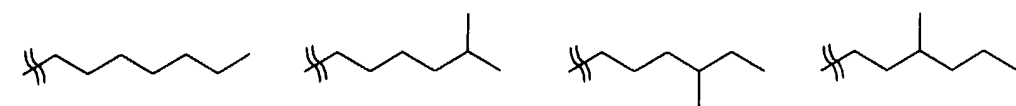
20 「グループB」とは、上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、カルボキシル基、上記定義の「C1-10 アルコキシカルボニル基」、上記定義の「C1-10 アルコキシ基」、上記定義の「C1-4 アルコキシC1-4 アルコキシ基」、上記定義の「C1-10 アルキルアミノ基」、上記定義の「ジ(C1-10 アルキル)アミノ基」、上記定義の「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」、及び、上記定義の「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」からなる群を示す。

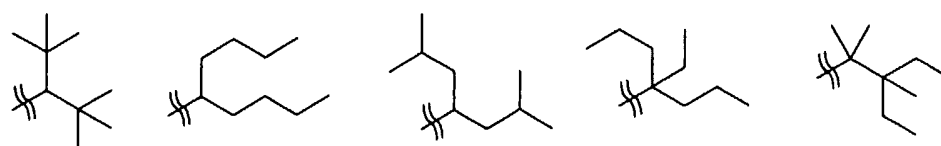
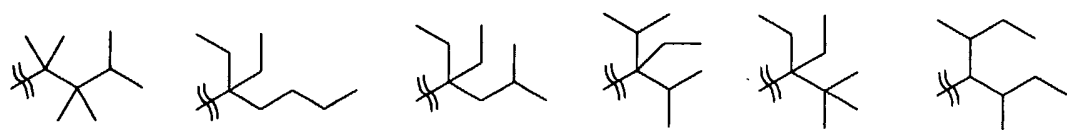
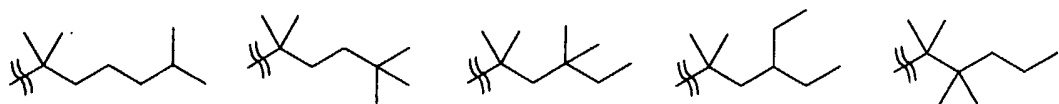
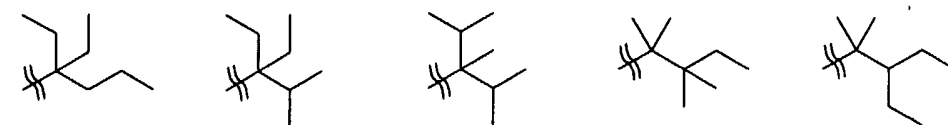
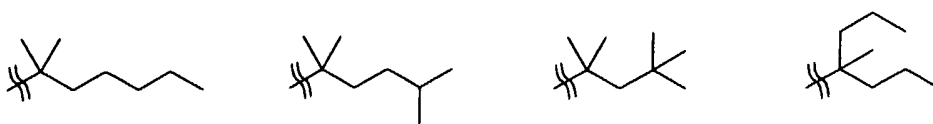
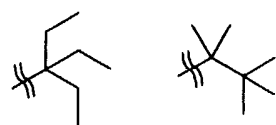
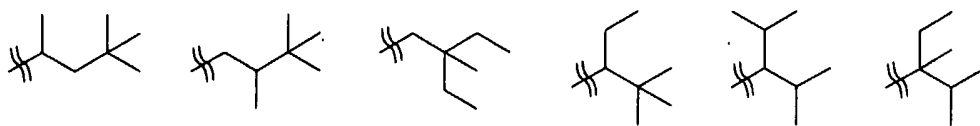
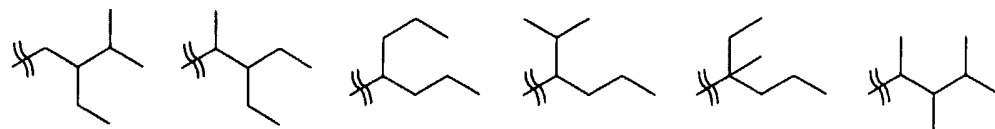
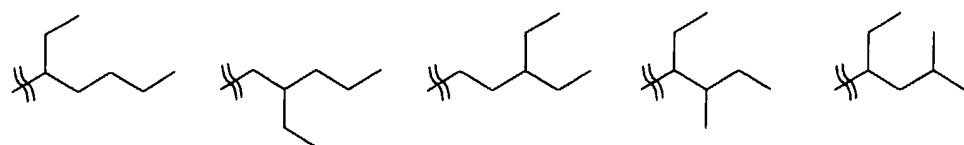
「グループB」として好ましくは、フッ素原子、水酸基、メトキシ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、ジメチルアミノ基、フェニル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基及びシクロヘプチル基である。

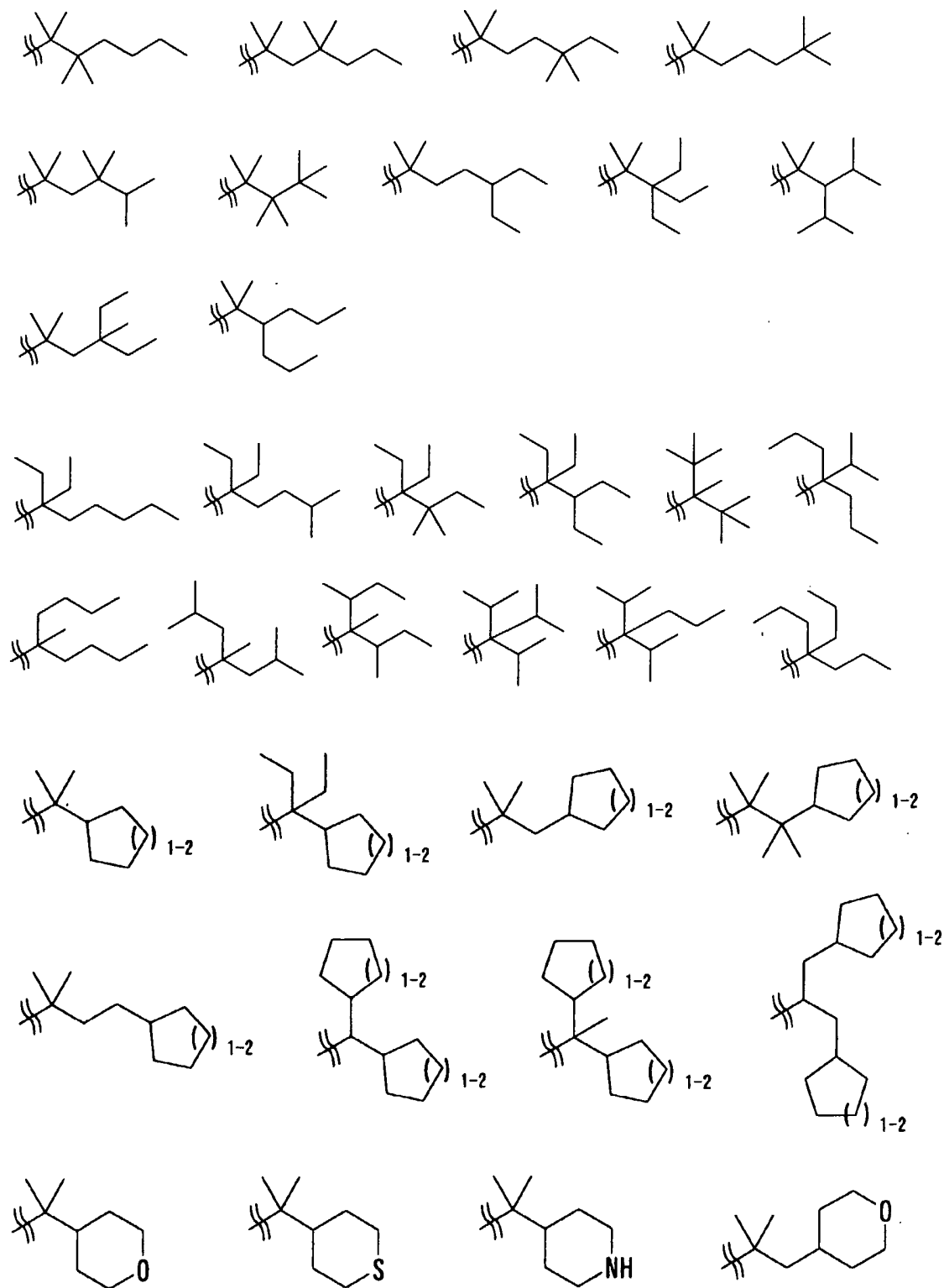
「グループBから選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい C1-10 アルキル基」として具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、



5







メトキシメチル基、ベンジル基、トリフルオロメチル基、2-ヒドロキシエチル  
 5 基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、  
 1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1, 1-ジメトキシエチル基、2-メ

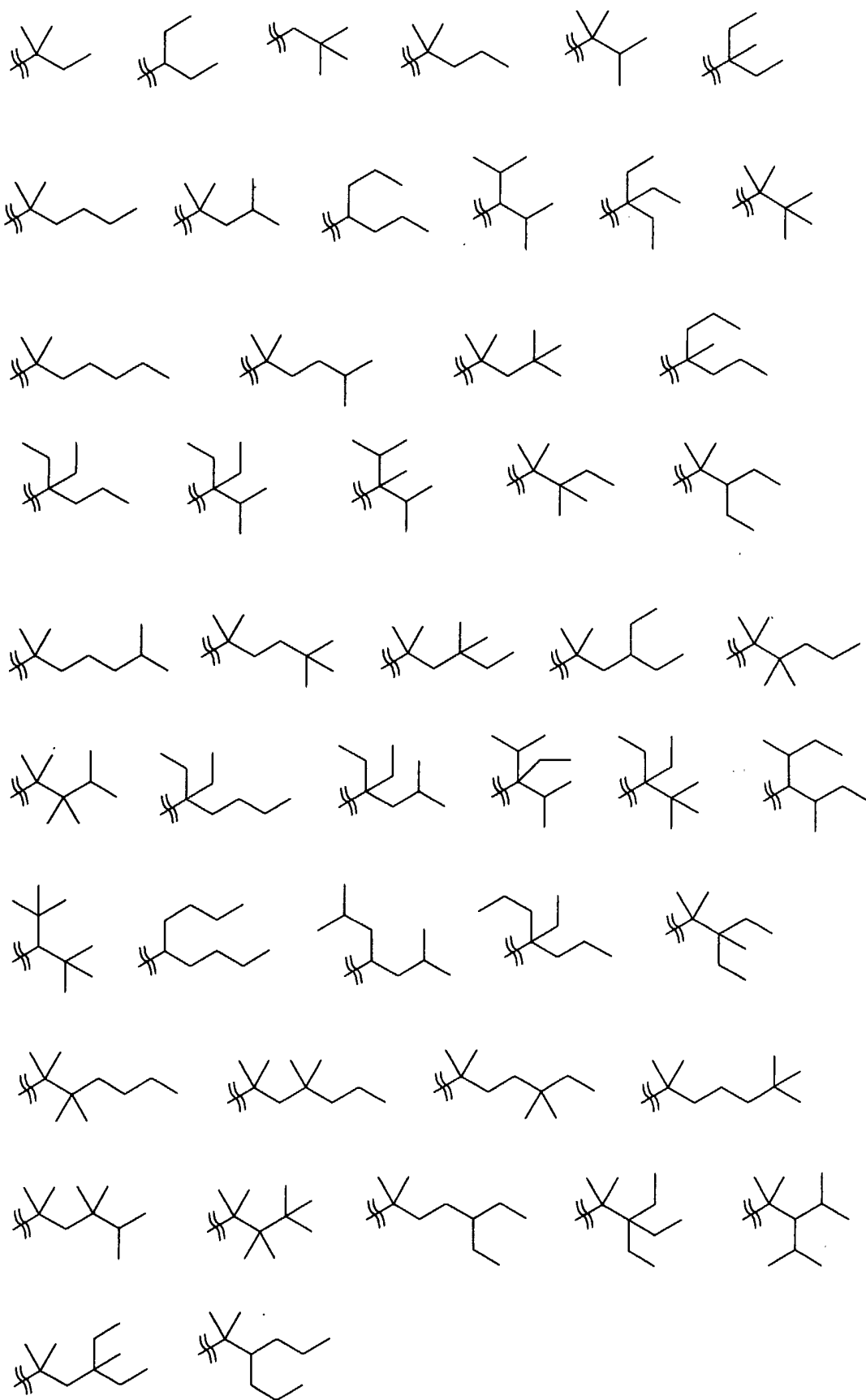
トキシエチル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、2-（ジメチルアミノ）エチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基等が挙げられる。

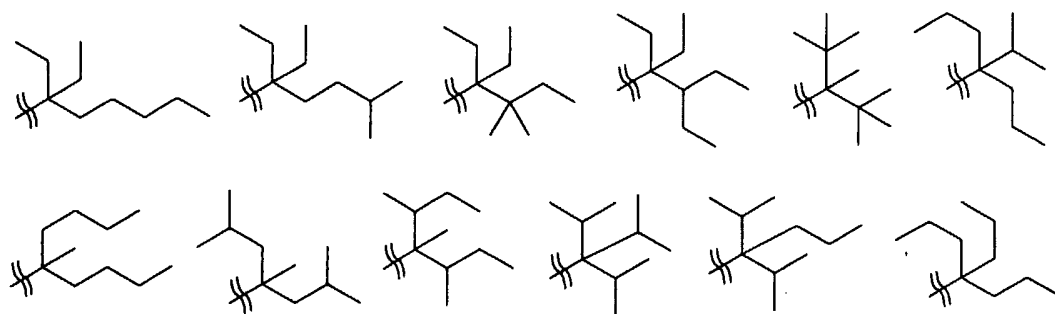
グループAとして好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、ベンジル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、メトキシメチル基及び1, 1-ジメトキシエチル基であり、更に好ましくはメチル基、エチル基、トリフルオロメチル基及び1-ヒドロキシエチル基であり、特に好ましくはメチル基である。

10  $R^{a1}$  として好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基及びベンジル基であり、特に好ましくはメチル基及びエチル基であり、 $R^{a2}$  及び $R^{a3}$  として好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、3-メチルブチル基、ベンジル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-メトキシエチル基、カルボキシメチル基、  
15 メトキシカルボニルメチル基、2-（ジメチルアミノ）エチル基、2-モルホリノエチル基であり、更に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基であり、 $R^{a4}$  として好ましくは、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基及びメトキシメチル基であり、 $R^{a5}$  として好ましくは、メチル基である。

20  $R^6$  及び $R^7$  として好ましくは、メチル基、2-ヒドロキシエチル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基及び2, 2-ジメチルプロピル基であり、 $R^8$  として好ましくは、イソブチル基及びsec-ブチル基であり、 $R^9$ 、 $R^{10}$  及び $R^{11}$  として好ましくはメチル基である。

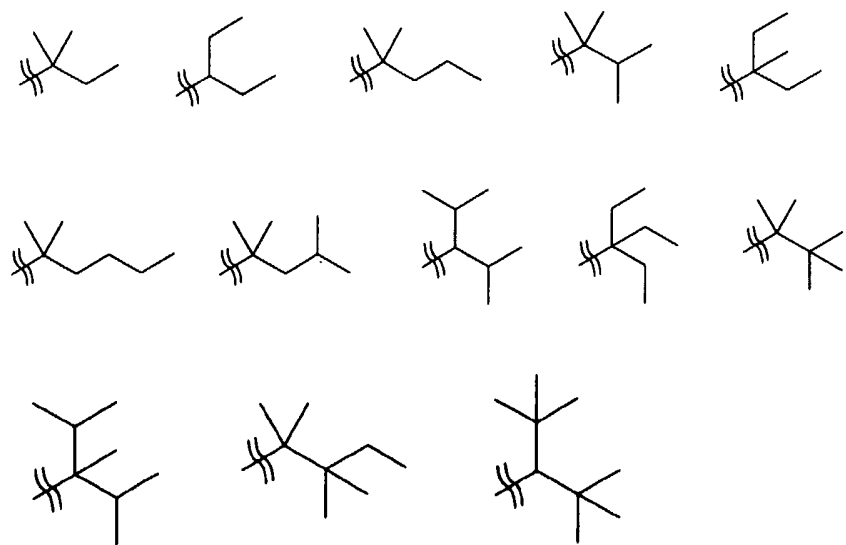
25  $R^5$  として好ましくは分岐鎖アルキル基であり、1位の炭素原子が二級（例えば、sec-ブチル基）或いは三級（例えば、tert-ブチル基）の分岐鎖アルキル基が特に好ましい。最長の炭素原子鎖がC6以下であるアルキル鎖、C5-10アルキル基、不斉炭素を持たないアルキル鎖もまた、それぞれ好ましい態様の一つである。具体的には、メチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、





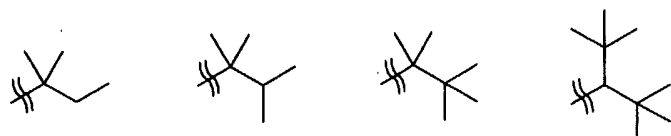
- 1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1, 1-ビス (トリフルオロメチル) エチル基、1, 1-ジメチル-3, 3, 3-トリフルオロプロピル基、1-フェニル-1-メチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、1-シクロペンチル-1-メチルエチル基、2-シクロペンチル-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロヘキシル-1-メチルエチル基、2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチルエチル基、3-シクロペンチル-1, 1-ジメチルプロピル基、2-シクロペンチル-1, 1, 2, 2-テトラメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-メトキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-tert-ブトキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-(2-メトキシエトキシ) エチル基、1, 1-ビス (メトキシメチル) エチル基が好ましい。

R<sup>5</sup>として特に好ましくは、



1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1-フェニル-1-メ

チルエチル基、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル基、1-シクロペンチル-1-メチルエチル基、2-シクロペンチル-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロヘキシル-1-メチルエチル基、2-シクロヘキシル-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-(2-メトキシエトキシ)エチル基、1, 1-ビス(メトキシメチル)エチル基であり、更に好ましくは



であり、最も好ましくは1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル基である。

「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基」とは、上記定義の「C3-10炭素環基」が、下記「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個、更に好ましくは1個又は2個の置換基で置換されてもよいものである。

「グループA」とは、上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、ニトロ基、シアノ基、上記定義の「C2-10アルケニル基」、上記定義の「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10アルキル基」、上記定義の「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基」、上記定義の「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a4}$ 、 $-SO_2-C1-4$ アルキレン- $COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}COCO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}SO_2R^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}CONR^{a2}R^{a3}$ からなる群を示す。

「グループA」として具体的には、フッ素原子、臭素原子、塩素原子、水酸基、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、1, 1-ジメトキシエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ブチル基、トリフルオロメチル基、2-メチル-1-プロペニル基、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、トリフルオロメチルオキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、メチルチオ基、アセ

チル基、ピバロイル基、イソブチリル基、1-ピロリジニルカルボニル基、1-  
 ピペリジニルカルボニル基、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニ  
 ル基、モルホリノカルボニル基、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、フェニ  
 ル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、4-メトキシベンジルオキシ基、カルバ  
 5 モイル基、メチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバ  
 モイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、N-エチル-N-  
 メチルカルバモイル基、N-メチル-N-(3-メチルブチル)カルバモイル  
 10 基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル基、N-(3-ヒ  
 ドロキシプロピル)-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-(2-メト  
 キシエチル)カルバモイル基、N-{2-(ジメチルアミノ)エチル}-N-メ  
 チルカルバモイル基、N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル基、N-  
 メチル-N-(メトキシカルボニルメチル)カルバモイル基、N-メチル-N-  
 フェニルカルバモイル基、N-ベンジル-N-メチルカルバモイル基、スルファ  
 15 モイル基、メチルスルファモイル基、エチルスルファモイル基、イソプロピルス  
 ルファモイル基、ブチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、ジエチ  
 ルスルファモイル基、N-ベンジル-N-メチルスルファモイル基、N-エチル  
 -N-メチルスルファモイル基、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルス  
 ルファモイル基、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)スルファモイル基、  
 N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)スルファモイル基、N-メチル-N-  
 20 -フェニルスルファモイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、トリ  
 フルオロメチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、フェニルスルホニル  
 基、モルホリノスルホニル基、1-ピロリジニルスルホニル基、2-ピリミジニ  
 ルカルボニルメチルスルホニル基、1-(2-ピリミジニルカルボニル)エチル  
 スルホニル基、(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)カルボニ  
 ルメチルスルホニル基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチ  
 25 ルアミノ基、メトキシアセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、ベンジ  
 ルオキシカルボニルアミノ基、2-ピリミジニルカルボニルアミノ基、t e r t  
 -ブトキシオキサリルアミノ基、N-(ジメチルカルバモイル)-N-メチルア  
 ミノ基、メチルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、t e r

t-ブチルスルホニルアミノ基、N-(イソプロピルスルホニル)-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-ピバロイルアミノ基、(1-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピリデン)アミノ基、フェニル基、チアゾール-2-イル基、4-メチルチアゾール-2-イル基、1-ピペリジニル基が挙げられる。

- 5 「グループA」として好ましくは、上記定義の「ハロゲン原子」、ニトロ基、シアノ基、上記定義の「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10アルキル基」、 $-OR^{a1}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$  及び  $-SO_2R^{a4}$  であり、更に好ましくは、「ハロゲン原子」、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$  及び  $-SO_2R^{a4}$  であり、  
10 特に好ましくは「ハロゲン原子」、 $-CO_2R^{a1}$  及び  $-CONR^{a2}R^{a3}$  である。

- 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基」として具体的には、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、2-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル  
15 基、4-プロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、3-ブチルフェニル基、3-イソブチルフェニル基、4-イソブチルフェニル基、3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル基、3-(2-メチル-1-プロペニル)フェニル基、3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル基、(1, 1-ジメトキシエチル)フェニル基、2-トリフルオロメチル  
20 フェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-イソプロピルオキシフェニル基、3-イソプロピルオキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、

- ル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、3-イソブチリルフェニル基、4-イソブチリルフェニル基、3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-モルホリノカルボニルフェニル基、4-モルホリノカルボニルフェニル基、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3-(メチルカルバモイル)フェニル基、4-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(イソプロピルカルバモイル)フェニル基、4-(イソプロピルカルバモイル)フェニル基、3-(ブチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-エチル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、4-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、4-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、4-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジエチルカルバモイル)フェニル基、4-(ジエチルカルバモイル)フェニル基、3-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、4-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、3-{N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、4-{N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、3-{N-メチル-N-(3-メチルブチル)カルバモイル}フェニル基、4-{N-メチル-N-(3-メチルブチル)カルバモイル}フェニル基、3-(N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、4-(N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-{N-メチル-N-(メトキシカルボニルメチル)カルバモイル}フェニル基、4-{N-メチル-N-(メトキシカルボニル

- メチル) カルバモイル} フェニル基、3- {N-メチル-N-(2-メトキシエチル) カルバモイル} フェニル基、4- {N-メチル-N-(2-メトキシエチル) カルバモイル} フェニル基、3- {N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイル} フェニル基、4- {N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイル} フェニル基、3-スルファモイルフェニル基、3-(メチルスルファモイル) フェニル基、4-(メチルスルファモイル) フェニル基、3-(エチルスルファモイル) フェニル基、4-(エチルスルファモイル) フェニル基、3-(イソプロピルスルファモイル) フェニル基、3-(ブチルスルファモイル) フェニル基、3-(ジメチルスルファモイル) フェニル基、4-(ジメチルスルファモイル) フェニル基、3-(ジエチルスルファモイル) フェニル基、4-(ジエチルスルファモイル) フェニル基、3-(N-エチル-N-メチルスルファモイル) フェニル基、3-{N-メチル-N-(2-メトキシエチル) スルファモイル} フェニル基、3-{N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル) スルファモイル} フェニル基、3-{N-メチル-N-(2-モルホリノエチル) スルファモイル} フェニル基、4-{N-メチル-N-(2-モルホリノエチル) スルファモイル} フェニル基、3-(N-メチル-N-フェニルスルファモイル) フェニル基、4-(N-メチル-N-フェニルスルファモイル) フェニル基、3-(N-ベンジル-N-メチルスルファモイル) フェニル基、4-(N-ベンジル-N-メチルスルファモイル) フェニル基、3-(メチルスルホニル) フェニル基、4-(メチルスルホニル) フェニル基、3-(エチルスルホニル) フェニル基、4-(エチルスルホニル) フェニル基、3-(イソプロピルスルホニル) フェニル基、4-(イソプロピルスルホニル) フェニル基、3-(トリフルオロメチルスルホニル) フェニル基、4-(トリフルオロメチルスルホニル) フェニル基、3-(1-ピロリジニルスルホニル) フェニル基、4-(1-ピロリジニルスルホニル) フェニル基、3-(モルホリノスルホニル) フェニル基、4-(モルホリノスルホニル) フェニル基、3-(2-ピリミジニルカルボニルメチルスルホニル) フェニル基、3-{1-(2-ピリミジニルカルボニル) エチルスルホニル} フェニル基、3-{(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) カルボニルメチルスルホニル} フェニル基、3-(イソ

- プロピルスルホニルアミノ) フェニル基、3- {N- (イソプロピルスルホニル) -N-メチルアミノ} フェニル基、3- (tert-ブチルスルホニルアミノ) フェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、3- (N-メチル-N-ピバロイルアミノ) フェニル基、4-クロロ-3-カルボキシフェニル基、3-  
 5 アセチルアミノ-4-クロロフェニル基、4-クロロ-3-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-クロロ-3- (メチルスルホニルアミノ) フェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、3-クロロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル基、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-エトキシフェニル基、3-クロロ-4-イソプロピルオキシフェニル基、4-アミノ-3-クロロフェニル基、4-アセチルアミノ-3-クロロフェニル基、4- (ベンジロキシカルボニルアミノ) -3-クロロフェニル基、3- (tert-ブトキシオキサリルアミノ) -4-クロロフェニル基、3-カルボキシ-5-トリフルオロメチルフェニル基、3-ジメチルカルバモイル-5-トリフルオロメチルフェニル基、4-ジメチルカルバモイル-2-フルオロフェニル基、4-カルボキシ-3-クロロフェニル基、3-クロロ-4-メチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4- {N- (ジメチルカルバモイル) -N-メチルアミノ} フェニル基、3-クロロ-4- (メトキシカルボニルアミノ) フェニル基、3-クロロ-4-ジエチルカルバモイル  
 15 フェニル基、3-クロロ-4- {N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルカルバモイル} フェニル基、3-クロロ-4- (N-フェニル-N-メチルカルバモイル) フェニル基、3-クロロ-4-ジメチルアミノフェニル基、3-クロロ-4-アセチルアミノフェニル基、4-カルバモイル-3-クロロフェニル基、3-クロロ-4- (ジメチルカルバモイルアミノ) フェニル基、3-クロロ-4-アセチルフェニル基、3-クロロ-4-ピバロイルフェニル基、3-クロロ-4- (1-ピロリジニルカルボニル) フェニル基、3-クロロ-4- (モルホリノカルボニル) フェニル基、3-クロロ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ヒドロキシ-4-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ヒドロキシ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-アセチルアミノ-5-ジメチルカルバモ

イルフェニル基、3-(メトキシアセチルアミノ)-5-ジメチルカルバモイル  
フェニル基、3-(2-ピリミジニルカルボニル)アミノ-5-ジメチルカルバ  
モイルフェニル基、3-シアノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジ  
メチルアミノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-カルボキシ-5-メ  
5 トキシフェニル基、3-カルボキシ-5-エトキシフェニル基、3-カルボキシ  
-5-イソプロピルオキシフェニル基、3-カルボキシ-5-トリフルオロメチ  
ルオキシフェニル基、3-カルボキシ-5-ニトロフェニル基、3-カルボキシ  
-5-シアノフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルアミノフェニル基、5  
-アセチルアミノ-3-カルボキシフェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル  
10 基、3, 4-ジカルボキシフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルカルバモ  
イルフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基、3-カルボキシ-  
4-エトキシフェニル基、3-カルボキシ-4-イソプロピルオキシフェニル基、  
3-カルボキシ-4-トリフルオロメチルオキシフェニル基、3-カルボキシ-  
4-ニトロフェニル基、3-カルボキシ-4-シアノフェニル基、3-カルボキ  
15 シ-4-ジメチルアミノフェニル基、5-アセチルアミノ-4-カルボキシフェ  
ニル基、3-カルバモイル-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジメチ  
ルカルバモイル-5-メチルカルバモイルフェニル基、4-カルボキシ-3-メ  
トキシフェニル基、4-カルボキシ-2-メトキシフェニル基、4-カルボキシ  
-3-エトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-イソプロピルオキシフェニル  
20 基、4-カルボキシ-3-トリフルオロメチルオキシフェニル基、4-カルボキ  
シ-3-ニトロフェニル基、4-カルボキシ-3-シアノフェニル基、4-カル  
ボキシ-3-ジメチルアミノフェニル基、3-アセチルアミノ-4-カルボキシ  
フェニル基、4-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、4-メチルカルバモ  
イル-3-メトキシフェニル基、4-ジメチルカルバモイル-3-メトキシフェ  
25 ニル基、4-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-メトキシフェニル基、3,  
5-ビス(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-カルバモイル-5-シアノ  
フェニル基、3-カルボキシ-4-メチルフェニル基、3-ジメチルカルバモ  
イル-4-メチルフェニル基、4-メチル-3-メチルカルバモイルフェニル基、  
3-ジメチルスルファモイル-4-メチルフェニル基、ビフェニル-3-イル基、

- 3-チアゾール-2-イルフェニル基、3-(4-メチルチアゾール-2-イル)フェニル基、4-ベンジルフェニル基、4-アミノ-3, 5-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-ジメチルアミノフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ブロモナフタレン-2-イル基、6-ブロモナフタレン-2-イル基及び7-シアノナフタレン-2-イル基、7-メトキシナフタレン-2-イル基、5-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-イル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロペンチル基、1-エチルシクロペンチル基、1-イソプロピルシクロペンチル基、2, 5-ジメチルシクロペンチル基、2, 2-ジメチルシクロペンチル基、2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル基、1, 2, 2, 5, 5-ペンタメチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-エチルシクロヘキシル基、1-イソプロピルシクロヘキシル基、2, 6-ジメチルシクロヘキシル基、2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、1-メチルシクロヘプチル基、1-エチルシクロヘプチル基、1-イソプロピルシクロヘプチル基及び2, 2, 7, 7-テトラメチルシクロヘプチル基が挙げられる。

- 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC<sub>3-10</sub>炭素環基」として、環Aにおいて好ましくは、フェニル基、2-メチルフェニル基、3-ブチルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、4-イソブチルフェニル基、3-(2-メチル-1-プロペニル)フェニル基、3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル基、(1, 1-ジメトキシエチル)フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 4-ジブロモフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-メチルチオフェニル基、3-フェノキシ

フェニル基、4-フェノキシフェニル基、3-(ピペリジノカルボニル)フェニル基、4-(ピペリジノカルボニル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、4-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-メチル-N-フェニルアミノ)フェニル基、4-(メチルスルホニル)フェニル基、3-チアゾール-2-イルフェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、3-アセチルアミノ-4-クロロフェニル基、4-クロロ-3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル基、4-クロロ-3-(tert-ブトキシオキサリルアミノ)フェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、4-アミノ-3-クロロフェニル基、4-アセチルアミノ-3-クロロフェニル基、3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-エトキシフェニル基、3-クロロ-4-イソプロピルオキシフェニル基、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-クロロフェニル基、4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル基、3,5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、3,5-ジクロロ-4-ジメチルアミノフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、1-ブロモナフタレン-2-イル基、6-ブロモナフタレン-2-イル基、7-シアノナフタレン-2-イル基、7-メトキシナフタレン-2-イル基、5-ブロモ-6-メトキシナフタレン-2-イル基及びシクロヘキシル基である。

環Aにおいて特に好ましくは、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3,4-ジブロモフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、3-カルボキシフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基及び4-アミノ-3,5-ジクロロフェニル基であり、更に好ましくは「ハロゲン原子」に置換されたフェニル基であり、具体的には3-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基及び3-クロロ-2-フルオロフェニル基であり、最も好ましくは3,4-ジクロロフェニル基である。

環Bにおいて好ましくは、フェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3-

- メチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、3-イソブチルフェニル基、3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル基、3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル基、3-(2-メチル-1-プロペニル)フェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-イソプロピルオキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、3-メチルチオフェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、
- 3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、3-イソブチルフェニル基、4-イソブチルフェニル基、3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-モルホリノカルボニルフェニル基、4-モルホリノカルボニルフェニル基、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3-(メチルカルバモイル)フェニル基、4-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(イソプロピルカルバモイル)フェニル基、4-(イソプロピルカルバモイル)フェニル基、3-(ブチルカルバモイル)フェニル基、3-(tert-ブチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-エチル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、4-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、4-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジエチルカルバモイル)フェニル基、4-(ジエチルカルバモイル)フェニル基、3-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、4-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、3-{N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、3-{N-メチル-N-(3-メチルブチル)カルバモイル}フェニル基、3-(N-カルボキ

シメチル-N-メチルカルバモイル) フェニル基、3- {N-メチル-N- (メ  
トキシカルボニルメチル) カルバモイル} フェニル基、3- {N-メチル-N-  
(2-メトキシエチル) カルバモイル} フェニル基、3- {N- (2-ジメチル  
アミノエチル) -N-メチルカルバモイル} フェニル基、4- {N- (2-ジメ  
5 チルアミノエチル) -N-メチルカルバモイル} フェニル基、3-スルファモイ  
ルフェニル基、3- (メチルスルファモイル) フェニル基、4- (メチルスルフ  
アモイル) フェニル基、3- (エチルスルファモイル) フェニル基、3- (イソ  
プロピルスルファモイル) フェニル基、3- (ブチルスルファモイル) フェニル  
基、3- (ジメチルスルファモイル) フェニル基、4- (ジメチルスルファモイ  
10 ル) フェニル基、3- (ジエチルスルファモイル) フェニル基、4- (ジエチル  
スルファモイル) フェニル基、3- (N-エチル-N-メチルスルファモイル)  
フェニル基、3- {N-メチル-N- (2-メトキシエチル) スルファモイル}  
フェニル基、3- {N-メチル-N- (2-ヒドロキシエチル) スルファモイ  
ル} フェニル基、3- (N-メチル-N-フェニルスルファモイル) フェニル基、  
15 3- {N-メチル-N- (2-モルホリノエチル) スルファモイル} フェニル基、  
4- (N-メチル-N-フェニルスルファモイル) フェニル基、3- (N-ベン  
ジル-N-メチルスルファモイル) フェニル基、4- (N-ベンジル-N-メチ  
ルスルファモイル) フェニル基、3- (メチルスルホニル) フェニル基、3-  
(エチルスルホニル) フェニル基、3- (イソプロピルスルホニル) フェニル基、  
20 4- (イソプロピルスルホニル) フェニル基、3- (トリフルオロメチルスルホ  
ニル) フェニル基、4- (トリフルオロメチルスルホニル) フェニル基、3-  
(1-ピロリジニルスルホニル) フェニル基、4- (1-ピロリジニルスルホニ  
ル) フェニル基、3- (モルホリノスルホニル) フェニル基、4- (モルホリノ  
スルホニル) フェニル基、3- (2-ピリミジニルカルボニルメチルスルホニ  
25 ル) フェニル基、3- {1- (2-ピリミジニルカルボニル) エチルスルホニ  
ル} フェニル基、3- {(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)  
カルボニルメチルスルホニル} フェニル基、3- (イソプロピルスルホニルアミ  
ノ) フェニル基、3- {N- (イソプロピルスルホニル) -N-メチルアミノ}  
フェニル基、3- (N-メチル-N-ピバロイルアミノ) フェニル基、4-クロ

- ロー 3-ニトロフェニル基、4-クロロ-3-カルボキシフェニル基、4-アセチルアミノ-3-クロロフェニル基、4-クロロ-3-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)フェニル基、3-カルボキシ-5-トリフルオロメチルフェニル基、
- 5 3-ジメチルカルバモイル-5-トリフルオロメチルフェニル基、4-ジメチルカルバモイル-2-フルオロフェニル基、4-カルボキシ-3-クロロフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルアミノフェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基、3, 4-ジカルボキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基、4-カルバモイル-3-クロロフェニル基、3-クロロ-4-メチル
- 10 カルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-{N-(ジメチルカルバモイル)-N-メチルアミノ}フェニル基、3-クロロ-4-(メトキシカルボニルアミノ)フェニル基、3-クロロ-4-ジエチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、3-クロロ-4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)フェニル基、3-クロロ-4-ジメチルア
- 15 ミノフェニル基、3-クロロ-4-アセチルアミノフェニル基、3-クロロ-4-(ジメチルカルバモイルアミノ)フェニル基、4-アセチル-3-クロロフェニル基、3-クロロ-4-ピバロイルフェニル基、3-クロロ-4-(1-ピロリジニルカルボニル)フェニル基、3-クロロ-4-(モルホリノカルボニル)
- 20 フェニル基、3-クロロ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-ジメチルカルバモイル-3-ヒドロキシフェニル基、5-ジメチルカルバモイル-3-ヒドロキシフェニル基、3-アセチルアミノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、5-ジメチルカルバモイル-3-(メトキシアセチルアミノ)フェニル基、3-(2-ピリミジニルカルボニルアミノ)-5-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-シアノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジメチルア
- 25 ミノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-カルバモイル-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジメチルカルバモイル-5-メチルカルバモイルフェニル基、4-カルボキシ-3-メトキシフェニル基、4-カルボキシ-2-メトキシフェニル基、

4-カルボキシ-3-エトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-イソプロピル  
 オキシフェニル基、4-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、4-カルバモ  
 イル-3-メトキシフェニル基、4-メチルカルバモイル-3-メトキシフェニ  
 ル基、4-ジメチルカルバモイル-3-メトキシフェニル基、4-(1-ピロリ  
 ジニルカルボニル)-3-メトキシフェニル基、3, 5-ビス(ジメチルカルバ  
 モイル)フェニル基、3-カルボキシ-4-メチルフェニル基、3-ジメチルカ  
 ルバモイル-4-メチルフェニル基、4-メチル-3-メチルカルバモイルフェ  
 ニル基、3-ジメチルスルファモイル-4-メチルフェニル基、ビフェニル-3  
 -イル基、3-(4-メチルチアゾール-2-イル)フェニル基、4-ベンジル  
 フェニル基、及びシクロヘキシル基である。

環Bにおいて更に好ましくは少なくとも一つの「 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 」、「 $-\text{CONR}^{\text{a2}}$   
 $\text{R}^{\text{a3}}$ 」、「 $-\text{COR}^{\text{a4}}$ 」、「 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 」又は「 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a4}}$ 」で置換されたフ  
 エニル基であって、更に好ましくは少なくとも一つの「 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 」、「 $-\text{CO}$   
 $\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 」又は「 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 」で置換されたフェニル基であり、更に好ま  
 しくは少なくとも一つの「 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a1}}$ 」で置換されたフェニル基である。ここ  
 で各置換基は、フェニル基のメタ位又はパラ位で置換することが好ましい。具体  
 的には、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、3-(ピロリ  
 ジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチ  
 ルフェニル基、3-イソブチリルフェニル基、4-イソブチリルフェニル基、4  
 -(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-モルホリノカルボニル  
 フェニル基、4-モルホリノカルボニルフェニル基、3-(4-ヒドロキシピペ  
 リジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-  
 カルバモイルフェニル基、3-(メチルカルバモイル)フェニル基、4-(メチ  
 ルカルバモイル)フェニル基、3-(イソプロピルカルバモイル)フェニル基、  
 4-(イソプロピルカルバモイル)フェニル基、3-(ブチルカルバモイル)フ  
 エニル基、3-(tert-ブチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-エチ  
 ル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-フェニル-N-メチルカ  
 ルバモイル)フェニル基、4-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェ  
 ニル基、3-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N

ーベンジルーNーメチルカルバモイル) フェニル基、3ー(NーベンジルーNー  
 メチルカルバモイル) フェニル基、3ー(ジメチルカルバモイル) フェニル基、  
 4ー(ジメチルカルバモイル) フェニル基、3ー(ジエチルカルバモイル) フェ  
 ニル基、4ー(ジエチルカルバモイル) フェニル基、3ー{Nー(2ーヒドロキ  
 5 シエチル)ーNーメチルカルバモイル} フェニル基、4ー{Nー(2ーヒドロキ  
 シエチル)ーNーメチルカルバモイル} フェニル基、3ー{Nー(3ーヒドロキ  
 シプロピル)ーNーメチルカルバモイル} フェニル基、3ー{NーメチルーNー  
 (3ーメチルブチル) カルバモイル} フェニル基、3ー(Nーカルボキシメチル  
 ーNーメチルカルバモイル) フェニル基、3ー{NーメチルーNー(メトキシカ  
 10 ルボニルメチル) カルバモイル} フェニル基、3ー{NーメチルーNー(2ーメ  
 トキシエチル) カルバモイル} フェニル基、3ー{Nー(2ージメチルアミノエ  
 チル)ーNーメチルカルバモイル} フェニル基、4ー{Nー(2ージメチルアミ  
 ノエチル)ーNーメチルカルバモイル} フェニル基、3ースルファモイルフェニ  
 ル基、3ー(メチルスルファモイル) フェニル基、4ー(メチルスルファモイ  
 15 ル) フェニル基、3ー(エチルスルファモイル) フェニル基、3ー(イソプロピ  
 ルスルファモイル) フェニル基、3ー(ブチルスルファモイル) フェニル基、3  
 ー(ジメチルスルファモイル) フェニル基、4ー(ジメチルスルファモイル) フェ  
 ニル基、3ー(ジエチルスルファモイル) フェニル基、4ー(ジエチルスルフ  
 アモイル) フェニル基、3ー(NーエチルーNーメチルスルファモイル) フェニ  
 20 ル基、3ー{NーメチルーNー(2ーメトキシエチル) スルファモイル} フェニ  
 ル基、3ー{NーメチルーNー(2ーヒドロキシエチル) スルファモイル} フェ  
 ニル基、3ー(NーメチルーNーフェニルスルファモイル) フェニル基、3ー  
 {NーメチルーNー(2ーモルホリノエチル) スルファモイル} フェニル基、4  
 ー(NーメチルーNーフェニルスルファモイル) フェニル基、3ー(Nーベンジ  
 25 ルーNーメチルスルファモイル) フェニル基、4ー(NーベンジルーNーメチル  
 スルファモイル) フェニル基、3ー(メチルスルホニル) フェニル基、3ー(エ  
 チルスルホニル) フェニル基、3ー(イソプロピルスルホニル) フェニル基、4  
 ー(イソプロピルスルホニル) フェニル基、3ー(トリフルオロメチルスルホニ  
 ル) フェニル基、4ー(トリフルオロメチルスルホニル) フェニル基、3ー(1

- ーピロリジニルスルホニル) フェニル基、4- (1-ピロリジニルスルホニル)  
 フェニル基、3- (モルホリノスルホニル) フェニル基、4- (モルホリノスル  
 ホニル) フェニル基、3- (2-ピリミジニルカルボニルメチルスルホニル) フェ  
 ニル基、3- {1- (2-ピリミジニルカルボニル) エチルスルホニル} フェ  
 5 ニル基、3- {(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) カルボニ  
 ルメチルスルホニル} フェニル基、4-クロロ-3-カルボキシフェニル基、4  
 -クロロ-3-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-カルボキシ-5-トリフ  
 ルオロメチルフェニル基、3-ジメチルカルバモイル-5-トリフルオロメチル  
 フェニル基、4-ジメチルカルバモイル-2-フルオロフェニル基、4-カルボ  
 10 キシ-3-クロロフェニル基、4-カルバモイル-3-クロロフェニル基、3-  
 クロロ-4-メチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-ジメチルカルバ  
 モイルフェニル基、3-クロロ-4-ジエチルカルバモイルフェニル基、3-ク  
 ロロ-4- {N- (2-ヒドロキシエチル) -N-メチルカルバモイル} フェニ  
 ル基、3-クロロ-4- (N-メチル-N-フェニルカルバモイル) フェニル基、  
 15 3-クロロ-4-ピバロイルフェニル基、3-クロロ-4- (1-ピロリジニル  
 カルボニル) フェニル基、3-クロロ-4- (モルホリノカルボニル) フェニル  
 基、3-クロロ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-ジメチルカルバモ  
 イル-3-ヒドロキシフェニル基、5-ジメチルカルバモイル-3-ヒドロキシ  
 フェニル基、3-アセチルアミノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、5-  
 20 ジメチルカルバモイル-3- (メトキシアセチルアミノ) フェニル基、3- (2  
 -ピリミジニルカルボニルアミノ) -5- (ジメチルカルバモイル) フェニル基、  
 3-シアノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジメチルアミノ-5-  
 ジメチルカルバモイルフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルカルバモイル  
 フェニル基、3-カルバモイル-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジ  
 25 メチルカルバモイル-5-メチルカルバモイルフェニル基、4-カルボキシ-3  
 -メトキシフェニル基、4-カルボキシ-2-メトキシフェニル基、4-カルボ  
 キシ-3-エトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-イソプロピルオキシフェ  
 ニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルアミノフェニル基、3, 5-ジカルボキ  
 シフェニル基、3, 4-ジカルボキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキ

シフェニル基、4-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、4-カルバモイル-3-メトキシフェニル基、4-メチルカルバモイル-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-ジメチルカルバモイル-3-メトキシフェニル基、4-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-メトキシフェニル基、3, 5-ビス(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-カルボキシ-4-メチルフェニル基、3-ジメチルカルバモイル-4-メチルフェニル基、4-メチル-3-メチルカルバモイルフェニル基及び3-ジメチルスルファモイル-4-メチルフェニル基である。

具体的に更に好ましくは、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-カルボキシ-3-クロロフェニル基、3-カルボキシ-4-クロロフェニル基、3-カルボキシ-5-トリフルオロメチルフェニル基、4-カルボキシ-3-メトキシフェニル基、4-カルボキシ-2-メトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-エトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-イソプロピルオキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メチルフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルアミノフェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基であり、更に好ましくは3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、4-カルボキシ-3-クロロフェニル基、4-カルボキシ-3-メトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-エトキシフェニル基である。

R<sup>5</sup>において好ましくは、2, 6-ジメチルフェニル基、1-メチルシクロペンチル基、1-エチルシクロペンチル基、1-イソプロピルシクロペンチル基、2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-エチルシクロヘキシル基、1-イソプロピルシクロヘキシル基、2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキシル基、1-メチルシクロヘプチル基、1-エチルシクロヘプチル基、1-イソプロピルシクロヘプチル基、2, 2, 7, 7-テトラメチルシクロヘプチル基及びアダマンチル基であり、特に好ましくは1-メチルシクロペンチル基、2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル基、2, 2, 6, 6-テトラメチルシクロヘキシル基であり、更に好ましくは2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル基である。

$R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ において好ましくはフェニル基であり、 $R^8$ において好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、1-メチルシクロヘキシル基、アダマンチル基である。

- 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」  
 5 とは、上記定義の「複素環基」が、上記「グループA」から選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基で置換されてもよいものである。

「グループA」として具体的には、「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基」で示された置換基が挙げられる。

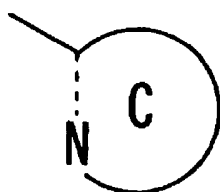
- 「グループA」として好ましくは、上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の  
 10 「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10アルキル基」、 $-OR^{a1}$ 、 $-NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COR^{a4}$ であり、更に好ましくは上記定義の「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10アルキル基」及び $-OR^{a1}$ であり、特に好ましくは $-OR^{a1}$ である。

- 15 「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」  
 として好ましくは、2-イミダゾリル基、1-(メトキシメチル)イミダゾール-2-イル基、5-メチルピラゾール-3-イル基、5-メチルイソオキサゾール-3-イル基、2-チアゾリル基、1,2,4-トリアゾール-3-イル基、5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、5-エチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、5-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、5-ベンジル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、1-エチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、1,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、4-エチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、4-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、4-ベンジル-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、5-エチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル基、5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基、2-ピリジル基、4-メトキシピリジン-2-イル基、6-メチルピリジン-2-イル基、4-ニトロピリジン-2-イル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル

基、4-メチルピリミジン-2-イル基、4-エチルピリミジン-2-イル基、  
4-イソプロピルピリミジン-2-イル基、4-ブチルピリミジン-2-イル基、  
4-sec-ブチルピリミジン-2-イル基、4-カルボキシルピリミジン-2-  
イル基、4-メトキシピリミジン-2-イル基、4-エトキシピリミジン-2-  
5 イル基、4-イソプロピルオキシピリミジン-2-イル基、4-tert-ブ  
チルオキシピリミジン-2-イル基、4-フェニルピリミジン-2-イル基、4-  
ベンジルピリミジン-2-イル基、4-メチルアミノピリミジン-2-イル基、  
4-ジメチルアミノピリミジン-2-イル基、5-ピペリジン-1-イルピリミ  
ジン-2-イル基、5-メチルピリミジン-2-イル基、5-エチルピリミジン  
10 -2-イル基、5-イソプロピルピリミジン-2-イル基、5-ブチルピリミジ  
ン-2-イル基、5-sec-ブチルピリミジン-2-イル基、5-カルボキシ  
ルピリミジン-2-イル基、5-メトキシピリミジン-2-イル基、5-エトキ  
シピリミジン-2-イル基、5-イソプロピルオキシピリミジン-2-イル基、  
5-tert-ブチルオキシピリミジン-2-イル基、5-フェニルピリミジン  
15 -2-イル基、5-ベンジルピリミジン-2-イル基、5-メチルアミノピリミ  
ジン-2-イル基、5-ジメチルアミノピリミジン-2-イル基、5-ピペリジ  
ン-1-イルピリミジン-2-イル基、3-ピリダジニル基、2-ピラジニル基、  
2-キナゾリニル基、2-オキサゾリン-2-イル基、5-エチル-2-オキサ  
ゾリン-2-イル基、4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル基、2-キノリ  
20 ル基、6-キノリル基、2-ベンゾチアゾリル基、1, 2, 4-トリアジン-3-  
イル基、1, 3, 5-トリアジン-2-イル基、1, 2, 3, 4-テトラヒド  
ロキノリン-1-イル基、5-インドリル基、1-メチルインドール-2-イル  
基、1-(フェニルスルホニル)インドール-2-イル基、1-(フェニルスル  
ホニル)インドール-3-イル基、2-ベンズイミダゾリル基、2-ベンゾフラ  
25 ニル基、1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル基、1, 2, 4-ベンゾトリア  
ジン-3-イル基、4-ピペリジル基、4-メチルピペリジン-4-イル基、4-  
エチルピペリジン-4-イル基、4-イソプロピルピペリジン-4-イル基、  
3, 3, 5, 5-テトラメチルピペリジン-4-イル基、4-テトラヒドロピラ  
ニル基、4-メチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-エチルテトラヒドロ

ピラン-4-イル基、4-イソプロピルテトラヒドロピラン-4-イル基、3, 5-ジメチルテトラヒドロピラン-4-イル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-テトラヒドロチオピラニル基、4-メチルテトラヒドロチオピラン-4-イル基、4-エチルテトラヒドロチオピラン-4-イル基、4-イソプロピルテトラヒドロチオピラン-4-イル基及び3, 3, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロチオピラン-4-イル基である。

R<sup>2</sup>において好ましくは、該「複素環」部位が



(ここで、環Cは、炭素原子でβ-ケトアミドのβ位のカルボニル基と結合する基であって、当該炭素原子のα位の少なくとも1つが窒素原子であり、環C内の破線は該炭素-該窒素原子間の結合を示し、該結合は単結合又は二重結合であり、更に、炭素原子、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる原子により構成される複素環基である。) で表される複素環であり、具体的には2-ピロリジニル基、2-イミダゾリジニル基、4-イミダゾリジニル基、3-ピラゾリジニル基、2-オキサゾリジニル基、4-オキサゾリジニル基、2-チアゾリジニル基、4-チアゾリジニル基、2-ピペリジニル基、2-ピペラジニル基、3-モルホリニル基、3-チオモルホリニル基、5-オキソピロリジン-2-イル基、6-オキソピペリジン-2-イル基、4-オキソピペリジン-2-イル基、2-ピロリル基、2-イミダゾリル基、4-イミダゾリル基、1, 2-ジヒドロ-2-オキソイミダゾール-4-イル基、3-ピラゾリル基、2-オキサゾリル基、4-オキサゾリル基、3-イソオキサゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、3-イソチアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル基、5-テトラゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、

- 1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル基、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル基、3-フラザニル基、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基、3, 4-ジヒドロ-4-オキソピリミジン-2-イル基、1, 6-ジヒドロ-6-オキソピリミジン-4-イル基、3-ピリダジニル基、2-ピラジニル基、1, 3, 5-トリアジン-2-イル基、2-イミダゾリン-2-イル基 (4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル基)、2-イミダゾリン-4-イル基 (4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-イル基)、3-ピラゾリン-3-イル基 (2, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル基)、3-ピラゾリン-5-イル基 (2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル基)、2-オキサゾリン-2-イル基 (4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル基)、3-オキサゾリン-2-イル基 (2, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル基)、4-オキサゾリン-2-イル基 (2, 3-ジヒドロオキサゾール-2-イル基)、2-オキサゾリン-4-イル基 (4, 5-ジヒドロオキサゾール-4-イル基)、3-オキサゾリン-4-イル基 (2, 5-ジヒドロオキサゾール-4-イル基)、4-オキサゾリン-4-イル基 (2, 3-ジヒドロオキサゾール-4-イル基)、2-イソオキサゾリン-3-イル基 (4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル基)、3-イソオキサゾリン-3-イル基 (2, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル基)、4-イソオキサゾリン-3-イル基 (2, 3-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル基)、2-チアゾリン-2-イル基 (4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル基)、3-チアゾリン-2-イル基 (2, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル基)、4-チアゾリン-2-イル基 (2, 3-ジヒドロチアゾール-2-イル基)、2-チアゾリン-4-イル基 (4, 5-ジヒドロチアゾール-4-イル基)、3-チアゾリン-4-イル基 (2, 5-ジヒドロチアゾール-4-イル基)、4-チアゾリン-4-イル基 (2, 3-ジヒドロチアゾール-4-イル基)、2-イソチアゾリン-3-イル基 (4, 5-ジヒドロイソチアゾール-3-イル基)、3-イソチアゾリン-3-イル基 (2, 5-ジヒドロイソチアゾール-3-イル基)、4-イソチアゾリン-3-イル基 (2, 3-ジヒドロイソチアゾール-3-イル基)、2-インドリル基、1-イソインドリル基、2-ベンズイミダゾリル基、3-イン

ダゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-キノリル基、1-イソキノリル基、  
 3-イソキノリル基、2-キナゾリニル基、4-キナゾリニル基、2-キノキサ  
 リニル基、3-シンノリニル基、1-フタラジニル基、2-プリル基、6-プリ  
 ル基、8-プリル基、2-プテリジニル基、4-プテリジニル基、6-プテリジ  
 5 ニル基、7-プテリジニル基、2-インドリニル基、1-イソインドリニル基、  
 5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル基、1, 2, 3, 4-テトラ  
 ヒドロキノリン-2-イル基、4, 5-メチレンジオキシピリジン-2-イル基、  
 4, 5-メチレンジオキシピリジン-3-イル基、3, 4-メチレンジオキシピ  
 リジン-2-イル基、4, 5-エチレンジオキシピリミジン-2-イル基、5,  
 10 6-エチレンジオキシピリミジン-4-イル基、1, 2, 4-ベンゾトリアジン  
 -3-イル基等が挙げられる。

好ましくは2-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、3-イソオキサゾリル基、  
 2-チアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル  
 基、1, 3, 4-オキサジアゾリン-2-イル基、2-ピリジル基、2-ピリミ  
 15 ジニル基、2-ピラジニル基、2-オキサゾリン-2-イル基、キノリル基、2  
 -ベンゾチアゾリル基及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基である。

更に好ましくは、窒素原子3個、窒素原子2個、又は窒素原子1個と酸素原子  
 1個を含む複素環基であり、具体的には2-ピリミジニル基、1, 3, 5-トリ  
 アジン-2-イル基、2-オキサゾリン-2-イル基、2-イミダゾリル基、1,  
 20 2, 4-トリアゾール-3-イル基等が挙げられる。特に好ましくは2-ピリミ  
 ジニル基及び1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基である。

$R^2$ において「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよ  
 い複素環基」として好ましくは、2-イミダゾリル基、1-メトキシメチルイミ  
 ダゾール-2-イル基、1-フェニルイミダゾール-2-イル基、5-メチルピ  
 25 ラゾール-3-イル基、5-メチルイソオキサゾール-3-イル基、2-チアゾ  
 リル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1-メチル-1H-1, 2,  
 4-トリアゾール-3-イル基、1-エチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール  
 -3-イル基、5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5  
 -エチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-ベンジル-1H

ー1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1, 5-ジメチル-1H-1, 2,  
 4-トリアゾール-3-イル基、5-テトラゾリル基、5-エチル-1, 3, 4-  
 オキサジアゾール-2-イル基、5-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-  
 3-イル基、2-ピリジル基、4-ニトロピリジン-2-イル基、4-メトキシ  
 5 ピリジン-2-イル基、3-ヒドロキシピリジン-2-イル基、6-ヒドロキシ  
 ピリジン-2-イル基、6-(4-メトキシベンジルオキシ)ピリジン-2-  
 イル基、2-ピリミジニル基、4-ピリミジニル基、4-メチルピリミジン-2-  
 イル基、4-エチルピリミジン-2-イル基、4-ブチルピリミジン-2-イ  
 ル基、4-sec-ブチルピリミジン-2-イル基、4-ヒドロキシピリミジン  
 10 -2-イル基、4-メトキシピリミジン-2-イル基、4-エトキシピリミジン  
 -2-イル基、4-イソプロピルオキシピリミジン-2-イル基、4-tert  
 -ブチルオキシピリミジン-2-イル基、4-メチルアミノピリミジン-2-イ  
 ル基、4-ジメチルアミノピリミジン-2-イル基、4-フェニルピリミジン-  
 2-イル基、4-ピロリジン-1-イルピリミジン-2-イル基、5-メチルピ  
 15 リミジン-2-イル基、5-エチルピリミジン-2-イル基、5-ベンジルピリ  
 ミジン-2-イル基、2-ピラジニル基、3-ピリダジニル基、2-オキサゾリ  
 ン-2-イル基、4, 4-ジメチル-2-オキサゾリン-2-イル基、5-エチ  
 ル-2-オキサゾリン-2-イル基及び1, 2, 4-ベンゾトリアジン-3-イ  
 ル基である。更に好ましくは、2-ピリミジニル基、4-メチルピリミジン-2  
 20 -イル基、4-エチルピリミジン-2-イル基、4-ブチルピリミジン-2-イ  
 ル基、4-sec-ブチルピリミジン-2-イル基、4-ヒドロキシピリミジン  
 -2-イル基、4-メトキシピリミジン-2-イル基、4-エトキシピリミジン  
 -2-イル基、4-イソプロピルオキシピリミジン-2-イル基、4-tert  
 -ブチルオキシピリミジン-2-イル基、4-メチルアミノピリミジン-2-イ  
 25 ル基、4-ジメチルアミノピリミジン-2-イル基、4-フェニルピリミジン-  
 2-イル基、4-ピロリジン-1-イルピリミジン-2-イル基、5-メチルピ  
 リミジン-2-イル基、5-エチルピリミジン-2-イル基、5-ベンジルピリ  
 ミジン-2-イル基、2-イミダゾリル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イ  
 ル基、5-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-エチル

ー1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、5-ベンジル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基及び1, 5-ジメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基であり、特に好ましくは2-ピリミジニル基及び4-メトキシピリミジン-2-イル基である。

- 5 環A又は環Bにおいて好ましくは、2-ピリジル基、6-メチルピリジン-2-イル基、2-チアゾリル基、2-キノリル基、6-キノリル基、2-ベンゾチアゾリル基、2-ベンゾフラニル基、1-(フェニルスルホニル)インドール-3-イル基、1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル基、1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル基及び1-(モルホリノカルボニル)ピペリジン-4-イル基であり、更に好ましくは該「複素環」部位がピリジル基である置換基であり、具体的には2-ピリジル基及び6-メチルピリジン-2-イル基である。

- 15 環Aとして好ましくは、2-キノリル基、6-キノリル基、1-(フェニルスルホニル)インドール-3-イル基及び2-ベンゾフラニル基であり、更に好ましくは2-キノリル基及び6-キノリル基である。

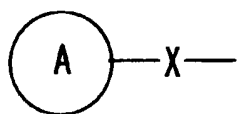
- 環Bとして好ましくは、2-ピリジル基、6-メチルピリジン-2-イル基、2-チアゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、6-キノリル基、1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル基、1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル基及び1-(モルホリノカルボニル)ピペリジン-4-イル基である。

- 25 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>において好ましくは、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、4-モルホリニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基、4-メチルピペリジン-4-イル基、4-エチルピペリジン-4-イル基、4-イソプロピルピペリジン-4-イル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルピペリジン-4-イル基、4-メチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-エチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-イソプロピルテトラヒドロピラン-4-イル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-

メチルテトラヒドロチオピラン-4-イル基、4-エチルテトラヒドロチオピラン-4-イル基、4-イソプロピルテトラヒドロチオピラン-4-イル基及び3, 3, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロチオピラン-4-イル基である。R<sup>5</sup>において特に好ましくは、4-メチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-エチルテトラヒドロピラン-4-イル基、4-イソプロピルテトラヒドロピラン-4-イル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロピラン-4-イル基であり、更に好ましくは4-メチルテトラヒドロピラン-4-イル基、3, 3, 5, 5-テトラメチルテトラヒドロピラン-4-イル基である。

次に一般式 [I]、[I'] 及び [I''] における各置換基ごとに好ましい態様を述べる。

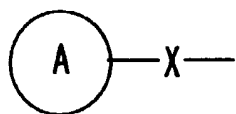
環Aとして好ましくは、グループAから選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個、特に好ましくは1個又は2個、最も好ましくは2個の置換基で置換されてもよい炭素環基であり、Xとして好ましくは、結合及びC1-6 アルキレンであり、更に好ましくはC1-6 アルキレンであり、更に好ましくはメチレンである。



として具体的には、上記「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」及び上記「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」で挙げられた置換基が挙げられ、その他として、ベンジル基、2-メチルベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-クロロベンジル基、2-トリフルオロメチルベンジル基、2-メトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、3-ブチルベンジル基、3-フルオロベンジル基、3-クロロベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3-フェノキシベンジル基、3-ベンジルオキシベンジル基、3-シアノベンジル基、3-カルボキシベンジル基、3-ジメチルカルバモイルベンジル基、3-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)ベンジル基、3-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ベンジル基、3-チアゾール-2-イルベンジル基、4-イソプロピルベンジル基、4-イソブチルベンジル基、4-クロロベンジル基、4-トリフルオロメチ

- ルベンジル基、4-メルカプトベンジル基、4-フェノキシベンジル基、4-シアノベンジル基、4-カルボキシベンジル基、4-ジメチルカルバモイルベンジル基、4-(ピペリジン-1-イルカルボニル)ベンジル基、4-メチルスルホニルベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、
- 5 3,5-ジクロロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、3,4-ジブromoベンジル基、3-クロロ-2-フルオロベンジル基、3-クロロ-4-フルオロベンジル基、3-クロロ-4-メチルベンジル基、3-クロロ-4-ヒドロキシベンジル基、4-アミノ-3-クロロベンジル基、4-アセチルアミノ-3-クロロベンジル基、3-クロロ-4-メトキシベンジル基、3-クロロ-4-エ
- 10 トキシベンジル基、3-クロロ-4-イソプロピルオキシベンジル基、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンジル基、4-クロロ-3-ニトロベンジル基、3-アセチルアミノ-4-クロロベンジル基、4-クロロ-3-(メチルスルホニルアミノ)ベンジル基、4-クロロ-3-(tert-ブトキシオキサリルアミノ)ベンジル基、3-カルバモイル-5-シアノベンジル基、
- 15 4-アミノ-3,5-ジクロロベンジル基、3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジル基、3,5-ジクロロ-4-メトキシベンジル基、3,5-ジクロロ-4-ジメチルアミノベンジル基、2-ベンゾフラニルメチル基、(1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)メチル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、3-(4-フルオロフェニル)プロピル基、3-(2,4-ジフルオロ
- 20 フェニル)プロピル基、4-フェニルブチル基、2-フェノキシエチル基、1-ベンジルプロピル基、1-フェネチルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-ナフタレン-1-イルエチル基、1-メチル-1-ナフタレン-2-イルエチル基、1-ブromonaフタレン-2-イルメチル基、6-bromonaフタレン-2-イルメチル基、7-シアノナフタレン-2-イルメチル基、
- 25 7-メトキシナフタレン-2-イルメチル基、5-bromo-6-メトキシナフタレン-2-イルメチル基、キノリン-2-イルメチル基、キノリン-6-イルメチル基、シクロヘキシルメチル基、3-フェニルプロパン-2-エニル基、3-(2-クロロフェニル)プロパン-2-エニル基、3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-2-エニル基、3-(3,4-ジクロロフェニル)プロパン

ー2-エニル基及び3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-2-エニル基等が挙げられる。



- として好ましくは、2-メチルベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-ブチルベンジル基、3-フルオロベンジル基、3-クロロベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3-フェノキシベンジル基、3-シアノベンジル基、3-カルボキシベンジル基、3-ジメチルカルバモイルベンジル基、3-チアゾール-2-イルベンジル基、4-イソプロピルベンジル基、4-イソブチルベンジル基、4-クロロベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メルカプトベンジル基、4-シアノベンジル基、2, 4-ジクロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基、3, 5-ジクロロベンジル基、3, 4-ジフルオロベンジル基、3, 4-ジブromoベンジル基、3-クロロ-2-フルオロベンジル基、3-クロロ-4-フルオロベンジル基、3-クロロ-4-メチルベンジル基、3-クロロ-4-メトキシベンジル基、3-クロロ-4-エトキシベンジル基、3-クロロ-4-イソプロピルオキシベンジル基、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンジル基、4-クロロ-3-ニトロベンジル基、3-アセチルアミノ-4-クロロベンジル基、4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノベンジル基、4-クロロ-(3-tert-ブトキシオキサリルアミノ)ベンジル基、4-アミノ-3, 5-ジクロロベンジル基、3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシベンジル基、3, 5-ジクロロ-4-ジメチルアミノベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、3-(4-フルオロフェニル)プロピル基、3-(2, 4-ジフルオロフェニル)プロピル基、2-フェノキシエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、1-ブromonaftalen-2-イルメチル基、6-bromonaftalen-2-イルメチル基、7-シアノナftalen-2-イルメチル基、7-メトキシnaftalen-2-イルメチル基、5-bromo-6-メトキシnaftalen-2-イルメチル基、キノリン-2-イルメチル基、キノリン-6

ーイルメチル基、シクロヘキシルメチル基、3-フェニルプロパン-2-エニル基、3-(2-クロロフェニル)プロパン-2-エニル基、3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-2-エニル基、3-(3,4-ジクロロフェニル)プロパン-2-エニル基及び3-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-2-エニル基等が挙げられる。

更に好ましくは、環Aが「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基」であり、かつ、Xがメチレンであるものであり、具体的には、2-メチルベンジル基、2-フルオロベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-ブチルベンジル基、3-フルオロベンジル基、3-クロロベンジル基、3-トリフルオロメチルベンジル基、3-フェノキシベンジル基、3-シアノベンジル基、3-カルボキシベンジル基、3-ジメチルカルバモイルベンジル基、3-チアゾール-2-イルベンジル基、4-イソプロピルベンジル基、4-イソブチルベンジル基、4-クロロベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メルカプトベンジル基、4-シアノベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、3,5-ジクロロベンジル基、3,4-ジフルオロベンジル基、3,4-ジブromoベンジル基、3-クロロ-2-フルオロベンジル基、3-クロロ-4-フルオロベンジル基、3-クロロ-4-メチルベンジル基、3-クロロ-4-メトキシベンジル基、3-クロロ-4-エトキシベンジル基、3-クロロ-4-イソプロピルオキシベンジル基、4-ベンジロキシカルボニルアミノ-3-クロロベンジル基、4-クロロ-3-ニトロベンジル基、3-アセチルアミノ-4-クロロベンジル基、4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノベンジル基、4-クロロ-(3-tert-ブトキシオキサリルアミノ)ベンジル基、4-アミノ-3,5-ジクロロベンジル基、3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジル基、3,5-ジクロロ-4-メトキシベンジル基、3,5-ジクロロ-4-ジメチルアミノベンジル基である。

更に好ましくは、3-クロロベンジル基、3-カルボキシベンジル基、4-クロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、3,5-ジクロロベンジル基、3,4-ブromoベンジル基、3-クロロ-2-フルオロベンジル基、3-クロロ-4-フルオロベンジル基、3-クロロ-4-メ

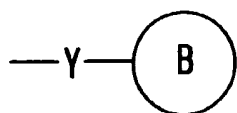
チルベンジル基、3-クロロ-4-メトキシベンジル基及び4-アミノ-3, 5-ジクロロベンジル基であり、更に好ましくは、「ハロゲン原子」に置換されたベンジル基であり、3-クロロベンジル基、3, 4-ジクロロベンジル基及び3-クロロ-2-フルオロベンジル基であり、更に好ましくは、3, 4-ジクロロベンジル基である。

s は1、2又は3であることが好ましく、1又は2であることが更に好ましく、2であることが最も好ましい。

s が1乃至5の整数である時、 $R^{12}$  として好ましくは、上記定義の「ハロゲン原子」、水酸基、ニトロ基、シアノ基、上記定義の「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」、上記定義の「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」、上記定義の「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}COCO_2R^{a1}$  及び  $-NR^{a5}SO_2R^{a4}$  であり、更に好ましくは上記定義の「ハロゲン原子」、上記定義の「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」、 $-OR^{a1}$ 、 $-NR^{a2}R^{a3}$  及び  $-CO_2R^{a1}$  であり、最も好ましくは「ハロゲン原子」である。

$R^{12}$  の置換位置は3位、4位のモノ置換、2, 3位、3, 4位、3, 5位のジ置換、3, 4, 5位のトリ置換が好ましく、2, 3位、3, 4位、3, 5位のジ置換が特に好ましい。

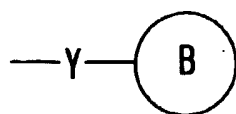
$R^1$  として好ましくは



(式中、各記号は前述の通り。) であり、

環Bとして好ましくは、グループAから選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個、特に好ましくは1又は2個の置換基で置換されてもよい炭素環基であり、具体的にはグループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい「フ

フェニル基」であり、Yとして好ましくは、結合及びC1-6 アルキレンであり、更に好ましくは結合である。



として具体的には、「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」及び「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」で挙げられた置換基が挙げられ、好ましくは、環Bが「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」であり、かつ、Yが結合である置換基であり、具体的にはグループAから選ばれる1乃至5個、好ましくは1乃至3個の置換基で置換されてもよいフェニル基である。

環B上の置換基、即ち「グループA」の少なくとも1つが、水酸基、ニトロ基、シアノ基、上記定義の「C2-10 アルケニル基」、上記定義の「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a4}$ 、 $-SO_2-C1-4$  アルキレン $-COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}COCO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}SO_2R^{a4}$  又は  $-NR^{a5}CONR^{a2}R^{a3}$  であることが好ましく、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$  又は  $-SO_2R^{a4}$  であることが更に好ましく、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$  又は  $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$  であることが更に好ましく、 $-CO_2R^{a1}$  又は  $-CONR^{a2}R^{a3}$  であることが更に好ましく、 $-CO_2R^{a1}$  であることが最も好ましい。

フェニル基上の置換基は3位、4位のモノ置換、3, 4位、3, 5位のジ置換、3, 4, 5位のトリ置換が好ましく、3位、4位のモノ置換、3, 4位のジ置換が特に好ましい。メタ位の $-CO_2R^{a1}$  とその他の置換基との組合せ、メタ位の $-CONR^{a2}R^{a3}$  とその他の置換基との組合せ、メタ位の $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$  とその他の置換基との組合せ、パラ位の $-CO_2R^{a1}$  とその他の置換基との組合せ、パラ位の $-CONR^{a2}R^{a3}$  とその他の置換基との組合せ、パラ位の $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$  とその他の置換基との組合せは好ましい態様の一つである。

- R<sup>1</sup>において具体的に好ましくは、フェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3-メチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、3-イソブチルフェニル基、3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル基、
- 5 3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル基、3-(2-メチル-1-プロペニル)フェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3-イソプロピルオキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、3-メチルチオ
- 10 フェニル基、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、3-イソブチリルフェニル基、4-イソブチリルフェニル基、3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-
- 15 モルホリノカルボニルフェニル基、4-モルホリノカルボニルフェニル基、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニルフェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-カルバモイルフェニル基、3-(メチルカルバモイル)フェニル基、4-(メチルカルバモイル)フェニル基、3-(イソプロピルカルバモイル)フェニル基、4-(イソプロピルカルバモイル)フェニル基、3-(ブチルカルバモイル)フェニル基、3-(tert-ブチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-エチル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、4-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-フェニル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-
- 20 (N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、4-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-(ジエチルカルバモイル)フェニル基、4-(ジエチルカルバモイル)フェニル基、3-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、4-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル}フェニル基、3-

- {N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチルカルバモイル} フェニル基、3-  
 - {N-メチル-N-(3-メチルブチル) カルバモイル} フェニル基、3-  
 (N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル) フェニル基、3- {N-メ  
 チル-N-(メトキシカルボニルメチル) カルバモイル} フェニル基、3- {N-  
 5 -メチル-N-(2-メトキシエチル) カルバモイル} フェニル基、3- {N-  
 (2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルカルバモイル} フェニル基、4-  
 {N-(2-ジメチルアミノエチル) -N-メチルカルバモイル} フェニル基、  
 3-スルファモイルフェニル基、3-(メチルスルファモイル) フェニル基、4-  
 (メチルスルファモイル) フェニル基、3-(エチルスルファモイル) フェニ  
 10 ル基、3-(イソプロピルスルファモイル) フェニル基、3-(ブチルスルファ  
 モイル) フェニル基、3-(ジメチルスルファモイル) フェニル基、4-(ジメ  
 チルスルファモイル) フェニル基、3-(ジエチルスルファモイル) フェニル基、  
 4-(ジエチルスルファモイル) フェニル基、3-(N-エチル-N-メチルス  
 ルファモイル) フェニル基、3-{N-メチル-N-(2-メトキシエチル) ス  
 15 ルファモイル} フェニル基、3-{N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)  
 スルファモイル} フェニル基、3-(N-メチル-N-フェニルスルファモイ  
 ル) フェニル基、3-{N-メチル-N-(2-モルホリノエチル) スルファモ  
 イル} フェニル基、4-(N-メチル-N-フェニルスルファモイル) フェニル  
 基、3-(N-ベンジル-N-メチルスルファモイル) フェニル基、4-(N-  
 20 ベンジル-N-メチルスルファモイル) フェニル基、3-(メチルスルホニル)  
 フェニル基、3-(エチルスルホニル) フェニル基、3-(イソプロピルスルホ  
 ニル) フェニル基、4-(イソプロピルスルホニル) フェニル基、3-(トリフ  
 ルオロメチルスルホニル) フェニル基、4-(トリフルオロメチルスルホニル)  
 フェニル基、3-(1-ピロリジニルスルホニル) フェニル基、4-(1-ピロ  
 25 リジニルスルホニル) フェニル基、3-(モルホリノスルホニル) フェニル基、  
 4-(モルホリノスルホニル) フェニル基、3-(2-ピリミジニルカルボニル  
 メチルスルホニル) フェニル基、3-{1-(2-ピリミジニルカルボニル) エ  
 チルスルホニル} フェニル基、3-{(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール  
 -3-イル) カルボニルメチルスルホニル} フェニル基、3-(イソプロピルス

- ルホニルアミノ) フェニル基、3- {N- (イソプロピルスルホニル) -N-メ  
チルアミノ} フェニル基、3- (N-メチル-N-ピバロイルアミノ) フェニル  
基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-クロロ-3-カルボキシフェニル  
基、4-アセチルアミノ-3-クロロフェニル基、4-クロロ-3-ジメチルカ  
5 ルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、3-クロロ-4  
- (ヒドロキシメチル) フェニル基、3-カルボキシ-5-トリフルオロメチル  
フェニル基、3-ジメチルカルバモイル-5-トリフルオロメチルフェニル基、  
4-ジメチルカルバモイル-2-フルオロフェニル基、4-カルボキシ-3-ク  
ロロフェニル基、4-カルバモイル-3-クロロフェニル基、3-クロロ-4-  
10 メチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-ジメチルカルバモイルフェニ  
ル基、3-クロロ-4- {N- (ジメチルカルバモイル) -N-メチルアミノ}  
フェニル基、3-クロロ-4- (メトキシカルボニルアミノ) フェニル基、3-  
クロロ-4-ジエチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4- {N- (2-  
ヒドロキシエチル) -N-メチルカルバモイル} フェニル基、3-クロロ-4-  
15 (N-メチル-N-フェニルカルバモイル) フェニル基、3-クロロ-4-ジメ  
チルアミノフェニル基、3-クロロ-4-アセチルアミノフェニル基、3-クロ  
ロ-4- (ジメチルカルバモイルアミノ) フェニル基、4-アセチル-3-クロ  
ロフェニル基、3-クロロ-4-ピバロイルフェニル基、3-クロロ-4- (1-  
ピロリジニルカルボニル) フェニル基、3-クロロ-4- (モルホリノカルボ  
20 ニル) フェニル基、3-クロロ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-ジ  
メチルカルバモイル-3-ヒドロキシフェニル基、5-ジメチルカルバモイル-  
3-ヒドロキシフェニル基、3-アセチルアミノ-5-ジメチルカルバモイルフ  
ェニル基、5-ジメチルカルバモイル-3- (メトキシアセチルアミノ) フェニ  
ル基、3- (2-ピリミジニルカルボニルアミノ) -5- (ジメチルカルバモイ  
25 ル) フェニル基、3-シアノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジメ  
チルアミノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメ  
チルカルバモイルフェニル基、3-カルバモイル-5-ジメチルカルバモイルフ  
ェニル基、3-ジメチルカルバモイル-5-メチルカルバモイルフェニル基、4-  
カルボキシ-3-メトキシフェニル基、4-カルボキシ-2-メトキシフェニ

ル基、4-カルボキシ-3-エトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-イソプロピルオキシフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルアミノフェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基、3, 4-ジカルボキシフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基、4-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、4-カルバモイル-3-メトキシフェニル基、4-メチルカルバモイル-3-メトキシフェニル基、4-ジメチルカルバモイル-3-メトキシフェニル基、4-(1-ピロリジニルカルボニル)-3-メトキシフェニル基、3, 5-ビス(ジメチルカルバモイル)フェニル基、3-カルボキシ-4-メチルフェニル基、3-ジメチルカルバモイル-4-メチルフェニル基、4-メチル-3-メチルカルバモイルフェニル基、3-ジメチルスルファモイル-4-メチルフェニル基、ビフェニル-3-イル基、3-(4-メチルチアゾール-2-イル)フェニル基、4-ベンジルフェニル基、シクロヘキシル基、2-ピリジル基、6-メチルピリジン-2-イル基、2-チアゾリル基、2-ベンゾチアゾリル基、6-キノリル基、1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル基、1-(エトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、1-(tert-ブチルオキシカルボニル)ピペリジン-4-イル基、1-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-4-イル基及び1-(モルホリノカルボニル)ピペリジン-4-イル基である。

$R^1$ において更に好ましくは少なくとも一つの「 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 」、「 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 」、「 $-\text{COR}^{a4}$ 」、「 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 」又は「 $-\text{SO}_2\text{R}^{a4}$ 」で置換されたフェニル基であって、更に好ましくは少なくとも一つの「 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 」、「 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 」又は「 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 」で置換されたフェニル基であり、更に好ましくは少なくとも一つの「 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 」で置換されたフェニル基である。ここで各置換基は、フェニル基のメタ位又はパラ位で置換することが好ましい。具体的には、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-アセチルフェニル基、4-アセチルフェニル基、3-イソブチリルフェニル基、4-イソブチリルフェニル基、4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-モルホリノカルボニルフェニル基、4-モルホリノカルボニルフェニル基、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニル)フェニル基、3-カルバモイルフェニル基、4-

カルバモイルフェニル基、3-（メチルカルバモイル）フェニル基、4-（メチルカルバモイル）フェニル基、3-（イソプロピルカルバモイル）フェニル基、4-（イソプロピルカルバモイル）フェニル基、3-（ブチルカルバモイル）フェニル基、3-（tert-ブチルカルバモイル）フェニル基、3-（N-エチル-N-メチルカルバモイル）フェニル基、3-（N-フェニル-N-メチルカルバモイル）フェニル基、4-（N-フェニル-N-メチルカルバモイル）フェニル基、3-（N-フェニル-N-メチルカルバモイル）フェニル基、3-（N-ベンジル-N-メチルカルバモイル）フェニル基、3-（N-ベンジル-N-メチルカルバモイル）フェニル基、3-（ジメチルカルバモイル）フェニル基、4-（ジメチルカルバモイル）フェニル基、3-（ジエチルカルバモイル）フェニル基、4-（ジエチルカルバモイル）フェニル基、3- {N-（2-ヒドロキシエチル）-N-メチルカルバモイル} フェニル基、4- {N-（2-ヒドロキシエチル）-N-メチルカルバモイル} フェニル基、3- {N-（3-ヒドロキシプロピル）-N-メチルカルバモイル} フェニル基、3- {N-メチル-N-（3-メチルブチル）カルバモイル} フェニル基、3-（N-カルボキシメチル-N-メチルカルバモイル）フェニル基、3- {N-メチル-N-（メトキシカルボニルメチル）カルバモイル} フェニル基、3- {N-メチル-N-（2-メトキシエチル）カルバモイル} フェニル基、3- {N-（2-ジメチルアミノエチル）-N-メチルカルバモイル} フェニル基、4- {N-（2-ジメチルアミノエチル）-N-メチルカルバモイル} フェニル基、3-スルファモイルフェニル基、3-（メチルスルファモイル）フェニル基、4-（メチルスルファモイル）フェニル基、3-（エチルスルファモイル）フェニル基、3-（イソプロピルスルファモイル）フェニル基、3-（ブチルスルファモイル）フェニル基、3-（ジメチルスルファモイル）フェニル基、4-（ジメチルスルファモイル）フェニル基、3-（ジエチルスルファモイル）フェニル基、4-（ジエチルスルファモイル）フェニル基、3-（N-エチル-N-メチルスルファモイル）フェニル基、3- {N-メチル-N-（2-メトキシエチル）スルファモイル} フェニル基、3- {N-メチル-N-（2-ヒドロキシエチル）スルファモイル} フェニル基、3-（N-メチル-N-フェニルスルファモイル）フェニル基、3-

- {N-メチル-N-(2-モルホリノエチル)スルファモイル}フェニル基、4-  
 (N-メチル-N-フェニルスルファモイル)フェニル基、3-(N-ベンジ  
 ル-N-メチルスルファモイル)フェニル基、4-(N-ベンジル-N-メチル  
 スルファモイル)フェニル基、3-(メチルスルホニル)フェニル基、3-(エ  
 5 チルスルホニル)フェニル基、3-(イソプロピルスルホニル)フェニル基、4-  
 (イソプロピルスルホニル)フェニル基、3-(トリフルオロメチルスルホニ  
 ル)フェニル基、4-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル基、3-(1-  
 ピロリジニルスルホニル)フェニル基、4-(1-ピロリジニルスルホニル)  
 フェニル基、3-(モルホリノスルホニル)フェニル基、4-(モルホリノスル  
 10 ホニル)フェニル基、3-(2-ピリミジニルカルボニルメチルスルホニル)フ  
 ェニル基、3-{1-(2-ピリミジニルカルボニル)エチルスルホニル}フェ  
 ニル基、3-{(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)カルボニ  
 ルメチルスルホニル}フェニル基、4-クロロ-3-カルボキシフェニル基、4-  
 クロロ-3-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-カルボキシ-5-トリフ  
 15 ルオロメチルフェニル基、3-ジメチルカルバモイル-5-トリフルオロメチル  
 フェニル基、4-ジメチルカルバモイル-2-フルオロフェニル基、4-カルボ  
 キシ-3-クロロフェニル基、4-カルバモイル-3-クロロフェニル基、3-  
 クロロ-4-メチルカルバモイルフェニル基、3-クロロ-4-ジメチルカルバ  
 モイルフェニル基、3-クロロ-4-ジエチルカルバモイルフェニル基、3-ク  
 20 ロロ-4-{N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイル}フェニ  
 ル基、3-クロロ-4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)フェニル基、  
 3-クロロ-4-ピバロイルフェニル基、3-クロロ-4-(1-ピロリジニル  
 カルボニル)フェニル基、3-クロロ-4-(モルホリノカルボニル)フェニル  
 基、3-クロロ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、4-ジメチルカルバモ  
 25 イル-3-ヒドロキシフェニル基、5-ジメチルカルバモイル-3-ヒドロキシ  
 フェニル基、3-アセチルアミノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、5-  
 ジメチルカルバモイル-3-(メトキシアセチルアミノ)フェニル基、3-(2-  
 ピリミジニルカルボニルアミノ)-5-(ジメチルカルバモイル)フェニル基、  
 3-シアノ-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジメチルアミノ-5-

ジメチルカルバモイルフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメチルカルバモイル  
 フェニル基、3-カルバモイル-5-ジメチルカルバモイルフェニル基、3-ジ  
 メチルカルバモイル-5-メチルカルバモイルフェニル基、4-カルボキシ-3  
 -メトキシフェニル基、4-カルボキシ-2-メトキシフェニル基、4-カルボ  
 5 キシ-3-エトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-イソプロピルオキシフェ  
 ニル基、4-カルバモイル-2-メトキシフェニル基、4-カルバモイル-3-  
 メトキシフェニル基、4-メチルカルバモイル-3-メトキシフェニル基、4-  
 ジメチルカルバモイル-3-メトキシフェニル基、4-(1-ピロリジニルカル  
 ボニル)-3-メトキシフェニル基、3, 5-ビス(ジメチルカルバモイル)フ  
 10 エニル基、3-カルボキシ-4-メチルフェニル基、3-カルボキシ-5-ジメ  
 チルアミノフェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基、3, 4-ジカルボキ  
 シフェニル基、3-カルボキシ-4-メトキシフェニル基、3-ジメチルカルバ  
 モイル-4-メチルフェニル基、4-メチル-3-メチルカルバモイルフェニル  
 基及び3-ジメチルスルファモイル-4-メチルフェニル基である。

15 具体的に更に好ましくは、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニ  
 ル基、4-カルボキシ-3-クロロフェニル基、3-カルボキシ-4-クロロフ  
 エニル基、3-カルボキシ-5-トリフルオロメチルフェニル基、4-カルボキ  
 シ-3-メトキシフェニル基、4-カルボキシ-2-メトキシフェニル基、4-  
 カルボキシ-3-エトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-イソプロピルオキ  
 20 シフェニル基、3-カルボキシ-4-メチルフェニル基、3-カルボキシ-5-  
 ジメチルアミノフェニル基、3, 5-ジカルボキシフェニル基、3-カルボキシ  
 -4-メトキシフェニル基であり、更に好ましくは3-カルボキシフェニル基、  
 4-カルボキシフェニル基、4-カルボキシ-3-クロロフェニル基、4-カル  
 ボキシ-3-メトキシフェニル基、4-カルボキシ-3-エトキシフェニル基で  
 25 ある。

t は1、2又は3であることが好ましく、1又は2であることが更に好ましい。

t が1乃至5の整数である時、R<sup>13</sup>の少なくとも1つが、水酸基、ニトロ基、  
 シアノ基、上記定義の「C2-10 アルケニル基」、上記定義の「グループCから選  
 ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」、-SR<sup>a1</sup>、-NR<sup>a2</sup>R

$a^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{a4}$ 、  
 $-\text{SO}_2-\text{C1-4}$  アルキレン $-\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、  
 $-\text{NR}^{a5}\text{COCO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{SO}_2\text{R}^{a4}$  又は $-\text{NR}^{a5}\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$  であることが  
 5  $\text{SO}_2\text{R}^{a4}$  であることが更に好ましく、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$  又は $-\text{SO}_2\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$  であることが更に好ましく、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$  又は $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$  であることが更に好ましく、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$  であることが最も好ましい。

$\text{R}^{13}$  の置換位置は 3 位、4 位のモノ置換、3, 4 位、3, 5 位のジ置換、3, 4, 5 位のトリ置換が好ましく、3 位、4 位のモノ置換、3, 4 位のジ置換が特  
 10 に好ましい。メタ位の $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$  とその他の置換基との組合せ、パラ位の $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$  とその他の置換基との組合せは好ましい態様の一つであり、3-カルボキシフェニル基、4-カルボキシフェニル基、3-カルボキシ-4-( $-\text{R}^{13}$ )フェニル基、4-カルボキシ-3-( $-\text{R}^{13}$ )フェニル基、3-カルボキシ-5-( $-\text{R}^{13}$ )フェニル基、3-( $-\text{R}^{13}$ )-4-カルボキシ-5-( $-\text{R}^{13}$ )フェニル基（ここで、  
 15 各( $-\text{R}^{13}$ )は同一であっても異なってもよい。）が特に好ましい。

$t$  が 2 乃至 5 の整数であり、かつ、 $\text{R}^{13}$  の一つが「 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 」、「 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 」又は「 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 」であるとき、他の $\text{R}^{13}$  の一つは「ハロゲン原子」、「グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい C1-10  
 20 アルキル基」又は「 $-\text{OR}^{a1}$ 」であることが好ましく、「 $-\text{OR}^{a1}$ 」であることが更に好ましい。

X 及び Y が $-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-*$ （各記号は前述の通り。）のとき、  
 $n$  は 1 乃至 4 の整数であることが好ましく、Z は $-\text{O}-$ 又は $-\text{NR}^4-$ （ $\text{R}^4$  は前述の通り。）であることが好ましい。

25  $\text{R}^2$  として好ましくは、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{COR}^8$  及び「グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基」であり、更に好ましくは $-\text{CO}_2\text{R}^5$  及び「グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基」であり、特に好ましくは $-\text{CO}_2\text{R}^5$  である。

$\text{R}^3$  として好ましくは、水素原子又は「ハロゲン原子」であり、具体的には水

素原子又はフッ素原子であり、更に好ましくは水素原子である。

R<sup>5</sup>として好ましくは、水素原子、上記「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」又は上記「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」であり、更に  
5 好ましくは、上記「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」又は上記「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」である。

R<sup>5</sup>が水素以外の置換基である時、当該置換基は、化学的或いは代謝的に分解されにくく、カルボン酸へ還元しにくい置換基が好ましい。例えば、R<sup>5</sup>が上記  
10 「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」であるとき、メチル基及びエチル基等の直鎖の低級アルキル基よりも、分岐鎖のアルキル基が好ましく、アルキル基の1位の炭素原子が二級又は三級の分岐鎖アルキル基が特に好ましい。また、例えば、R<sup>5</sup>が上記「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」のうちフェ  
15 ニル基である時、2位又は／及び6位で置換されたフェニル基が好ましく、シクロペンチル基である時、1位で置換された或いは2位又は／及び5位で置換されたシクロペンチル基が好ましく、シクロヘキシル基である時、1位で置換された或いは2位又は／及び5位で置換されたシクロヘキシル基が好ましい。

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>として好ましくは、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、  
20 上記「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」又は上記「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」である。-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>として好ましくは、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>のうち何れか一方が水素原子であって他方が「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」であるもの、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>が、それぞれ同一若しくは異なって、「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」であるものであり、具体的には、  
25 イソブチリルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基、2,2-ジメチルプロピルカルバモイル基、N-メチル-N-tert-ブチルカルバモイル基及びジイソプロピルカルバモイル基が好ましい。

R<sup>8</sup>として好ましくは、上記「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」及び上記「グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」であり、更に好ましくは「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」である。具体的には、イソブチル基、sec-ブチル基、フェニル基、ベンジル基が好ましく、イソブチル基が更に好ましい。

R<sup>9</sup>として好ましくは、上記「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」であり、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>として好ましくは、上記「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」である。

R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>、R<sup>a3</sup>及びR<sup>a5</sup>として好ましくは、「グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基」であり、R<sup>a4</sup>として好ましくは、「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基」及び「グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基」である。

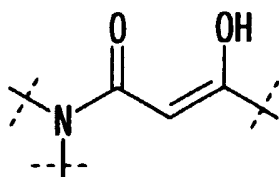
ここで、一般式 [I]、[I'] 及び [I''] の好ましい態様は同一であり、X 及び X' の好ましい態様は同一であり、n 及び n' の好ましい態様は同一であり、R<sup>2</sup> 及び R<sup>2'</sup> の好ましい態様は同一であり、R<sup>5</sup> 及び R<sup>5'</sup> の好ましい態様は同一である。

また、「製薬上許容されるその塩」とは、上記一般式 [I]、[I'] 及び [I''] で示される化合物と無毒の塩を形成するものであればいかなる塩でもよく、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；又はシュウ酸、マロン酸、クエン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、グルコン酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、ベンジルスルホン酸等の有機酸；又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アンモニウム等の無機塩基；又はメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、グアニジン、コリン、シンコニン等の有機塩基；又はリジン、アルギニン、アラニン等のアミノ酸と反応させることにより

得ることができる。なお、本発明においては各化合物の含水物或いは水和物及び溶媒和物も包含される。

また、上記一般式 [I]、[I'] 及び [I''] で示される化合物においては、種々の異性体が存在する。例えば、幾何異性体としてE体及びZ体が存在し、また、不斉炭素原子が存在する場合は、これらに基づく立体異性体としての鏡像異性体及びジアステレオマーが存在し、互変異性体が存在し得る。従って、本発明の範囲にはこれらすべての異性体及びそれらの混合物が包含される。

例えば「 $\beta$ -ケトアミド」部位は、 $R^3$ が水素原子である時、互変異性体であるエノール体



10

として標記することもできる。

なお、本発明においては各化合物のプロドラッグ及び代謝物も包含される。

「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝的に分解し得る基を有し、生体に投与された後、元の化合物に復元して本来の薬効を示す本発明化合物の誘導体であり、共有結合によらない複合体及び塩を含む。

15

プロドラッグは、例えば、経口投与における吸収改善のため、或いは、標的部位へのターゲティングのために利用される。

修飾部位としては本発明化合物中の水酸基、カルボキシル基、アミノ基、チオール基などの反応性の高い官能基が挙げられる。

水酸基の修飾基として具体的には、アセチル基、プロピオニル基、イソブチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、4-メチルベンゾイル基、ジメチルカルバモイル基、スルホ基等が挙げられる。カルボキシル基の修飾基として具体的には、エチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-(アセチルオキシ)エチル基、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、カルボキシルメチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基、フェニル基、o-トリル基等が挙げら

25

れる。アミノ基の修飾基として具体的には、ヘキシルカルバモイル基、3-メチルチオ-1-(アセチルアミノ)プロピルカルボニル基、1-スルホ-1-(3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル)メチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等が挙げられる。

- 5 本発明化合物は、抗HIV剤、インテグラーゼ阻害剤、抗ウイルス剤等として、哺乳動物（ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等）に投与することができる。

- 本発明化合物を医薬製剤として用いる場合、通常それ自体公知の製薬上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、  
10 芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコール等のアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、デンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して、常法により錠剤、丸剤、散剤、顆粒、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、  
15 カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態となすことにより、全身的或いは局所的に、経口若しくは非経口で投与することができる。

- 投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常、成人ひとり当たり、1回に0.01mg乃至1gの範囲で、1日1回乃至数回が、  
20 経口或いは静脈注射等の注射剤の形で投与される。

- 抗HIV剤は、一般に、一時的なウイルス増殖の抑制のみでなく、再びウイルスが増殖しない様にその効果を持続させることが必要である。従って、長期投与が必要とされ、また、夜間等の長時間に渡り効果を持続させるためには一回の投与量を多くせざるを得ないなる場合も多い。これらの長期・大量投与は、副作用  
25 が生じる危険性を増加させる。

従って、本発明のβ-ケトアミド化合物においては、好ましい態様の一つとして経口投与による吸収性が高いものが挙げられ、また、投与された化合物の血中濃度が長時間維持されるものが挙げられる。

「エイズの予防」とは、例えば検査等によりHIVが検出された人であってエ

イズの症状が現われていない人に対し薬剤を投与すること、或はエイズの治療後、その症状が改善された人であってH I Vが根絶されておらずエイズの再発が懸念される人に対し薬剤を投与すること、感染の危険性を危惧してH I V感染前に薬剤を投与することが挙げられる。

- 5 多剤併用療法に用いられる「他の抗H I V剤」としては、抗H I V抗体、H I Vワクチン、インターフェロン等の免疫増強剤、H I Vリボザイム、H I Vアンチセンス薬、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、ウイルスの認識する宿主細胞の結合レセプター（C D 4、C X C R 4、C C R 5等）とウイルスとの結合阻害剤等が挙げられる。
- 10 H I V逆転写酵素阻害剤として具体的には、レトロビル（R）（ジドブジン）、エピビル（R）（ラミブジン）、ゼリット（R）（サニルブジン）、ヴァイデックス（R）（ジダノシン）、ハイビッド（R）（ザルシタビン）、ザイアジェン（R）（硫酸アバカビル）、ビラミューン（R）（ネビラピン）、ストックリン（R）（エファビレンツ）、レスクリプター（R）（メシル酸デラビルジン）、コンビビル
- 15 （R）（ジドブジン+ラミブジン）、T r i z i v i r（R）（硫酸アバカビル+ラミブジン+ジドブジン）、また、C o a c t i n o n（R）（エミビリン）、P h o s p h o n o v i r（R）、C o v i r a c i l（R）、a l o v u d i n e（3' -フルオロ-3' -デオキシチミジン）、T h i o v i r（チオホスホノギ酸）、カプラビリン（5 - [(3, 5 -ジクロロフェニル) チオ] -4 -イソプロピル-1 - (4 -ピリジルメチル) イミダゾール-2 -メタノール カルバミン酸）、T e n o f o v i r d i s o p r o x i l フマル酸塩（(R) - [[2 - (6 -アミノ-9 H -プリン-9 -イル) -1 -メチルエトキシ] メチル] ホスホン酸 ビス（イソプロポキシカルボニルオキシメチル）エステル フマル酸塩）、D P C - 0 8 3（(4 S) - 6 -クロロ-4 - [(1 E) -シクロプロピルエチニル] - 3, 4 -ジヒドロ-4 -トリフルオロメチル-2（1 H）-キナゾリノン）、D P C - 9 6 1（(4 S) - 6 -クロロ-4 -（シクロプロピルエチニル）- 3, 4 -ジヒドロ-4 -（トリフルオロメチル）- 2（1 H）-キナゾリノン）、D A P D（(-) -  $\beta$  - D - 2, 6 -ジアミノプリン ジオキソラン）、I m m u n o c a l、M S K - 0 5 5、M S A - 2 5 4、M S H - 1 4 3、

NV-01、TMC-120、DPC-817等が挙げられる。ここで、(R)は登録商標を示し(以下同様)、その他薬剤名称は一般名を示す。

また、HIVプロテアーゼ阻害剤として具体的には、クリキシバン(R)(硫酸インジナビルエタノール付加物)、サキナビル、インビラーゼ(R)(メシル酸サキナビル)、ノービア(R)(リトナビル)、ビラセプト(R)(メシル酸ネルフィナビル)、ロピナビル、プローゼ(R)(アンプレナビル)、カレトラ(R)(リトナビル+ロピナビル)、また、*mozenavir dimesylate* ([4R-(4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ )]-1, 3-ビス[(3-アミノフェニル)メチル]ヘキサヒドロ-5, 6-ジヒドロキシ-4, 7-ビス(フェニルメチル)-2H-1, 3-ジアゼピン-2-オン ニメタンスルホン酸塩)、*tipranavir* (3'-[(1R)-1-[(6R)-5, 6-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-2-オキソ-6-フェニルエチル-6-プロピル-2H-ピラン-3-イル]プロピル]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンスルホン酸アミド)、*lasinavir* (N-[5(S)-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4(S)-ヒドロキシ-6-フェニル-2(R)-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)ヘキサノイル]-L-バリン 2-メトキシエチレンアミド)、KNI-272 ((R)-N-tert-ブチル-3-[(2S, 3S)-2-ヒドロキシ-3-N-[(R)-2-N-(イソキノリン-5-イルオキシアセチル)アミノ-3-メチルチオプロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5, 5-ジメチル-1, 3-チアゾリジン-4-カルボキサミド)、GW-433908、TMC-126、DPC-681、*buckminsterfullerene*、MK-944A (MK944 (N-(2(R)-ヒドロキシ-1(S)-インダニル)-2(R)-フェニルメチル-4(S)-ヒドロキシ-5-[4-(2-ベンゾ[b]フラニルメチル)-2(S)-(tert-ブチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]ペンタナミド)+硫酸インジナビル)、JE-2147 ([2(S)-オキソ-4-フェニルメチル-3(S)-[(2-メチル-3-オキシ)フェニルカルボニルアミノ]-1-オキサブチル]-4-[(2-メチルフェニル)メチルアミノ]カルボニル-4(R)-5, 5-ジメチル-1, 3-チアゾール)、BMS-232632 ((3S, 8S, 9

S, 12S) - 3, 12-ビス (1, 1-ジメチルエチル) - 8-ヒドロキシ-  
 4, 11-ジオキソ-9- (フェニルメチル) - 6- [[4- (2-ピリジニ  
 ル) フェニル] メチル] - 2, 5, 6, 10, 13-ペンタアザテトラデカンジ  
 カルボン酸 ジメチルエステル)、DMP-850 ((4R, 5S, 6S, 7R)  
 5 - 1- (3-アミノ-1H-インダゾール-5-イルメチル) - 4, 7-ジベン  
 ジル-3-ブチル-5, 6-ジヒドロキシペルヒドロ-1, 3-ジアゼピン-2  
 -オン)、DMP-851等が挙げられる。

また、HIVインテグラーゼ阻害剤として、S-1360等、DNAポリメ  
 ーゼ阻害剤或いはDNA合成阻害剤として、ホスカビル (R)、ACH-126  
 10 443 (L-2', 3'-ジデヒドロ-ジデオキシ-5-フルオロシチジン)、エ  
 ンテカビル ((1S, 3S, 4S) - 9- [4-ヒドロキシ-3- (ヒドロキシ  
 メチル) - 2-メチレンシクロペンチル] グアニン)、calanolide A  
 ([10R- (10 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 12 $\alpha$ )] - 11, 12-ジヒドロ-12-ヒド  
 ロキシ-6, 6, 10, 11-テトラメチル-4-プロピル-2H, 6H, 10  
 15 H-ベンゾ [1, 2-b : 3, 4-b' : 5, 6-b''] トリピラン-2-オン)、  
 calanolide B、NSC-674447 (1, 1'-アゾビスホルム  
 アミド)、Iscador (viscum album 抽出物) 等、HIVアン  
 チセンス薬として、HGT-43、GEM-92等、抗HIV抗体或いはその  
 他の抗体として、NM-01、PRO-367、KD-247、Cytolin  
 20 (R)、TNX-355 (CD4抗体)、AGT-1、PRO-140 (CCR5  
 抗体) 等、HIVワクチン或いはその他のワクチンとして、ALVAC (R)、  
 AIDSVAX (R)、Remune (R)、HIV gp41 ワクチン、HIV  
 gp120 ワクチン、HIV gp140 ワクチン、HIV gp160 ワク  
 チン、HIV p17 ワクチン、HIV p24 ワクチン、HIV p55 ワク  
 25 チン、AlphaVax Vector System、canarypox g  
 p160 ワクチン、AntiTat、MVA-F6 Nef ワクチン、HIV  
 rev ワクチン、C4-V3ペプチド、p2249f、VIR-201、HG  
 P-30W、TBC-3B、PARTICLE-3B等、Antiferon  
 (インターフェロン- $\alpha$  ワクチン) 等、インターフェロン或いはインターフェロ

ンアゴニストとして、スミフェロン (R)、MultiFeron (R)、インターフェロン- $\tau$ 、Reticulose等、CCR5アンタゴニストとしてSCH-351125等、HIVp24に作用する薬剤として、GPG-NH<sub>2</sub> (グリシル-プロリル-グリシンアミド) 等、HIV融合阻害剤として、FP-21399 (1, 4-ビス [3- [(2, 4-ジクロロフェニル) カルボニルアミノ] -2-オキソ-5, 8-ジナトリウムスルホニル] ナフチル-2, 5-ジメトキシフェニル-1, 4-ジヒドラゾン)、T-1249、Synthetic Polymeric Construction No3、penta fuside等、IL-2アゴニスト或いはアンタゴニストとして、インターロイキン-2、  
 10 イムネース (R)、Proleukin (R)、Multikine (R)、Ontak (R) 等、TNF- $\alpha$ アンタゴニストとして、Thalomid (R) (サリドマイド)、レミケード (R) (インフリキシマブ)、硫酸化カードラン等、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤として、Bucast (R) 等、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤として、ペルデシン (2-アミノ-4-オキソ-3H, 5H-7- [(3-ピリジル) メチル] ピロロ [3, 2-d] ピリミジン) 等、ア  
 15 ポトーシスアゴニスト或いは阻害剤として、アーキン Z (R)、Panavir (R)、Coenzyme Q10 (2-デカ (3-メチル-2-ブテニレン) -5, 6-ジメトキシ-3-メチル-p-ベンゾキノン) 等、コリンエステラーゼ阻害剤として、Cognex (R) 等、免疫調節薬として、Imunox (R)、  
 20 Prokine (R)、Met-enkephalin (6-de-L-アルギニン-7-de-L-アルギニン-8-de-L-バリンアミド-アドレノルフイン)、WF-10 (テトラクロロデカオキシドの10倍希釈液)、Perthon、PRO-542等が挙げられる。

その他、ノイロトロピン (R)、ライダコール (R)、アンサー20 (R)、A  
 25 mpligen (R)、Anticort (R)、Inactivin (R) 等、PRO-2000、Rev M10遺伝子、HIV特異的細胞障害性T細胞 (CTL免疫治療、ACTGプロトコル080治療、CD4- $\zeta$  遺伝子治療)、SCA結合蛋白、RBC-CD4複合体等が挙げられる。

本発明化合物との多剤併用療法に用いられる「他の抗HIV剤」として好まし

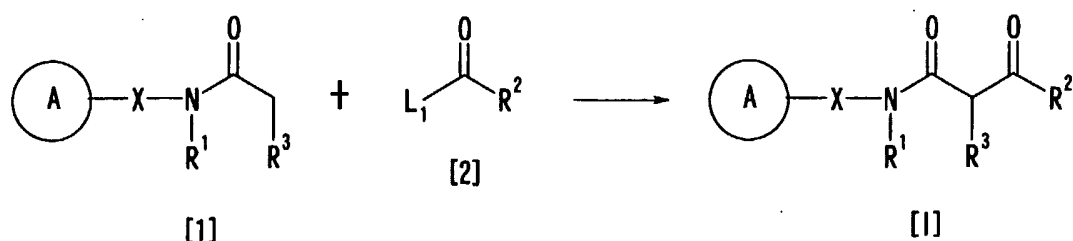
くは、逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤である。2剤若しくは3剤、或いはそれ以上の薬剤を併用することができるが、この時、作用メカニズムの異なる薬剤の組合せは好ましい態様の一つである。また、副作用の重複しない薬剤の選択が好ましい。具体的な薬剤の組合せとしては、エファビレンツ、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル+インジナビル、リトナビル+ロピナビル、リトナビル+サキナビルからなる群と、ジダノシン+ラミブジン、ジドブジン+ジダノシン、スタブジン+ジダノシン、ジドブジン+ラミブジン、スタブジン+ラミブジンからなる群との組み合わせが挙げられる (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. August 13, 2001)。特に好ましくは、インビラーゼ(R) (メシル酸サキナビル) である。

次に、本発明の実施に用いる化合物の製造方法の一例を説明する。しかしながら、本発明化合物の製造方法はこれらに限定されるものではない。

本製法に記載はなくとも、必要に応じて官能基に保護基を導入し、後工程で脱保護を行う、官能基を前駆体として各工程に処し、しかるべき段階で所望の官能基に変換する、各製法及び工程の順序を入れ替えるなどの工夫により効率よい製造を実施すればよい。

また、各工程において、反応後の処理は通常行われる方法で行えばよく、単離精製は、必要に応じて、結晶化、再結晶化、蒸留、分液、シリカゲルクロマトグラフィー、分取HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行えばよい。

#### 製法 1-1



(式中、 $\text{L}_1$ は、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、tert-ブチルオキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基等のアリールオキシ基等の脱離基を示し、その他各記号は前述の通り。)

化合物〔１〕と化合物〔２〕とを塩基性条件下で反応させることにより一般式〔１〕で表される化合物を得ることができる。

用いる塩基としては、リチウム ジイソプロピルアミド、リチウム ビス（トリメチルシリル）アミド、カリウム ビス（トリメチルシリル）アミド、ナトリウム アミド等の金属アミド、ブチルリチウム、フェニルリチウム等の有機金属試薬、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化物、ナトリウム メトキシド、ナトリウム エトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、ジアザビシクロウンデセン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられるが、リチウム ジイソプロピルアミド、リチウム ビス（トリメチルシリル）アミド等を用いた場合に良好な結果を与える場合が多い。

溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等のベンゼン系溶媒、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、１，３-ジメチルイミダゾリジノン等のアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドのようなスルホン系溶媒、アセトン、２-ブタノン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等が挙げられるが、至適な溶媒の選択は塩基の種類によって異なることは自明である。具体的な例としては、リチウム ジイソプロピルアミドまたはリチウム ビス（トリメチルシリル）アミドを塩基に用いる場合、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が良好な結果を与える場合が多く、カリウム *tert*-ブトキシドを塩基に用いる場合はジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒が良好な結果を与える場合が多い。

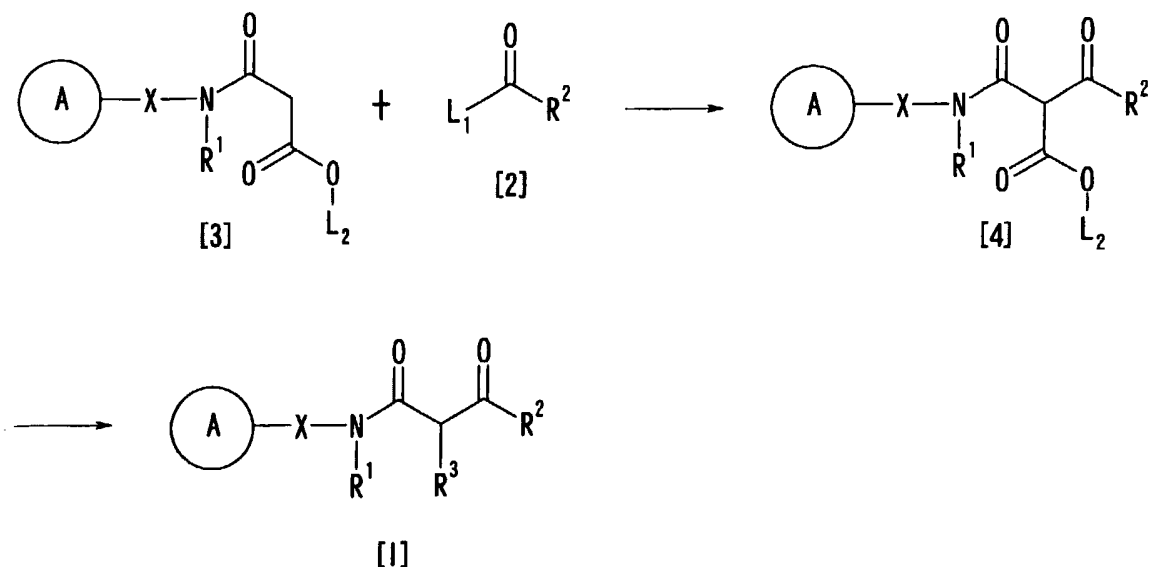
反応温度に特に制限はないが、リチウム ジイソプロピルアミド、リチウム ビス（トリメチルシリル）アミド等を用いる場合には、冷却下ないし室温にて反応を行うと良好な結果を与える場合が多い。

試薬を加える順序としては、一般的にはまず化合物〔１〕と塩基を作用させ、その後化合物〔２〕を加える方法が用いられるが、化合物〔１〕と化合物〔２〕をあらかじめ混ぜておき、その後塩基を作用させる方が良い結果を与える場合も

ある。

# 製法 1 - 2

- 5  $R^3$ が水素原子である場合に、化合物 [1] の代わりに化合物 [3] を用いる製法 1 - 1 の別法が挙げられる。すなわち、化合物 [3] と化合物 [2] を反応させ化合物 [4] を得た後に、塩基もしくは酸を用いて  $CO_2-L_2$  部を除去、脱炭酸することにより化合物 [I] を得ることができる。



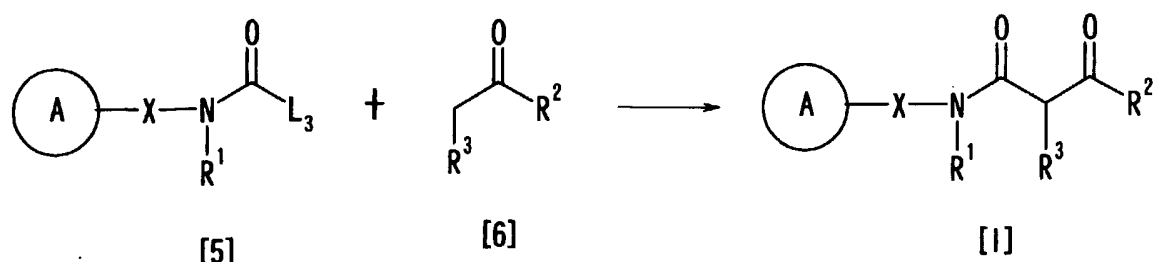
(式中、 $L_2$ はメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基等のアルキル基であり、その他の記号は前述の通り。)

- 10 化合物 [3] と化合物 [2] の反応は、基本的には製法 1 - 1 と同じ条件を適用できる。 $CO_2-L_2$  部によって  $\alpha$  水素が活性化されているためピリジン、ルチジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基を用いた場合に良好な結果を与える場合が多い。

- 15 化合物 [4] から化合物 [I] への変換は、特に  $L_2$  として *tert*-ブチルを用いた場合、トリフルオロ酢酸もしくは塩酸-ジオキサン等の酸性条件を用いた場合に良好な結果を与える場合が多い。但し、 $R^2$  が *tert*-アルキルオキシカルボニルの様に酸性条件で不安定な場合は、 $L_2$  としてメチル基、エチル基等を用い、これを塩基性条件下で加水分解する必要がある。特に塩基性条件下に加水分解する場合は、目的としない部位でレトロ縮合反応が進行する場合が多い。
- 20 ため、反応温度、塩基の種類、等量、溶媒の種類等を、適した条件とすべきであ

る。

## 製法 2

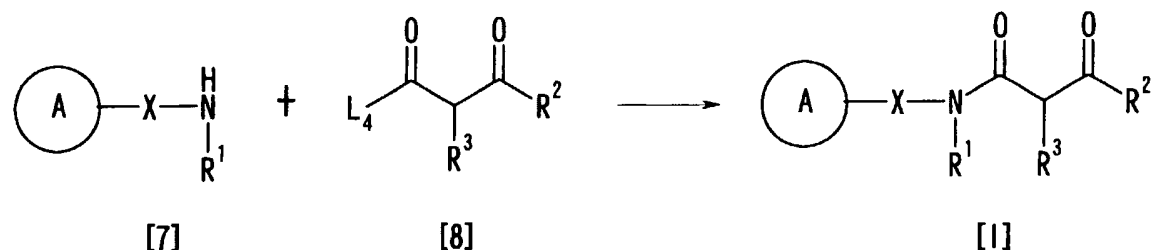


(式中、 $\text{L}_3$ は、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、*tert*-ブチルオキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基等のアリールオキシ基等の脱離基を示し、その他各記号は前述の通り。)

化合物 [5] と化合物 [6] とを塩基性条件下に反応させることによって一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。

本反応は基本的に製法 1-1 と同様の条件下で進行するが、 $\text{L}_3$ がハロゲン原子、アリールオキシ基の如く脱離能が高い場合に良好な結果を与える場合が多い。

## 製法 3



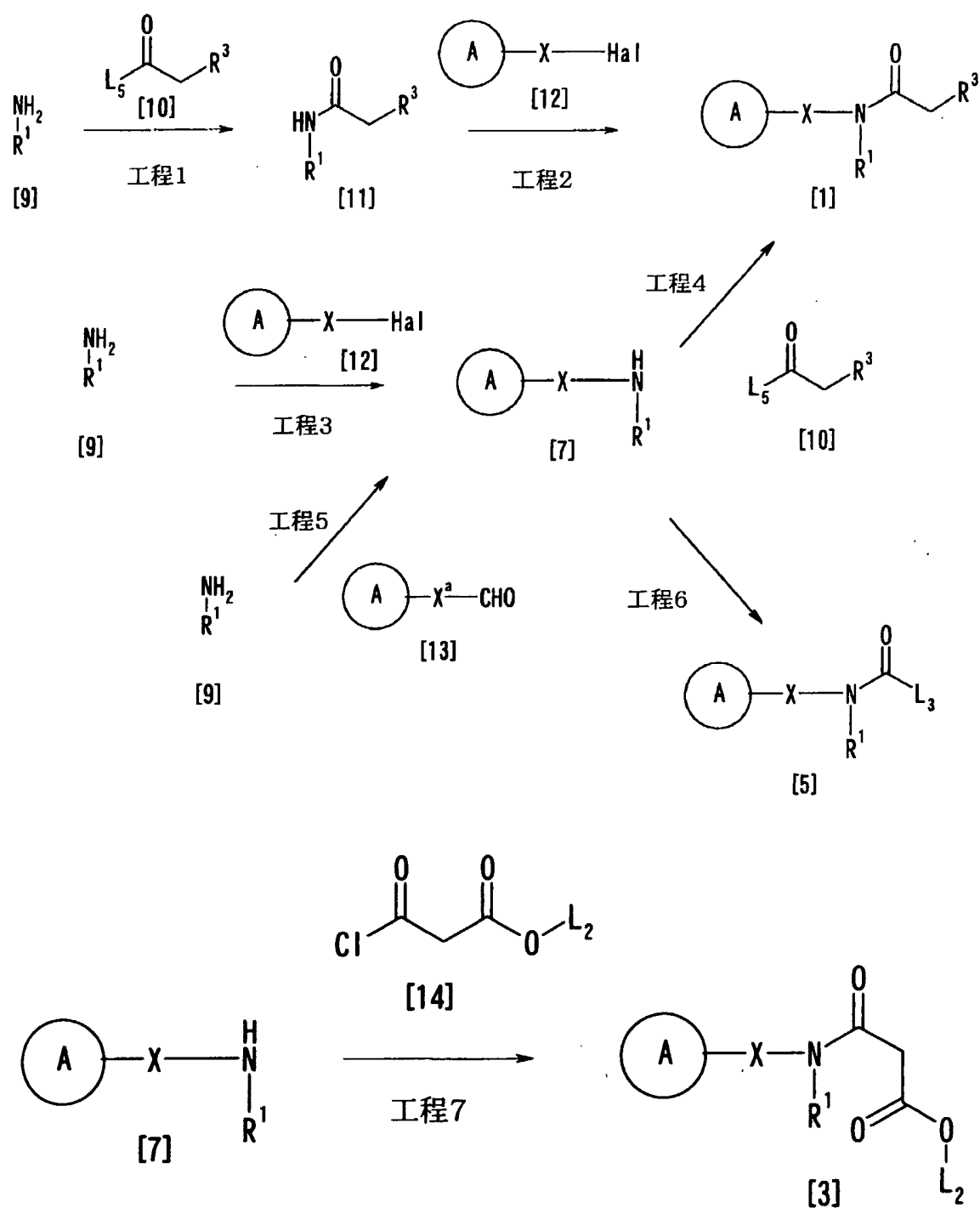
(式中、 $\text{L}_4$ は、水酸基若しくは、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、メトキシ基、エトキシ基、*tert*-ブチルオキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基等のアリールオキシ基等の脱離基を示し、その他各記号は前述の通り。)

一般式 [I] で表される化合物は、化合物 [7] と化合物 [8] から合成される。 $\text{L}_4$ が水酸基以外の脱離基の場合、化合物 [7] と化合物 [8] を混合し、それ自体が反応に悪影響を与えない溶媒中で、塩基の存在下若しくは非存在下に、室温ないし加熱下に反応させることによって合成される。 $\text{L}_4$ が水酸基の場合、化合物 [7] と化合物 [8] を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、カルボニルジイミダゾー

- ル等の縮合剤を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等の縮合添加剤の存在下もしくは非存在下にテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等のベンゼン系溶媒、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、
- 5 1, 3-ジメチルイミダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒中で反応させることにより合成される。但し、 $L_4$ が水酸基である化合物〔8〕は、それ自体が不安定で脱炭酸するものがあり、このような場合対応するエステル体をアルカリ加水分解し、得られた塩をそのまま反応に供することで良好な結果を与える場
- 10 合が多い。

化合物〔1〕から〔3〕および化合物〔5〕から〔8〕は、基本的には公知の方法により、若しくはこれに準拠した方法により調製することができるが、以下に若干の例を示す。

## 製法 4



(式中、 $\text{L}_5$ は塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子及び水酸基を示し、 $\text{Hal}$ はハロゲン原子である。 $\text{X}^a$ は $\text{CH}_2$ と共に特定の $\text{X}$ を構成するユニットであり、例えば、 $\text{X}^a$ が $-\text{O}-$ であるとき $\text{X}$ は $-\text{O}-\text{CH}_2-$ を示し、 $\text{X}^a$ が単結合であるとき $\text{X}$ は $-\text{CH}_2-$ を示す。その他各記号は前述の通り。)

## 工程 1

$L_5$  がハロゲン原子である時、化合物 [9] と化合物 [10] とを塩基の存在下もしくは非存在下で反応させることにより化合物 [11] を得ることができる。用いる塩基の例としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、  
5 トリエチルアミン、ピリジンが挙げられ、溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等の非プロトン性溶媒が挙げられる。

また、 $L_5$  が水酸基である時、化合物 [9] と化合物 [10] とを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  
10 ボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等の縮合添加剤の存在下もしくは非存在下でテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等のベンゼン系溶媒、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチルイミ  
15 ダゾリジノン等のアミド系溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒中で反応させることにより化合物 [11] を得ることができる。

## 工程 2

化合物 [11] と化合物 [12] とを塩基性条件下で反応させることにより、  
20 化合物 [1] を得ることができる。用い得る塩基および溶媒の例としては製法 1-1 に記したものが挙げられるが、個々の具体的な化合物 [1] によって至適な塩基、溶媒が異なることは自明である。汎用性の高い塩基、溶媒の組合せの例としては、カリウム *tert*-ブトキシド/ジメチルスルホキシドが挙げられる。反応温度としては、冷却下ないし室温下が良好な結果を与える場合が多い。

## 25 工程 3

化合物 [9] を溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下で化合物 [12] と反応させることにより化合物 [7] を得ることができる。

使用する溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、

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、アセトン等の極性溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等が挙げられるが、至適な溶媒の選択は塩基の種類によって異なる。室温ないし加温下にて反応を行なう場合に良好な結果を与える場合が多い。

#### 5 工程 4

製法 4 の工程 1 と同様にして化合物 [7] と化合物 [10] を反応させることにより化合物 [1] を得ることができる。

#### 工程 5

- 10 化合物 [9] を、還元剤の存在下、化合物 [13] と反応させることにより化合物 [7a] (化合物 [7] において、X が  $X^a-CH_2$  であるもの。) を得ることができる。

具体的には、化合物 [9] と化合物 [13] からシッフ塩基を調製し、その後水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等で処理することにより化合物 [7a] を得ることができる。

- 15 シッフ塩基調製の際に、p-トルエンスルホン酸、酢酸を添加し、加熱することで良好な結果を与える場合が多い。また、還元剤として水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等を用いる場合には、シッフ塩基の調製と還元を 2 段階で行うことなく、反応の初期から化合物と還元剤を共存させても良好な結果を与える場合が多い。

- 20 使用する溶媒としてはジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の極性溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒等、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、水若しくはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

#### 25 工程 6

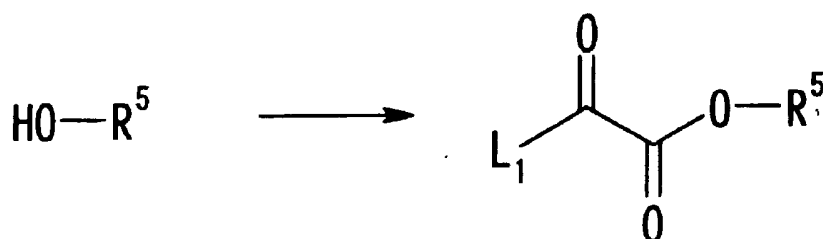
化合物 [7] をトルエンの様な適当な溶媒中、ホスゲンもしくはこれの等価体であるホスゲンダイマー、ホスゲントリマー等と反応させることにより  $L_3$  が塩素原子である化合物 [5] を調製することができる。また、化合物 [7] をカルボニルジイミダゾールで処理し、続いて低級アルコールもしくはペンタクロロフ

エノールの様なフェノール類と反応させることにより、 $L_3$ がアルコキシ基、アリールオキシ基である化合物〔5〕を調製することができる。

#### 工程 7

- 化合物〔7〕と市販の化合物〔14〕を塩基の存在下で反応させることにより、  
5 化合物〔3〕を調製することができる。用いる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、イミダゾール等の有機塩基が適切であり、溶媒としては、非プロトン性であれば特に制限は無いが、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が代表例として挙げられる。

#### 10 製法 5



〔15〕

〔2-1〕

(式中、各記号は前述の通り。)

- 化合物〔15〕を、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、もしくは1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、  
15 1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、イミダゾール等の塩基の存在下で、冷却下ないし室温でオキサリルクロリドと反応させることにより、化合物〔2-1〕( $L_1 = \text{O}-\text{R}^5$ であり、かつ $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{R}^5$ である化合物〔2〕)を調製することができる。また、オキサリルクロリドの替わりにメチル  
20 ルクロロオキサレートのごとき低級アルキルクロロオキサレートを用いることにより、化合物〔2-1〕( $L_1$ が低級アルコキシであり、かつ $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{R}^5$ である化合物〔2〕)を調製することができる。

#### 製法 6

化合物〔6〕は、一般式 $\text{R}^2-\text{CO}_2\text{L}_6$  (ここで、 $\text{L}_6$ は、水酸基又は低級ア

ルキル基である。) もしくは  $R^2-CN$  で表される化合物と、  $R^3-CH_2-M$  (Mは、Li、MgCl等である。) を、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中で反応させることにより調製することができる。

#### 製法7

- 5 化合物[8]の調製法は、 $R^2$ の構造により多岐にわたるが、特に $R^3$ が水素原子である場合に、化合物[2]とマロン酸 tert-ブチル メチル エステル、マロン酸 ベンジル メチル エステル等を製法1-2に記した条件下で反応させ、その後マロン酸 エステルの一方のエステル基を脱エステルに続き脱炭酸し、更に他方のエステル基を塩基によって加水分解するという方法が例示される。
- 10

#### 実施例

次に、本発明に係る一般式[I]で表される $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩及びその製造方法を実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれら実施例によって限定されるものではない。

#### 15 実施例1-1

tert-ブチル 4-[N-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)] アミノ-2, 4-ジオキソブタノエートの製造

#### 工程1

N-(3-フェニルプロピル) アニリンの製造

- 20 アニリン(3g)、3-フェニルプロピル ブロミド(4.9g)、炭酸カリウム(4.45g)をジメチルホルムアミド(DMF)(30ml)に加え、100℃にて5時間攪拌した。DMFを減圧留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で4回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:クロロホルム=3:1~1:1)にて精製
- 25 し、表題化合物(3.23g)を得た。

$^1H-NMR$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  7.0-7.4 (m, 7H), 6.69 (t, 1H,  $J=7.5Hz$ ), 6.57 (d, 2H,  $J=7.5Hz$ ), 3.15 (t, 2H,  $J=7.0Hz$ ), 2.73 (t, 2H,  $J=7.8Hz$ ), 1.8-2.1 (m, 2H).

## 工程 2

N-フェニル-N-(3-フェニルプロピル) アセトアミドの製造

工程 1 で得られた N-(3-フェニルプロピル) アニリン (3.23 g) をクロロホルム (100 ml) に溶かし、氷冷下にトリエチルアミン (4.2 ml)、  
5 塩化アセチル (1.6 ml) を順次加えた。室温にて 3 時間攪拌した後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、表題化合物 (3.81 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.0–7.5 (m, 10H), 3.77 (t, 2H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.61 (t, 2H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 1.7–2.0 (m, 5H).

## 工程 3

tert-ブチル 4-[N-フェニル-N-(3-フェニルプロピル)] アミノ-2, 4-ジオキソブタソエートの製造

15 工程 2 で得られた N-フェニル-N-(3-フェニルプロピル) アセトアミド (1 g) を乾燥テトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、ドライアイス-アセトン浴にて冷却した。同温度にてリチウム ジイソプロピルアミド (1.5 M/シクロヘキサン溶液) (2.9 ml) を滴下し、15 分攪拌した後にジ-tert-ブチル オキサレート (880 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液  
20 を滴下した。さらに 15 分間攪拌した後に、冷浴をはずし室温にて 3 時間攪拌した。得られた反応液に、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、表題化合物 (1.06 g) を得た。化学構造式を表 1 に示す。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.1–7.5 (m, 10H), 5.63 (s, 1H), 3.83 (t, 2H,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.63 (t, 2H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 1.8–2.1 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

## 実施例 1-2

tert-ブチル 4-{N-[3-(ジメチルカルバモイル) フェニル] -

N- (2-ナフチルメチル) アミノ}-2, 4-ジオキソブタノエートの製造  
工程 1

N- [3- (ジメチルカルバモイル) フェニル] アセトアミドの製造

3-アセトアミド安息香酸 (5.94 g) のクロロホルム (45 ml) 溶液に  
5 ジメチルアミノピリジン (5.26 g)、2Mジメチルアミン (テトラヒドロフ  
ラン溶液) (21.5 ml)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル)  
カルボジイミド (8.26 g) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶媒を減  
圧留去した後、残渣にクロロホルムを加え、飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和  
食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表題化合物 (7.  
10 43 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.63 (d, 1H,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.46 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H,  $J=7.6$ ,  $8.2\text{ Hz}$ ), 7.09 (d, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.11 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

15 工程 2

N- [3- (ジメチルカルバモイル) フェニル] -N- (2-ナフチルメチル)  
アセトアミドの製造

工程1で得られたN- [3- (ジメチルカルバモイル) フェニル] アセトアミ  
ド (0.690 g) をジメチルホルムアミド (6 ml) に溶かし、60%水素化  
20 ナトリウム (0.161 g) を加え、0℃にて10分攪拌した。同温度にて2-  
ブロモメチルナフタレン (5.37 g) を加え、さらに60分攪拌した。得られ  
た反応液に、氷冷下1N塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで2回抽出し、水、  
飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲ  
ルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (0.515 g)  
25 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65-7.85 (m, 3H), 7.05-  
7.60 (m, 7H), 6.90 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.97  
(s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

工程 3

t e r t -ブチル 4 - { N - [ 3 - (ジメチルカルバモイル) フェニル] -  
2, 4 -ジオキソ-N- (2-ナフチルメチル)} アミノブタノエートの製造

- 工程2で得られたN- [3- (ジメチルカルバモイル) フェニル] -N- (2-  
ナフチルメチル) アセトアミド (0. 301 g) を乾燥テトラヒドロフラン  
5 (4 ml) に溶かし、ドライアイス-アセトン浴にて冷却した。同温度にてリチ  
ウム ジイソプロピルアミド (1. 5 M/シクロヘキサン溶液) (0. 64 ml)  
1) を滴下し、15分攪拌した後にジ-t e r t -ブチル オキサレート (21  
0 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を滴下した。さらに15分間攪拌  
した後に、冷浴をはずし室温にて3時間攪拌した。得られた反応液に、氷冷下、  
10 飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、飽和食塩水で洗  
浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー  
(ヘキサン:酢酸エチル=1:2) にて精製し、表題化合物 (0. 176 g)  
を得た。化学構造式を表1に示す。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 13. 89 (s, 1H), 7. 65-7. 85  
15 (m, 3H), 7. 56 (s, 1H), 7. 30-7. 50 (m, 5H), 7. 0  
0-7. 15 (m, 2H), 5. 67 (s, 1H), 5. 13 (s, 2H), 3.  
01 (s, 3H), 2. 65 (s, 3H), 1. 45 (s, 9H).

### 実施例1-3

- 1-メチルシクロペンチル 4 - { N - (3, 4-ジクロロベンジル) -N-  
20 [4- (ジメチルカルバモイル) フェニル] アミノ} -2, 4-ジオキソブタノ  
エートの製造

### 工程1

- N- (3, 4-ジクロロベンジル) -N- [4- (ジメチルカルバモイル) フェ  
ニル] アセトアミドの製造  
25 4-アセトアミド安息香酸 (15 g) をクロロホルム (50 ml) に懸濁させ、  
これに1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (17.  
7 g)、4-ジメチルアミノピリジン (11. 25 g)、2Mジメチルアミン (テ  
トラヒドロフラン溶液) (50 ml) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液  
を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、5%硫酸水素カリウム水溶液で順次洗浄し、

硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣にジエチルエーテルを加え、得られた結晶を濾取し、N-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アセトアミド(12.27 g)を得た。

- 5 N-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アセトアミド(1.5 g)をジメチルホルムアミド(15 ml)に溶かし、60%水素化ナトリウム(305 mg)を加え、0℃にて30分撹拌した。同温度にて3,4-ジクロロベンジルクロリド(1.11 ml)を加え、室温にて3時間撹拌した後に、反応液を濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)にて精製し、  
10 表題化合物(2.46 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d, 2H,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.34 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.30 (d, 1H,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.0-7.1 (3H), 4.83 (s, 2H), 3.12 (bs, 3H), 2.98 (bs, 3H), 1.91 (s, 3H).

15 工程2

1-メチルシクロペンチル 4-{N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アミノ}-2,4-ジオキソブタノエートの製造

- 工程1で得られたN-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[4-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アセトアミド(200 mg)を乾燥テトラヒドロフラン(2 ml)に溶かし、ドライアイス-アセトン浴にて冷却した。同温度にてリチウムジイソプロピルアミド(1.5 M/シクロヘキサン溶液)(0.44 ml)を滴下し、15分撹拌した後に、シュウ酸クロリドおよび1-メチルシクロペンタノールからイミダゾールを塩基として調製したビス(1-メチルシクロ  
25 ペンチル)オキサレート(209 mg)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液を滴下した。さらに5分間撹拌した後に、冷浴をはずし室温にて5.5時間撹拌した。得られた反応液に、氷冷下、酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1、0.5%酢酸添加)にて精製し、

さらにジエチルエーテルより結晶化せしめ、表題化合物（32mg）を得た。化学構造式を表1に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.69 (s, 1H), 7.47 (d, 2H,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.36 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.32 (d, 1H,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 7.09 (d, 2H,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.05 (dd, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $2.3\text{ Hz}$ ), 5.68 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.12 (bs, 3H), 2.99 (bs, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.5–1.7 (m, 6H), 1.55 (s, 3H).

#### 実施例1-114

1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル 4-[N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル) アミノ]-2, 4-ジオキソブタノエートの製造

#### 工程1

N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル) アセトアミドの製造

3-(アセチルアミノ)安息香酸(100g)をジメチルスルホキシド(DMSO)(1L)に溶解し、アルゴン雰囲気下、水冷下、カリウム *tert*-ブトキシド(138g)を加えた。水冷下、内温 $27^\circ\text{C}$ を超えないように3, 4-ジクロロベンジル クロリド(93ml)を滴下し、室温で2時間攪拌した。水冷下カリウム *tert*-ブトキシド(12.5g)、3, 4-ジクロロベンジル クロリド(16ml)を追加し、室温でさらに1.5時間攪拌した。水冷下2N塩酸水溶液(500ml)、水(300ml)を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られた結晶を濾取し、表題化合物(128g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.16 (brs, 1H), 7.87 (d, 1H,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.75 (s, 1H), 7.4–7.6 (m, 4H), 7.1–7.3 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 1.85 (bs, 3H).

## 工程 2

メチル 1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル オキサレートの製造

3, 3-ジメチル-2-ブタノン (83.9 g) をジエチルエーテル (700 ml) に溶かし、ドライアイス-エタノール浴にて冷却した。同温度にてメチル  
5 リチウム (1.1 M/ジエチルエーテル溶液) (800 ml) を滴下し、30分  
攪拌した後に、冷浴をはずし昇温し、-20℃で20%硫酸水素カリウム水溶液  
を加え pH=2 とした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、  
溶媒を留去し、得られた残渣にピリジン (400 ml) を加えた。メチル クロ  
ロオキソアセテート (84.8 ml) を氷冷下にて滴下した。さらに室温で11  
10 時間攪拌した後、ジエチルエーテル (500 ml) を加え、析出した固体を濾別  
し、母液を減圧留去した。ジエチルエーテルを加え、1 N塩酸溶液で2回、水で  
2回、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シ  
リカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン:ジエチルエーテル=10:1) に  
て精製し、表題化合物 (124.3 g) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.86 (s, 3H), 1.57 (s, 6H),  
1.02 (s, 9H)

## 工程 3

1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル 4-[N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル) アミノ]-2, 4-ジオキソブタノエ  
20 ートの製造

工程1で得られたN-(3-カルボキシフェニル)-N-(3, 4-ジクロロ  
ベンジル) アセトアミド (0.35 g) を乾燥テトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、ドライアイス-エタノール浴にて冷却した。同温度にてリチウム ジ  
イソプロピルアミド (1.5 M/シクロヘキサン溶液) (1.52 ml) を滴下  
25 し、5分攪拌した後に工程2で得られたメチル 1, 1, 2, 2-テトラメチル  
プロピル オキサレート (0.21 g) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を  
滴下した。さらに30分間攪拌した後に、冷浴をはずし昇温し、-20℃で5%  
硫酸水素カリウム水溶液を加え pH=2 とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機  
層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。

得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させ、表題化合物（0.21 g）を得た。化学構造式を表1に示す。

（エノール体としての値）<sup>1</sup>H-NMR（CDCl<sub>3</sub>）δ 13.33（br s, 1H），8.11（d, 1H, J=7.9 Hz），7.84（s, 1H），7.51（dd, 1H, J=7.9, 7.9 Hz），7.38（d, 1H, J=8.2 Hz），7.34（d, 1H, J=2.0 Hz），7.25（bd, 1H, J=7.9 Hz），7.08（dd, 1H, J=2.0, 8.2 Hz），5.56（s, 1H），4.93（s, 2H），1.45（s, 6H），0.75（s, 9H）。

融点：158.0-158.6℃（dec）

#### 10 実施例1-115

1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル 4-[N-(4-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-2, 4-ジオキソブタノエートの製造

##### 工程1

#### 15 N-(4-カルボキシ-3-メトキシ)-N-(3, 4-ジクロロベンジル)アセトアミドの製造

4-ニトロ-2-メトキシ安息香酸（15.9 g）をメタノール（250 ml）に溶かし、5%パラジウム-炭素（2.0 g）を加え、3気圧の水素下に3.5時間攪拌した。触媒を濾過後、反応液を濃縮乾固し、得られた残渣（13.5 g）にクロロホルム（100 ml）、テトラヒドロフラン（100 ml）を加えた。3, 4-ジクロロベンズアルデヒド（12.7 g）、酢酸（4.84 ml）、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（24 g）を加え、室温にて11時間攪拌した。氷冷下、5%硫酸水素カリウム水溶液をpH=1になるまで加えて反応を停止した。酢酸エチルを加え、有機層を5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテル（50 ml）、ヘキサン（100 ml）を加え、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥した。得られた粗結晶（20.22 g）にクロロホルム（200 ml）を加え、氷冷下ピリジン（12.0 ml）、塩化アセチル（10.6 ml）を加えて室温にて1時間攪拌後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、

有機層を濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフラン（100 ml）を加えた。

1 N水酸化ナトリウム水溶液を pH=12 になるまで加え、室温で30分攪拌後、1 N塩酸水溶液を pH=2 になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた粗結晶

5 を酢酸エチルより再結晶することにより表題化合物（10.4 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$ ), 6.84 (dd, 1H,  $J=1.9, 8.3\text{ Hz}$ ), 6.65 (d, 1H,  $J=1.9\text{ Hz}$ ).

## 10 工程2

1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル 4-[N-(4-カルボキシ-3-メトキシフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-2, 4-ジオキソブタノエートの製造

前工程で得られたN-(4-カルボキシ-3-メトキシ)-N-(3, 4-ジクロロベンジル)アセトアミド（3.5 g）を乾燥テトラヒドロフラン（110 ml）に溶かし、ドライアイス-エタノール浴にて冷却した。同温度にてリチウム ジイソプロピルアミド（1.5 M/シクロヘキサン溶液）（15.2 ml）を滴下し、5分攪拌した後に実施例1-114の工程2で得られたメチル 1, 1, 2, 2-テトラメチルプロピル オキサレート（2.3 g）のテトラヒドロ  
15 フラン（10 ml）溶液を滴下した。さらに30分間攪拌した後に、冷浴をはずし昇温し、 $-20^\circ\text{C}$ で5%硫酸水素カリウム水溶液を加え pH=2 とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル： $n$ -ヘキサン=1.2:1、0.5%酢酸添加）にて精製後、溶媒を留去し、得られた  
25 残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから結晶化させ、表題化合物（1.35 g）を得た。化学構造式を表1に示す。

（エノール体としての値） $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.12 (br s, 1H), 8.21 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.39 (d, 1H,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.36 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.08 (dd, 1H,

$J = 2.0, 8.2 \text{ Hz}$ ),  $6.89 \text{ (dd, 1H, } J = 1.9, 8.3 \text{ Hz)}$ ,  
 $6.67 \text{ (d, 1H, } J = 1.9 \text{ Hz)}$ ,  $5.63 \text{ (s, 1H)}$ ,  $4.92 \text{ (s, 2H)}$ ,  
 $3.97 \text{ (s, 3H)}$ ,  $1.45 \text{ (s, 6H)}$ ,  $0.78 \text{ (s, 9H)}$ .

融点:  $133.0 - 134.3^\circ\text{C}$  (dec)

## 5 実施例 1-116

2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル 4-[N-(3-カルボキシ  
 フェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル) アミノ)]-2, 4-ジオキソ  
 ブタノエートの製造

### 工程 1

- 10   メチル 2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル オキサレートの製造
- 水酸化カリウム (132 g) を DMSO (190 ml) 中で攪拌し、シクロペン  
 タノン (8.41 g) と沃化メチル (50 ml) の混合溶液を、内温を  $50^\circ\text{C}$   
 から  $60^\circ\text{C}$  に保ちながら、1.5 時間かけて滴下した。その後、 $55^\circ\text{C}$  で 1 時間  
 攪拌した。反応液に氷 (500 g) を加え、*n*-ヘキサンで 4 回抽出した後、飽  
 15 和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し粗 2, 2, 5,  
 5-テトラメチルシクロペンタノン (7.19 g) を得た。

- この粗 2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンタノン (3 g) をテトラヒド  
 ロフラン (THF) (10 ml) に溶解させ、リチウムアルミニウムヒドリド  
 (1.62 g) の THF (20 ml) 懸濁液に氷冷、窒素雰囲気下にて滴下した。  
 20 さらに室温で 3 時間攪拌した後、水 (1.6 ml)、15% 水酸化ナトリウム水  
 溶液 (1.6 ml)、水 (4.8 ml) を順次滴下し、室温で 30 分間攪拌した。  
 硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をピリジン (30 ml) に溶解さ  
 せ、メチル クロロオキソアセテート (3.93 g) を氷冷、窒素雰囲気下にて  
 滴下した。さらに室温で 12 時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、1 N 塩酸水溶  
 25 液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、  
 シリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン: ジエチルエーテル = 10:1)  
 にて精製し、表題化合物 (3.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.64 (s, 1H), 3.91 (s, 3H),  
 1.65-1.48 (m, 4H), 1.11 (s, 6H), 0.99 (s, 6H)

## 工程 2

2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル 4-[N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル) アミノ]-2, 4-ジオキソブタノエートの製造

- 5 実施例 1-114 の工程 1 で得られた N-(3-カルボキシフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル) アセトアミド (3.5 g) を乾燥テトラヒドロフラン (105 ml) に溶かし、ドライアイス-エタノール浴にて冷却した。同温度にてリチウム ジイソプロピルアミド (1.5 M/シクロヘキサン溶液) (15.2 ml) を滴下し、15 分撹拌した後に前工程で得られたメチル 2, 2, 5, 5-テトラメチルシクロペンチル オキサレート (2.6 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下した。さらに 15 分間撹拌した後に、冷浴をはずし室温にて 3 時間撹拌した。得られた反応液に、5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え pH=2 とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラ
- 10 フィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=2:1、0.5% 酢酸添加) にて精製後、溶媒を留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させ、表題化合物 (1.42 g) を得た。化学構造式を表 1 に示す。

- (エノール体としての値)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.34 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H,  $J=8.1 \text{ Hz}$ ), 7.87 (s, 1 H), 7.52 (t, 1 H,  $J=7.7 \text{ Hz}$ ), 7.0-7.5 (m, 4 H), 5.69 (s, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 4.49 (s, 1 H), 1.3-1.7 (m, 4 H), 1.01 (s, 6 H), 0.73 (s, 6 H).
- 20

融点: 163.0-165.9°C (dec)

実施例 1-4~1-237

- 25 実施例 1-1~1-3 及び 1-114~1-116 と同様もしくは類似の方法及び常法により実施例 1-4~1-237 を得た。化学構造式を表 1 に示す。

実施例 2-1

4-[N-フェニル-N-(3-フェニルプロピル) アミノ]-2, 4-ジオキソブタン酸の製造

実施例 1-1 で得られた *tert*-ブチル 4-[*N*-フェニル-*N*-(3-フェニルプロピル)アミノ]-2,4-ジオキソブタノエート (161 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶かし、室温にて 2 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣にトルエンを加え、これを減圧溜去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和食塩水で 3 回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、表題化合物 (110 mg) を得た。化学構造式を表 2 に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.0-7.6 (m, 10H), 5.76 (s, 1H), 3.83 (t, 2H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.64 (t, 2H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.8-2.1 (m, 2H).

#### 10 実施例 2-2 ~ 2-84

実施例 2-1 と同様もしくは類似の方法及び常法により実施例 2-2 ~ 2-84 を得た。化学構造式を表 2 に示す。

#### 実施例 3-1

*N*, *N*-ジメチル-4-[*N*-(3,4-ジクロロベンジル)-*N*-(2-ナフチルメチル)アミノ]-2,4-ジオキソブタン酸アミドの製造

実施例 2-2 で得られた 4-[*N*-(3,4-ジクロロベンジル)-*N*-(2-ナフチルメチル)アミノ]-2,4-ジオキソブタン酸 (61 mg) をクロロホルム (0.5 ml) に溶かし、これに 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (33 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (26 mg)、ジメチルアミン (2M/テトラヒドロフラン溶液) (0.085 ml) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1、1%酢酸添加) に付し、表題化合物 (31 mg) を得た。化学構造式を表 3 に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ;  $120^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7.17-7.87 (m, 10H), 5.75 (s,  $1\text{H} \times 0.2$ ), 4.81 (s,  $2\text{H} \times 0.2$ ), 4.72 (s,  $2\text{H} \times 0.8$ ), 4.67 (s,  $2\text{H} \times 0.2$ ), 4.58 (s,  $2\text{H} \times 0.8$ ), 4.03 (s,  $2\text{H} \times 0.8$ ), 2.9 (bs, 6H).

#### 実施例 3-2 ~ 3-19

実施例 3-1 と同様もしくは類似の方法及び常法により実施例 3-2 ~ 3-19

9を得た。化学構造式を表3に示す。

#### 実施例4-1

3, 4-ジオキソ-N-(2-ナフチルメチル)-N-フェニル-4-(1-ナフチル)ブタン酸アミドの製法

#### 5 工程1

N-(2-ナフチルメチル)-N-フェニルアセトアミドの製造

アセトアニリド(3 g)をDMF(15 ml)に溶かし、60%水素化ナトリウム(932 mg)を加え、0℃にて30分撹拌した。同温度にて2-(ブロモメチル)ナフタレン(5.37 g)を加え、さらに30分撹拌した後に、反応液  
10 に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3：2)にて精製し、表題化合物(6.15 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71-7.82 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.28-7.30 (m, 3H), 6.98 (dd, 2H), 5.05 (s, 2H), 1.92 (s, 3H).  
15

#### 工程2

エチル 2-オキソ-2-(1-ナフチル)アセテートの製造

1-ブロモナフタレン(6.95 ml)をテトラヒドロフラン(20 ml)に溶かし、このうち3 mlをマグネシウム(1.4 g)に加えて加熱した。反応が開始したのを確認した後、残りの1-ブロモナフタレン溶液を85℃にて1時間かけて滴下した。更に2時間還流した後冷却し、ジエチル オキサレート(13.6 ml)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に-20℃にて加えた。同温度にて30分撹拌した後、さらに室温にて1時間撹拌し、2N塩酸水溶液を加えてpH=1~2とした。得られた混合物に酢酸エチルを加え、生成物を抽出した後、  
25 飽和食塩水にて2回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=8：1)、ひき続いて減圧蒸留(152-155℃/1.5 Torr)にて精製し、表題化合物(6.0 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (d, 1H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.

1 3 (d, 1 H,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.99 (d, 1 H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 7.93 (d, 1 H,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.70 (m, 1 H), 7.53–7.62 (m, 2 H), 4.49 (q, 2 H,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1.45 (t, 3 H,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ).

### 5 工程 3

3, 4-ジオキソ-N-(2-ナフチルメチル)-N-フェニル-4-(1-ナフタレン)ブタン酸アミドの製造

工程 1 で得られた N-(2-ナフチルメチル)-N-フェニルアセトアミド (150 mg) の乾燥テトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に  $-78^{\circ}\text{C}$  にてリチウム ジイソプロピルアミド (1.5 M/シクロヘキサン溶液) (0.44 ml) を加え、30 分攪拌した後に工程 2 で得られたエチル 2-オキソ-2-(1-ナフチル)アセテート (137 mg) を加えた。同温度にて更に 30 分攪拌した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた残渣を  
15 テトラヒドロフラン-エタノールに溶かし、2 N 水酸化ナトリウム水溶液で処理した。2 N 塩酸水溶液で  $\text{pH} = 3 \sim 5$  に調整した後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥濃縮後、得られた残渣を薄層クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 3:1) にて精製し、表題化合物 (12 mg) を得た。化学構造式を表 4 に示す。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.2 (bs, 1 H  $\times$  0.8), 8.86 (d, 1 H  $\times$  0.2,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ), 8.25 (d, 1 H  $\times$  0.8,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ), 8.19 (d, 1 H  $\times$  0.2,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 8.10 (d, 1 H  $\times$  0.2,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 7.35–7.97 (m, 15 H  $\times$  0.8), 7.35–7.97 (m, 14 H  $\times$  0.2), 7.14 (m, 2 H  $\times$  0.2), 6.9  
25 9 (m, 2 H  $\times$  0.8), 5.59 (s, 2 H  $\times$  0.8), 5.14 (s, 2 H  $\times$  0.8), 5.06 (s, 2 H  $\times$  0.2), 3.83 (s, 2 H  $\times$  0.2).

### 実施例 4-2 ~ 4-13

実施例 4-1 と同様もしくは類似の方法及び常法により実施例 4-2 ~ 4-13 を得た。化学構造式を表 4 に示す。

## 実施例 5-1

N-(3-カルボキシルフェニル)-N-(2-ナフチルメチル)-3-オキ  
 ソ-3-(2-ピリミジニル)プロピオン酸アミドの製造

## 工程 1

- 5 N-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)-N-(2-ナフチルメチル)アセトアミドの製造

市販の3-アセトアミド安息香酸から常法により得られたN-(3-ベンジル  
 オキシカルボニルフェニル)アセトアミド(8.06 g)から、実施例4-1の  
 工程1の方法と同様にして表題化合物(11.0 g)を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.0-8.0 (m, 16H), 5.31 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 1.91 (bs, 3H).

## 工程 2

N-(3-カルボキシルフェニル)-N-(2-ナフチルメチル)アセトアミ  
 ドの製造

- 15 工程1で得られたN-(3-ベンジルオキシカルボニルフェニル)-N-(2-  
 ナフチルメチル)アセトアミド(11.0 g)を酢酸エチル(100 ml)に  
 溶かし、7.5%パラジウム-炭素(2.5 g)を加え、3気圧の水素下に7時  
 間攪拌した。触媒を濾過後、反応液を濃縮乾固し表題化合物(7.64 g)を得  
 た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d, 1H,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.  
 87 (s, 1H), 7.65-7.85 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.  
 3-7.5 (m, 4H) 7.05-7.15 (m, 1H), 5.09 (s, 2H),  
 1.95 (bs, 3H).

## 工程 3

- 25 N-(3-カルボキシルフェニル)-N-(2-ナフチルメチル)-3-オキ  
 ソ-3-(2-ピリミジン)プロピオン酸アミドの製造

工程2で得られたN-(2-ナフチルメチル)-N-(3-カルボキシルフェ  
 ニル)アセトアミド(1.5 g)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に、  
 78℃にてリチウム ジイソプロピルアミド(1.5 M/シクロヘキサン溶液)

(6.9 ml) を加え、50分撹拌した後にメチル 2-ピリミジンカルボキシレート (780 mg) を加えた。さらに同温度にて30分間撹拌した後に、室温にて1時間撹拌した。得られた反応液に、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え pH=2 とし、酢酸エチルで2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル、0.5%酢酸添加) にて精製し、表題化合物 (500 mg) を得た。化学構造式を表5に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.86 (d, 2H $\times$ 0.2,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 8.72 (d, 2H $\times$ 0.8,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.22–8.05 (m, 12H), 6.17 (s, 1H $\times$ 0.8), 5.20 (s, 2H $\times$ 0.8), 5.10 (s, 2H $\times$ 0.2), 4.03 (s, 2H $\times$ 0.2).

#### 実施例 5-2

N-[3-(イソプロピルカルバモイル)フェニル]-N-(2-ナフチルメチル)-3-オキソ-3-(2-ピリミジン)プロピオン酸アミドの製造

実施例 5-1 で得られた N-(3-カルボキシルフェニル)-N-(2-ナフチルメチル)-3-オキソ-3-(2-ピリミジン)プロピオン酸アミド (40 mg) をジメチルホルムアミド (0.5 ml) に溶かし、これに 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (20 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (14 mg)、イソプロピルアミン (0.010 ml) を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した後に、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1、1%酢酸添加) に付し、表題化合物 (37 mg) を得た。化学構造式を表5に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.5 (s, 1H $\times$ 0.9), 8.87 (d, 2H $\times$ 0.1,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 8.72 (d, 2H $\times$ 0.9,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 7.22–7.83 (m, 12H), 6.17 (s, 1H $\times$ 0.9), 5.51 (s, 1H $\times$ 0.1), 5.43 (d, 1H $\times$ 0.9,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 5.19 (s, 2H $\times$ 0.9), 5.10 (s, 2H $\times$ 0.1), 4.13 (m, 1H), 4.06 (s, 2H $\times$ 0.1), 1.11 (d, 6H $\times$ 0.1,  $J=6.4$

H z), 1.07 (d, 6H×0.9, J=6.4 Hz).

### 実施例 5-3

N-[3-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]-N-(2-ナフチルメチル)-3-オキソ-3-(ピリミジン-2-イル)プロピオン酸アミド 塩酸

#### 5 塩の製造

##### 工程 1

N-[3-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]アセトアミドの製造

3-ニトロベンゼンスルホニル クロリド (2.75 g) をクロロホルム (20 ml) に溶かし、0℃にてトリエチルアミン (2.3 ml)、2Mジメチルアミン (THF 溶液) (21.5 ml) 加えた。同温度にて1時間攪拌後、1N塩酸水溶液を加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、粗N,N-ジメチル-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.13 g) を得た。

上記の粗N,N-ジメチル-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.10 g) を酢酸エチル (20 ml) に溶かし、7.5%パラジウム-炭素 (2.5 g) を加え、3気圧の水素下に2時間攪拌した。触媒を濾過後、反応液を濃縮乾固し、得られた残渣 (1.95 g) にクロロホルム (20 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) を加えた。0℃にてピリジン (1.01 ml)、酢酸無水物 (1.18 ml) を加え、25℃で1時間攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:4) にて精製し、表題化合物 (1.261 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.15-7.95 (m, 2H), 7.79 (s, 1H) 7.60-7.40 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).

##### 工程 2

N-[3-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]-N-(2-ナフチルメチル)アセトアミドの製造

工程 1 で得られた N- [3- (ジメチルアミノスルホニル) フェニル] アセト  
 アミド (1. 261 g) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶かし、60%水  
 素化ナトリウム (0. 118 g) を加え、0℃にて10分攪拌した。同温度にて  
 2- (ブロモメチル) ナフタレン (0. 649 g) を加え、得られた反応液を 2  
 5℃にて1時間攪拌した。氷冷下 1N塩酸水溶液を反応液に加えた後、酢酸エチ  
 ルで2回抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶  
 媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：2)  
 にて精製し、表題化合物 (0. 980 g) を得た。

### 工程 3

10 N- [3- (ジメチルアミノスルホニル) フェニル] -N- (2-ナフチルメ  
 チル) -3-オキソ-3- (ピリミジン-2-イル) プロピオン酸アミド 塩酸  
 塩の製造

工程 2 で得られた N- [3- (ジメチルアミノスルホニル) フェニル] -N-  
 (2-ナフチルメチル) アセトアミド (250 mg) を乾燥テトラヒドロフラン  
 15 (2 ml) に溶かし、-78℃に冷却した。同温度にてリチウム ジイソプロピ  
 ルアミド (1. 5M/シクロヘキサン溶液) (0. 45 ml) を滴下し、15分  
 攪拌した後にメチル 2-ピリミジンカルボキシレート (75 mg) を加えた。さ  
 らに15分間攪拌した後に、冷浴をはずし室温にて1. 5時間攪拌した。得られ  
 た反応液に、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え攪拌後、  
 20 固体を濾取した (116 mg)。得られた固体 (50 mg) を酢酸エチル-クロ  
 ロホルムに溶かし、少量の 4N塩酸/酢酸エチル溶液を加え攪拌し、生じる結晶  
 を濾取し、表題化合物 (36 mg) を得た。化学構造式を表 5 に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14. 4 (bs, 1H×0. 8), 9. 0  
 1 (d, 2H×0. 2, J=4. 6 Hz), 8. 84 (d, 2H×0. 2, J=  
 25 4. 9 Hz), 7. 03-7. 90 (m, 12H), 6. 12 (bs, 1H×0.  
 8), 5. 27 (s, 2H×0. 8), 5. 10 (s, 2H×0. 2), 4. 00  
 (s, 2H×0. 2), 2. 35 (s, 6H×0. 8), 2. 27 (s, 6H×0.  
 2).

### 実施例 5-4

N-[4-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]-N-(2-ナフチルメチル)-3-オキソ-3-(ピリミジン-2-イル)プロピオン酸アミドの製造工程1

5 N-[4-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]-N-(2-ナフチルメチル)アセトアミドの製造

4-ニトロベンゼンスルホニル クロリド (2.21 g) をピリジン (10 ml) に溶かし、0℃にて2Mジメチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) (10 ml) を加えた。室温にて1時間攪拌後、水を加え、沈澱した固体を濾別乾燥し、粗N,N-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.4 g) を得た。

10 上記の粗N,N-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (2.40 g) を酢酸エチル (30 ml) -エタノール (15 ml) に溶かし、7.5%パラジウム-炭素 (405 mg) を加え、1気圧の水素下に3時間攪拌した。触媒を濾過後、反応液を濃縮乾固し、得られた残渣 (1.92 g) にピリジン (20 ml) を加えた。0℃にて酢酸無水物 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。  
15 反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、1N塩酸水溶液で2回、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗N,N-[4-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]アセトアミド (2.05 g) を得た。上記の粗N,N-[4-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]アセトアミド (1.21 g) をジメチルホルムアミド  
20 (10 ml) に溶かし、60%水素化ナトリウム (0.24 g) を加え、0℃にて30分攪拌した。同温度にて2-(ブロモメチル)ナフタレン (1.38 g) を加え、得られた反応液を室温にて1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を反応液に加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製し、表題化合物 (1.5 g) を得た。  
25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.6-7.8 (m, 5H), 7.55 (bs, 1H), 7.1-7.5 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.98 (bs, 3H).

工程2

N-[4-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]-N-(2-ナフチルメチル)-3-オキソ-3-(ピリミジン-2-イル)プロピオン酸アミドの製造

N-[4-(ジメチルアミノスルホニル)フェニル]-N-(2-ナフチルメチル)アセトアミド(138mg)を乾燥テトラヒドロフラン(5ml)に溶かし、-70℃に冷却した。同温度にてリチウムジイソプロピルアミド(1.5M/シクロヘキサン溶液)(0.253ml)を滴下し、15分攪拌した後にメチル 2-ピリミジンカルボキシレート(50mg)を加えた。さらに15分間攪拌した後に、冷浴をはずし室温にて0.5時間攪拌した。得られた反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5)にて精製し、表題化合物(34mg)を得た。化学構造式を表5に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.4 (bs, 1H $\times$ 0.8), 8.88 (d, 2H $\times$ 0.2,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.75 (d, 2H $\times$ 0.8,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 7.25-7.83 (m, 12H), 6.3 (bs, 1H $\times$ 0.8), 5.23 (s, 2H $\times$ 0.8), 5.13 (s, 2H $\times$ 0.2), 4.08 (s, 2H $\times$ 0.2), 2.69 (s, 6H $\times$ 0.8), 2.63 (s, 6H $\times$ 0.2).

#### 実施例 5-5

3-(5-エチルオキサゾリン-2-イル)-N-(2-ナフチルメチル)-N-(3-ニトロフェニル)-3-オキソプロピオン酸アミドの製造

#### 工程 1

N-(2-ヒドロキシ-ブチル)オキサミン酸 エチルエステルの製造

1-アミノブタン-2-オール(7.5g)及びトリエチルアミン(23.3ml)をクロロホルム(150ml)に溶解し、氷冷下エチル オキサリル クロリド(10.3ml)のクロロホルム溶液(10ml)を滴下した。室温下2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:3)にて精製し、表題化合物(6.27g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.2–7.6 (m, 1H), 4.3 (q, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.4–3.8 (m, 2H), 3.1–3.3 (m, 1H), 1.4–1.7 (m, 2H), 1.4 (t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.0 (t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

## 5 工程2

5-エチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-カルボン酸 エチルエステルの製造

工程1で得られたN-(2-ヒドロキシブチル)オキサミン酸 エチルエステル (6.27 g) とピリジン (8 ml) のクロロホルム溶液 (150 ml) に  
10 氷冷下、塩化メタンスルホン (3.3 ml) のクロロホルム溶液 (10 ml) を滴下し、室温で終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をテトラヒドロフラン (150 ml)、N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム (2 g) を加えた。室温で3時間攪拌し  
15 た後、終夜還流した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製し、表題化合物 (2.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.6–4.8 (m, 1H), 4.4 (q, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.1 (dd, 1H,  $J=10\text{ Hz}$ ,  $15\text{ Hz}$ ), 3.7 (dd, 1H,  $J=8\text{ Hz}$ ,  $15\text{ Hz}$ ), 1.6–1.9 (m, 2H), 1.4 (t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.0 (t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

## 工程3

N-(2-ナフチルメチル)-N-(3-ニトロフェニル)アセトアミドの製造  
25

3-ニトロアセトアニリド (5.0 g)、2-(ブロモメチル)ナフタレン (6.7 g) をジメチルホルムアミド (25 ml) に溶かし、氷浴上で60%水素化ナトリウム (1.2 g) を少量ずつ加えた。同温度にてさらに30分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。合わせた有機層を水、飽和食

塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製し、表題化合物（８．９ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (bd, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.02 (bs, 1H), 7.71–7.83 (m, 3H), 7.56 (bs, 1H), 7.43–7.49 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H,  $J=1.7\text{ Hz}$ , 8.4 Hz), 7.26 (bs, 1H), 5.11 (s, 2H), 1.97 (bs, 3H)

#### 工程 4

10 3-（5-エチルオキサゾリン-2-イル）-N-（2-ナフチルメチル）-N-（3-ニトロフェニル）-3-オキシプロピオン酸アミドの製造

工程 3 で得られた N-（2-ナフチルメチル）-N-（3-ニトロフェニル）アセトアミド（0.506 g）のテトラヒドロフラン（6 ml）溶液に、 $-7.8^\circ\text{C}$  にてリチウム ジイソプロピルアミド（1.5 M / シクロヘキサン溶液）  
15 （1.08 ml）を加え、5 分攪拌した後に工程 2 で得られた 5-エチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-カルボン酸 エチルエステル（208 mg）のテトラヒドロフラン（1 ml）溶液を加えた。さらに同温度にて 30 分間攪拌した後に酢酸（0.11 ml）を加え、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液（3 ml）を加えた。酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで  
20 乾燥した。溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１．５：１）にて精製し、表題化合物（0.131 g）を得た。化学構造式を表 5 に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.94 (s, 1H  $\times$  0.9), 8.00–8.20 (m, 2H), 7.65–7.90 (m, 4H), 7.20–7.60 (m, 5H), 5.50 (s, 1H  $\times$  0.9), 5.17 (s, 2H  $\times$  0.9), 5.12 (s, 2H  $\times$  0.1), 4.45–4.60 (m, 1H), 3.90–4.10 (m, 1H), 3.75 (s, 2H  $\times$  0.1), 3.50–3.70 (m, 1H), 1.35–1.80 (m, 2H), 0.98 (t, 3H  $\times$  0.1,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.86 (t, 3H  $\times$  0.9,  $J=7.6\text{ Hz}$ ).

## 実施例 5-6

N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-3-オキソ-3-(ピリミジン-2-イル)プロピオン酸アミドの製造

## 5 工程 1

N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アセトアミドの製造

実施例 1-2 の工程 1 で得られた N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アセトアミド (1.24 g) をジメチルホルムアミド (12 ml) に溶かし、  
10 60%水素化ナトリウム (0.313 g) を加え、0℃にて10分撹拌した。同温度にて3,4-ジクロロベンジルクロリド (1.0 ml) を加え、25℃にて撹拌した。60分後、60%水素化ナトリウム (0.120 g)、3,4-ジクロロベンジルクロリド (0.3 ml) を追加し、得られた反応液を25℃にて10分撹拌した。氷冷下1N塩酸水溶液を反応液に加えた後、酢酸エチルで2  
15 回抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (1.613 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95-7.50 (m, 7H), 4.84 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.90 (s, 3  
20 H).

## 工程 2

N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-3-オキソ-3-(ピリミジン-2-イル)プロピオン酸アミドの製造

25 工程 1 で得られた N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アセトアミド (0.162 g) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、-78℃にてリチウムジイソプロピルアミド (1.5 M/シクロヘキサン溶液) (6.9 ml) を加え、5分撹拌した後にメチル2-ピリミジンカルボキシレート (74 mg) を加えた。さらに同温度にて30分間撹

5 拌した後に、室温にて1時間撹拌した。得られた反応液に、5%硫酸水素カリウム水溶液を加えpH=2とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル、5%酢酸添加）にて精製し、表題化合物（54mg）を得た。化学構造式を表5に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.29 (s, 1H $\times$ 0.8), 8.90 (d, 2H $\times$ 0.2,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 8.72 (d, 2H $\times$ 0.8,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 6.90–7.60 (m, 8H), 6.23 (s, 1H $\times$ 0.8), 4.97 (s, 2H $\times$ 0.8), 4.88 (s, 2H $\times$ 0.2), 4.06 (s, 2H $\times$ 0.2), 3.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H $\times$ 0.8), 2.79 (s, 3H $\times$ 0.2).

#### 実施例5-7

N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-3-(4-ジメチルアミノピリミジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸アミドの製造

#### 工程1

##### 2-クロロ-4-ジメチルアミノピリミジンの製造

2,4-ジクロロピリミジン（10g）をエタノール（40ml）に溶かし、ジメチルアミン水溶液（50%、13.2ml）を加え、氷冷下30分撹拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=3：1～1：1）にて精製し、表題化合物（6.24g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d, 1H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 6.31 (d, 1H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.11 (brs, 6H).

#### 25 工程2

##### 2-シアノ-4-ジメチルアミノピリミジンの製造

工程1で得られた2-クロロ-4-ジメチルアミノピリミジン（2.9g）をジメチルスルホキシド（30ml）に溶かし、テトラエチルアンモニウム シアニド（3.44g）、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（DAB

CO) (0.4 g) を順次加えた。100℃で8時間攪拌した後、反応液に水 (100 ml) を加え、析出結晶を濾取し、表題化合物 (2.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (d, 1H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 6.51 (d, 1H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.13 (brs, 6H).

## 5 工程3

4-ジメチルアミノ-2-ピリミジンカルボン酸 メチルエステルの製造

工程2で得られた2-シアノ-4-ジメチルアミノピリミジン (1.15 g) をメタノール (20 ml)、水 (0.15 ml) に溶かし、氷冷下で塩化水素ガスを飽和させた。2時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 (1.14 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (d, 1H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 6.50 (d, 1H,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.99 (s, 3H), 3.17 (brs, 6H).

## 15 工程4

N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]-3-(4-ジメチルアミノ-ピリミジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸アミドの製造

20 実施例5-6の工程1で得られたN-(3,4-ジクロロベンジル)-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル]アセトアミド (170 mg) の乾燥テトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、-78℃にてリチウム ジイソプロピルアミド (1.5 M/シクロヘキサン溶液) (0.4 ml) を加え、10分攪拌した後に4-ジメチルアミノ-2-ピリミジンカルボン酸 メチルエステル (120 mg) を加えた。さらに同温度にて30分間攪拌した後に、室温にて1時間攪拌した。得られた反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1、酢酸1%添加) にて精製し、表題化合物 (40 mg) を得た。化学構造式を表5に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.9 (s, 1H $\times$ 0.7), 8.25 (d, 1H $\times$ 0.3,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 8.18 (d, 1H $\times$ 0.7,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 7.11–7.46 (m, 7H), 6.45 (d, 1H $\times$ 0.3,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 6.32 (d, 1H $\times$ 0.7,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 6.11 (s, 1H $\times$ 0.7), 4.96 (s, 2H $\times$ 0.7), 4.89 (s, 2H $\times$ 0.3), 4.03 (s, 2H $\times$ 0.3), 2.70–3.15 (m, 12H).

#### 実施例 5–8

N–(4–カルボキシフェニル)–N–(3, 4–ジクロロベンジル)–3–(4–メトキシピリミジン–2–イル)–3–オキソプロピオン酸アミドの製造

#### 10 工程 1

4–アセトアミド安息香酸メチルの製造

4–アミノ安息香酸メチル (15 g) をピリジン (30 ml) に溶かし、室温下無水酢酸 (10 ml) を加え 2 時間攪拌した。得られた反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、表題化合物 (15.8 g) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (d, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (bs, 1H), 7.60 (d, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 3.96 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

#### 工程 2

20 N–(3, 4–ジクロロベンジル)–N–(4–メトキシカルボニルフェニル) アセトアミドの製造

工程 1 で得られた 4–アセトアミド安息香酸メチル (5.8 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶かし、氷浴上で 60% 水素化ナトリウム (1.4 g) を加え 30 分間攪拌した。同温度にて 3, 4–ジクロロベンジル クロリド (7.0 g) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。得られた反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、表題化合物 (7.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d, 2H,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.25–7.35 (m, 2H), 7.09 (d, 2H,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.02 (dd, 1H,  $J=2.1, 8.3\text{ Hz}$ ), 4.85 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

## 工程 3

N- (4-カルボキシフェニル) -N- (3, 4-ジクロロベンジル) アセト  
アミドの製造

工程 2 で得られた N- (3, 4-ジクロロベンジル) -N- (4-メトキシカ  
5 ルボニルフェニル) アセトアミド (6. 5 g) をテトラヒドロフラン (20 m  
l)、メタノール (20 ml) に溶かし、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (22 m  
l) を加え室温下 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣に 1 N 塩酸水溶  
液 (30 ml)、水 (100 ml) を加え 15 分間攪拌した。析出した固体を濾  
取し、表題化合物 (6. 0 g) を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13. 0 (b s, 1 H), 7. 93 (d,  
2 H,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 7. 54 (d, 1 H,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 7. 45 (s,  
1 H), 7. 38 (d, 2 H,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ), 7. 19 (d, 1 H,  $J=8. 4\text{ Hz}$ ),  
4. 91 (s, 2 H), 1. 91 (s, 3 H).

## 工程 4

15 2-シアノ-4-メトキシピリミジンの製造

2, 4-ジクロロピリミジン (10 g) をメタノール (100 ml) に溶かし、  
これにナトリウム メトキシド (3. 6 g) のメタノール溶液 (100 ml) を  
室温下滴下した。さらに室温で一晩攪拌した後、ナトリウム メトキシド (1.  
0 g) を加え、さらに 1 時間攪拌した。メタノールを留去し、クロロホルムを加  
20 え不溶物を濾別後、クロロホルムを留去し、得た固体をジメチルスルホキシド  
(100 ml) に溶かし、これにシアン化ナトリウム (3. 7 g)、1, 4-ジ  
アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (1. 12 g) を加え室温下一晩攪拌した。  
得られた反応液に氷水を加えた後、ジエチルエーテルで 3 回抽出した。合わせた  
有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得  
25 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =  
4 : 1) にて精製し、表題化合物 (5. 4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8. 49 (d, 2 H,  $J=5. 9\text{ Hz}$ ), 6.  
92 (d, 2 H,  $J=5. 9\text{ Hz}$ ) 4. 05 (s, 3 H).

## 工程 5

## メチル 2- (4-メトキシ) ピリミジンカルボキシレートの製造

工程4で得られた2-シアノ-4-メトキシピリミジン (3.0 g) をメタノール (50 ml) に溶かし、氷浴上で塩酸ガスを飽和になるまで吹き込んだ後、さらに2時間加熱還流した。溶媒を留去し、炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて  
 5 中和後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製し、表題化合物 (1.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d, 2H,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 7.16 (d, 2H,  $J=5.8\text{ Hz}$ ) 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).  
 10 工程6

N- (4-カルボキシフェニル) -N- (3, 4-ジクロロベンジル) -3- (4-メトキシピリミジン-2-イル) -3-オキソプロピオン酸アミドの製造  
 工程3で得られたN- (4-カルボキシフェニル) -N- (3, 4-ジクロロ  
 15 ベンジル) アセトアミド (685 mg) を乾燥テトラヒドロフラン (25 ml) に溶かし、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した。同温度にてリチウム ジイソプロピルアミド (1.5 M/シクロヘキサン溶液) (2.98 ml) を滴下し、15分攪拌した後に、工程5で得られたメチル 2- (4-メトキシ) ピリミジンカルボキシレート (410 mg) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (3 ml) を滴下した。さら  
 20 に15分間攪拌した後に、冷浴をはずし室温にて2.0時間攪拌した。得られた反応液に、氷冷下、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え $\text{pH}=2$ とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、テトラヒドロフラン/ヘキサンより再結晶し、表題化合物 (185 mg) を得た。化学構造式を表5に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.0 (s, 1H), 13.1 (bs, 1H), 8.52 (d, 2H,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 8.00 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.58 (d, 1H,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.52 (s, 1H,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.45 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.27 (dd, 1H,  $J=1.7, 8.3\text{ Hz}$ ), 6.94 (d, 1H,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 6.18 (bs,

1 H), 5. 0 7 (s, 2 H), 3. 8 1 (s, 3 H). 4 %以下の互変異性体を含む。

#### 実施例 5 - 9

N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - (4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - N - [4 - (4 - モルホリノカルボニル) フェニル] - 3 - オキソプロピオン酸アミドの製造

実施例 5 - 8 で得られた N - (4 - カルボキシフェニル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - (4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロピオン酸アミド (4 5 m g) をジメチルホルムアミド (0. 5 m l) に溶かし、  
これに 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (2 4 m g)、1 - ヒドロキシベンズトリアゾール (1 9 m g)、モルホリン (0. 0 1 1 m l) を加え、室温にて 1. 5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 N 塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 3 0 : 1、0. 5 % 酢酸添加) にて精製し、表題化合物 (4 4 m g) を得た。化学構造式を表 5 に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14. 1 0 (s, 1 H  $\times$  0. 8), 8. 5 3 (d, 1 H  $\times$  0. 2, J = 5. 6 Hz), 8. 4 5 (d, 1 H  $\times$  0. 8, J = 5. 6 Hz), 7. 4 5 - 7. 4 9 (m, 3 H), 7. 3 3 (d, 1 H, J = 1. 9 Hz), 7. 1 2 - 7. 2 2 (m, 3 H), 6. 8 6 (d, 1 H  $\times$  0. 2, J = 5. 6 Hz), 6. 6 8 (d, 1 H  $\times$  0. 8, J = 5. 6 Hz), 6. 1 8 (s, 1 H  $\times$  0. 8), 4. 9 7 (s, 2 H  $\times$  0. 8), 4. 8 8 (s, 2 H  $\times$  0. 2), 4. 0 5 (s, 2 H  $\times$  0. 2), 4. 0 4 (s, 3 H  $\times$  0. 2), 3. 8 2 (s, 3 H  $\times$  0. 8), 3. 7 6 (bs, 6 H), 3. 4 4 (bs, 2 H).

#### 25 実施例 5 - 1 0

N - (4 - カルボキシ - 3 - クロロフェニル) - N - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 3 - (4 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 3 - オキソプロピオン酸アミドの製造

#### 工程 1

N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アセトアミドの製造

- 4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (10.4 g)、3,4-ジクロロベンズアルデヒド (12.7 g)、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (1 g) をトルエン (150 ml) に加え、Dean-Stark 装置を備えた反応容器中で水が分離するまで 4 時間加熱還流した。放冷後メタノール (80 ml) を加え、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (9.2 g) をゆっくり加え室温に戻して 0.5 時間攪拌した。氷冷下 2 N 塩酸水溶液を pH=1 になるまで加えて反応を停止した。メタノールを減圧留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。
- 10 硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をクロロホルム (200 ml) に懸濁させ、氷冷下ピリジン (12.3 ml)、塩化アセチル (10.8 ml) を加えて室温にて 1 時間攪拌した。1 N 塩酸水溶液を pH=1 になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1、1%酢酸添加) にて粗精製し、トルエンより再結晶することにより表題化合物 (18.5 g) を得た。
- 15

- $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.38 (s, 1H), 7.78 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.59 (d, 1H,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 7.56 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.49 (d, 1H,  $J=1.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (d, 1H,  $J=2.2, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (dd, 1H,  $J=1.8, 8.0\text{ Hz}$ ), 4.92 (s, 2H), 1.95 (s, 3H).
- 20

## 工程 2

- N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸アミドの製造
- 25

工程 1 で得られた N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)アセトアミド (1.5 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  にてリチウム ジイソプロピルアミド (1.5 M/シクロヘキサン溶液) (5.9 ml) を加え、1 時間攪拌した後にメチル 2-(4

ーメトキシ) ピリミジンカルボキシレート (812 mg) を加えた。さらに同温度にて5分間攪拌した後に、室温にて1.5時間攪拌した。得られた反応液に、5%硫酸水素カリウム水溶液を加えpH=1とし、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。酢酸エチルより結晶化することにより表題化合物 (860 mg) を得た。化学構造式を表5に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.97 (s, 1H), 13.56 (s, 1H), 8.70 (d, 1H $\times$ 0.1,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 8.56 (d, 1H $\times$ 0.9,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (d, 1H $\times$ 0.9,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.78 (d, 1H $\times$ 0.1,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.30-7.72 (m, 5H), 7.15 (d, 1H $\times$ 0.1,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 6.98 (d, 1H $\times$ 0.9,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 6.21 (s, 1 $\times$ 0.9), 5.08 (s, 2H $\times$ 0.9), 4.94 (s, 2H $\times$ 0.1), 4.05 (s, 2H $\times$ 0.1), 3.96 (s, 3H $\times$ 0.1), 3.83 (s, 3H $\times$ 0.9).

#### 15 実施例5-11

N-(4-カルバモイル-3-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸アミドの製造

実施例5-10で得られたN-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-3-オキソプロピオン酸アミド (100 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶かし、これに1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (45 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (32 mg)、2Mアンモニア (エタノール溶液) (0.15 ml) を氷冷下に加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、5%硫酸水素カリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1、1%酢酸添加) にて精製することにより表題化合物 (77 mg) を得た。化学構造式を表5

に示す。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.97 (s, 1H), 8.53 (d, 1H  $\times$  0.05,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.47 (d, 1H  $\times$  0.95,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.86 (d, 1H  $\times$  0.95,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.74 (d, 1H  $\times$  0.05,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.09–7.41 (m, 5H), 6.87 (d, 1H  $\times$  0.05,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.70 (d, 1H  $\times$  0.95,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.36 (s, 1H), 6.23 (s, 1H  $\times$  0.95), 5.92 (s, 1H), 4.97 (s, 2H  $\times$  0.95), 4.87 (s, 2H  $\times$  0.05), 4.06 (s, 2H  $\times$  0.05), 4.05 (s, 3H  $\times$  0.05), 3.87 (s, 3H  $\times$  0.95).

#### 実施例 5-12

N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-3-オキソプロピオン酸アミドの製造

#### 15 工程 1

(アセチルヒドラジノ)-アミノ-酢酸 エチルエステルの製造

アミノ-チオキソ-酢酸 エチルエステル (10 g) とアセトヒドラジド (5.8 g) の混合物を 70℃、1 時間加熱した。反応混合物にエタノールを加え、スラリー洗浄後、濾過した。濾取した固体をエタノール洗浄後、乾燥して表題化合物 (9.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.8 (s, 1H  $\times$  0.7), 9.7 (s, 1H  $\times$  0.3), 6.2–6.6 (m, 2H), 4.1–4.3 (m, 2H), 1.2–1.4 (m, 3H).

#### 工程 2

#### 25 5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの製造

工程 1 で得られた (アセチル-ヒドラジノ)-アミノ-酢酸 エチルエステル (9.1 g) に酢酸 (90 ml) を加え 4 時間還流した。溶媒を減圧留去後、水を加え飽和炭酸カリウム水溶液で中和した。クロロホルムで 3 回抽出し、飽和食

塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、ジイソプロピルエーテルより結晶化させ、表題化合物（4.48 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.3 (q, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.3 (s, 3H), 1.3 (t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

### 5 工程3

5-メチル-1-トリチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステルの製造

工程2で得られた5-メチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル（4.48 g）とジイソプロピルエチルアミン（10 ml）をジメチルホルムアミド（150 ml）に溶解した。氷冷下、塩化トリチル（9.7 g）を加えた後、室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）にて精製し、表題化合物（5.87 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.2-7.5 (m, 9H), 7.0-7.2 (m, 6H), 4.2 (q, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.8 (s, 3H), 1.4 (t, 3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ).

### 工程4

N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル)-3-(5-メチル-1-トリチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-3-オキソプロピオン酸アミドの製造

実施例5-10の工程1で得られたN-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3, 4-ジクロロベンジル) アセトアミド（0.8 g）のテトラヒドロフラン（40 ml）溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ にてリチウム ジイソプロピルアミド（1.5 M/シクロヘキサン溶液）（3.2 ml）を加え、10分撹拌した後に5-メチル-1-トリチル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル（940 mg）のテトラヒドロフラン（25 ml）溶液を加えた。さらに同温度にて5分間撹拌した後に、室温にて30分撹拌した。得られた反応液に、5%硫酸水素カリウム水溶液を加え  $\text{pH}=2$  とし、酢酸エチルで抽

出した後、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル（10 ml）に溶かし、4時間放置した後、析出した固体を濾取し、表題化合物（120 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.18 (s, 1H $\times$ 0.8), 13.55 (bs, 1H), 7.71–7.85 (m, 1H), 7.51–7.65 (m, 3H), 7.20–7.43 (m, 11H), 6.95–7.04 (m, 6H), 5.63 (s, 1H $\times$ 0.8), 5.01 (s, 2H $\times$ 0.8), 4.88 (s, 2H $\times$ 0.2), 3.83 (s, 2H $\times$ 0.2), 1.66 (s, 3H $\times$ 0.2), 1.59 (s, 3H $\times$ 0.8).

#### 10 工程5

N-（4-カルボキシ-3-クロロフェニル）-N-（3,4-ジクロロベンジル）-3-（5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル）-3-オキソプロピオン酸アミドの製造

工程4で得られたN-（4-カルボキシ-3-クロロフェニル）-N-（3,4-ジクロロベンジル）-3-（5-メチル-1-トリチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル）-3-オキソプロピオン酸アミド（100 mg）の1,4-ジオキサン（3 ml）溶液に、4N塩化水素 1,4-ジオキサン溶液（3 ml）を加えて、室温にて1時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチル（3 ml）を加え、室温にて2時間攪拌した。析出した固体を濾取し、60℃加熱下、一晚減圧乾燥させ、表題化合物（37 mg）を得た。化学構造式を表5に示す。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.27 (s, 1H $\times$ 0.4), 14.20 (s, 1H $\times$ 0.6), 13.99 (s, 1H $\times$ 0.6), 13.53 (bs, 1H), 7.83 (d, 1H $\times$ 0.6,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.76 (d, 1H $\times$ 0.4,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.68 (d, 1H $\times$ 0.6,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 7.54–7.61 (m, 2H+1H $\times$ 0.4), 7.27–7.36 (m, 2H), 5.69 (s, 1H $\times$ 0.6), 5.03 (s, 2H $\times$ 0.6), 4.93 (s, 2H $\times$ 0.4), 3.94 (s, 2H $\times$ 0.4), 2.40 (s, 3H $\times$ 0.4), 2.31 (s, 3H $\times$ 0.6).

## 実施例 5-13

N-(3-クロロ-4-ジメチルカルバモイルフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(5-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-3-オキソプロピオン酸アミドの製造

- 5 実施例 5-12 の工程 4 で得られた N-(4-カルボキシ-3-クロロフェニル)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-(5-メチル-1-トリチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-3-オキソプロピオン酸アミド (50 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶かし、これに 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (16 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (13 mg)、ジメチルアミン (0.07 ml) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した後に、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル (1 ml) に溶かし、4 N 塩化水素 酢酸エチル溶液 (1 ml) を加えて、室温にて 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) に付し、表題化合物 (15 mg) を得た。化学構造式を表 5 に示す。
- 10
- 15

- $^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.21 (s, 1H $\times$ 0.5), 7.38 (d, 1H, J=6.2 Hz), 7.02-7.34 (m, 5H), 5.76 (s, 1H $\times$ 0.5), 4.90 (bs, 2H), 3.98 (s, 2H $\times$ 0.5), 3.49 (s, 3H $\times$ 0.5), 3.47 (s, 3H $\times$ 0.5), 3.16 (s, 3H $\times$ 0.5), 3.13 (s, 3H $\times$ 0.5), 2.46 (s, 3H $\times$ 0.5), 2.40 (s, 3H $\times$ 0.5).
- 20

## 実施例 5-14~5-420

- 実施例 5-1~5-13 と同様もしくは類似の方法及び常法により実施例 5-14~5-420 を得た。化学構造式を表 5 に示す。
- 25

## 試験例

次に、本発明化合物の HIV インテグラーゼ阻害活性の評価方法について説明する。

## (i) 組換え体インテグラーゼ遺伝子発現系の構築

HIVインテグラーゼ全長遺伝子 (J. Virol., 67, 425-437 (1993)) の185番目のフェニルアラニンをヒスチジンに置き換え、プラスミド pET21a (+) (ノバゲン製) の制限酵素Nde IとXho I部位に挿入し、インテグラーゼ発現ベクター pET21a-INHを構築した。

5 (ii) インテグラーゼ蛋白質の生産と精製

(i) で得られたプラスミド pET21a-INHで形質転換した大腸菌組換え体BL21 (DE3) を、アンピシリンを含む液体培地で、37℃、振盪培養し、対数増殖期になった時点で、イソプロピルーβ-D-チオガラクトピラノシド (isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside) の添加によりインテグラーゼ遺伝子の発現を促した。続けて3時間培養し、インテグラーゼ蛋白質の蓄積を促し、遠心分離により組換え体大腸菌をペレットとして集め、-80℃にて保存した。

この大腸菌を、1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液 (20mM HEPES (pH 7.5)、5mM DTT、10mM CHAPS、10%グリセロール) に懸濁、加圧・減圧処理を繰り返し破碎、4℃、40,000×g、60分の遠心分離により水溶性画分 (上清) を回収した。これを、塩化ナトリウムを含まないLysis緩衝液で10倍希釈した後、SP-Sepharose (ファルマシア製) と混合、4℃にて30分攪拌し、インテグラーゼ蛋白質をレジンに吸着させた。レジンを、100mM塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液で洗浄後、1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液でインテグラーゼ蛋白質を溶出した。

溶出したインテグラーゼ蛋白質溶液をSuperdex75 (ファルマシア製) カラムに供し、ゲル濾過を行った。1M塩化ナトリウムを含むLysis緩衝液で蛋白質を溶出させた。

25 得られたインテグラーゼ蛋白質の画分を集め、-80℃にて保存した。

(iii) DNA溶液の調製

グライナーにて合成された以下に示すDNAをTE緩衝液 (10mM Tris-塩酸 (pH 8.0), 1mM EDTA) に溶解、ドナーDNA、ターゲットDNA、それぞれの相補鎖 (+と-鎖) を1μMとなるよう混合、95℃で5

分、80℃で10分、70℃で10分、60℃で10分、50℃で10分、40℃で10分加温した後、25℃で保温することにより二本鎖DNAとし、これを用いた。

ドナーDNA（－鎖は5'末端にビオチン付加）

5 Donor+鎖：5'－Biotin－ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CA－3'（配列番号1）

Donor－鎖：5'－ACT GCT AGA GAT TTT CCA CAC TGA CTA AAA G－3'（配列番号2）

ターゲットDNA（＋、－鎖共に3'末端にジゴキシゲニン付加）

10 Target+鎖：5'－TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT－Dig－3'（配列番号3）

Target－鎖：5'－AGT GAA TTA GCC CTT GGT CA－Dig－3'（配列番号4）

（iv）酵素（HIVインテグラーゼ）阻害活性の測定

15 ドナーDNAをTE緩衝液で10nMとなるように希釈し、50μlを、ストレプトアビジンをコートしたマイクロタイタープレート（ロシュ製）の各ウェルに加え、37℃で60分吸着させた。次いで、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液（ダルベッコPBS、三光純薬製）及びリン酸緩衝液で洗浄した後、下記組成の反応液（70μl）、反応液で希釈した被験物質（10μl）及び100  
20 μg/mlインテグラーゼ蛋白質（10μl）を各ウェルに加え、37℃で60分間反応させた。

次いで、50nMターゲットDNA（10μl）を加え、37℃、10分間反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄し、反応を停止させた。

25 次いで、100mU/mlパーオキシダーゼ標識抗ジゴキシゲニン抗体溶液（ロシュ製、100μl）を加え、37℃で60分反応させた後、0.1%ツイーン20を含むリン酸緩衝液で洗浄した。

次いで、パーオキシダーゼ呈色溶液（バイオラッド、100μl）を加え、室温で4分間反応させた後、1N硫酸（100μl）を加え発色を停止させた後、

450 nmにおける吸光度を測定した。

本発明化合物のHIVインテグラーゼ阻害活性（IC<sub>50</sub>）は、以下に示す計算式から求めた阻害率より算出した。結果を表6に示す。

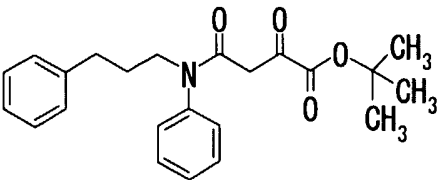
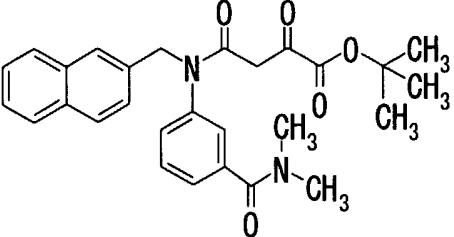
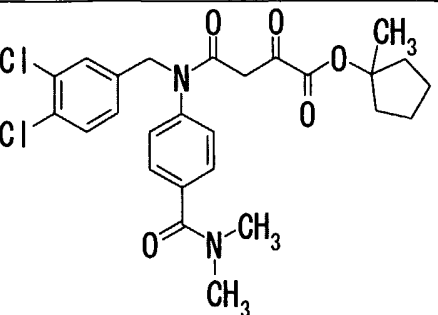
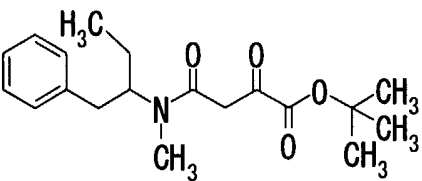
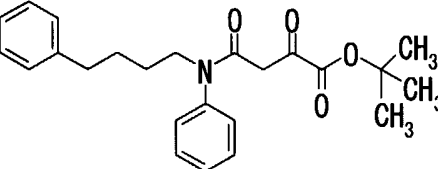
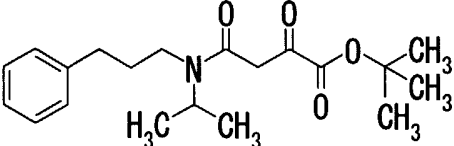
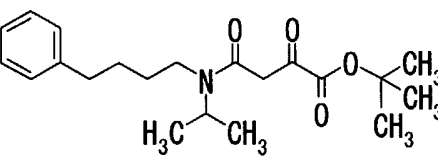
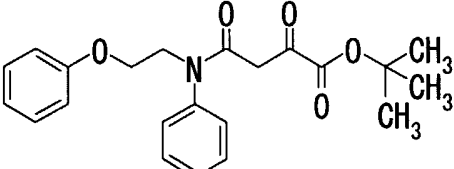
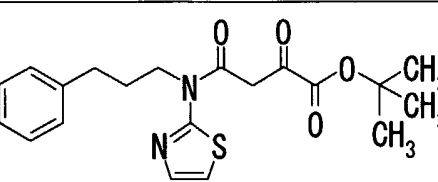
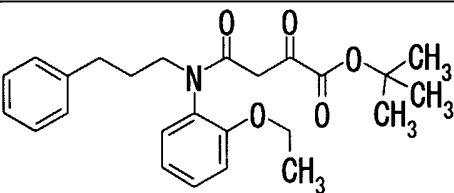
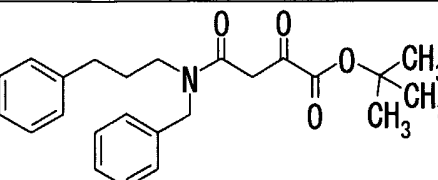
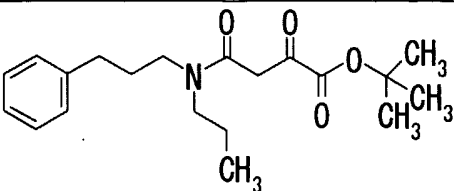
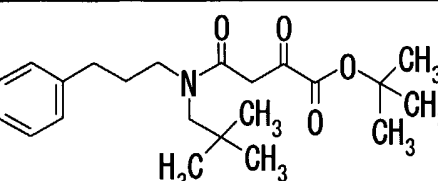
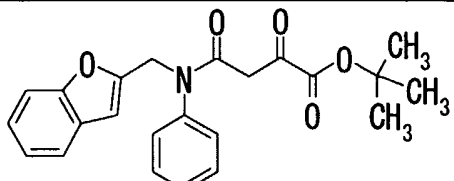
$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - (\text{Object} - \text{Blank}) / (\text{Control} - \text{Blank})] \times 100$$

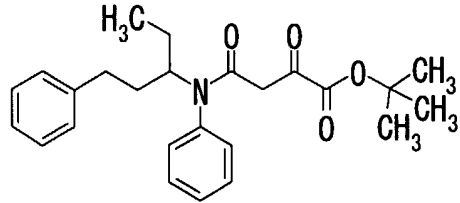
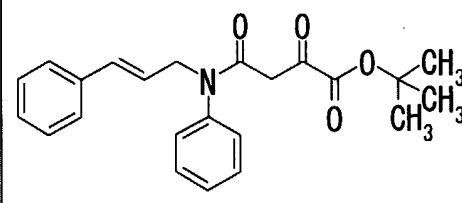
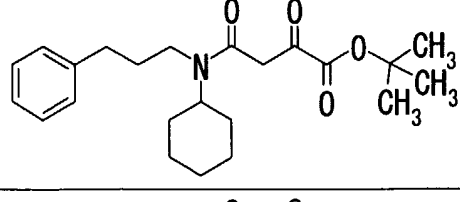
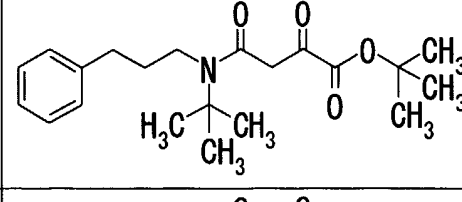
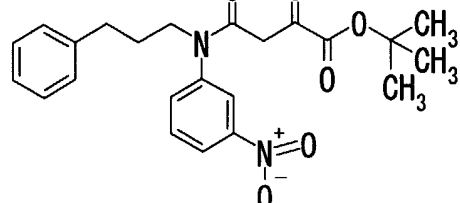
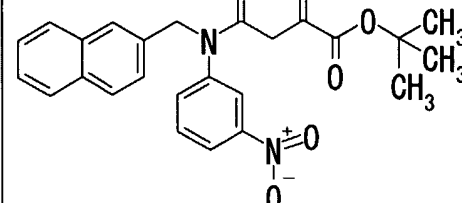
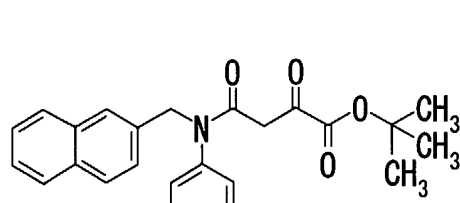
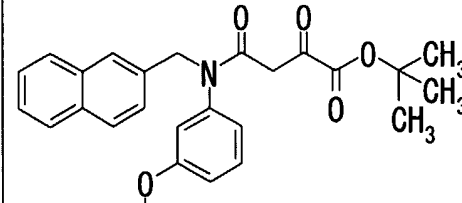
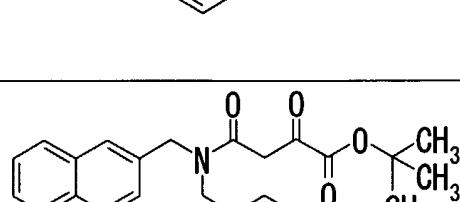
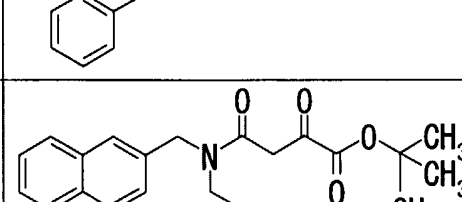
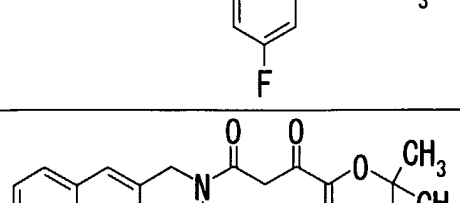
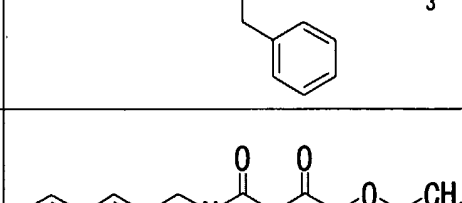
Object；被検化合物存在下ウェルの吸光度

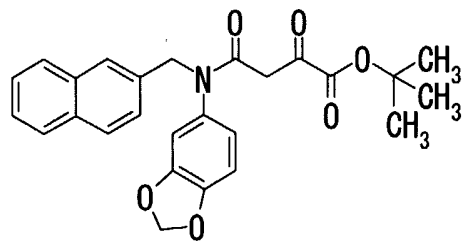
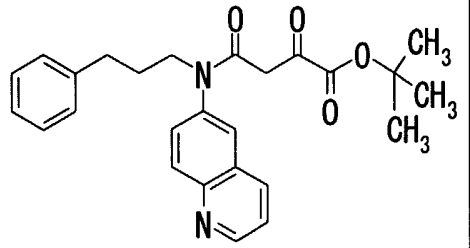
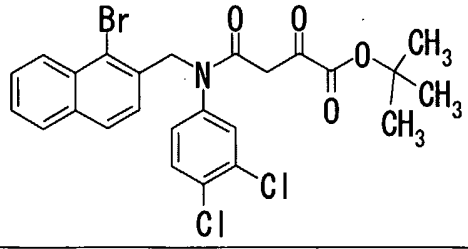
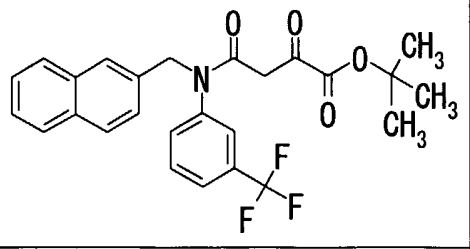
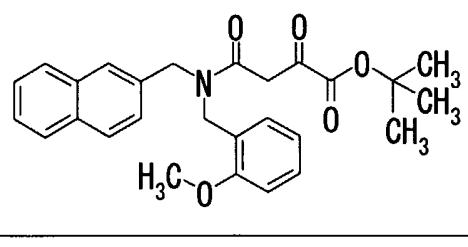
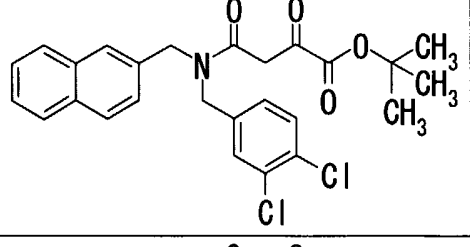
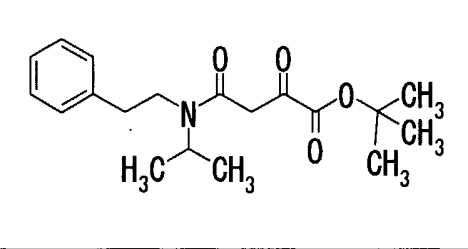
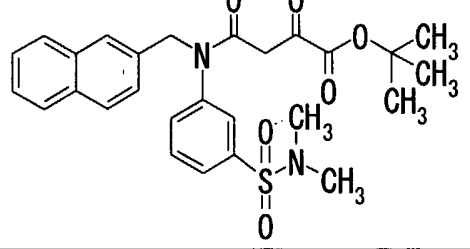
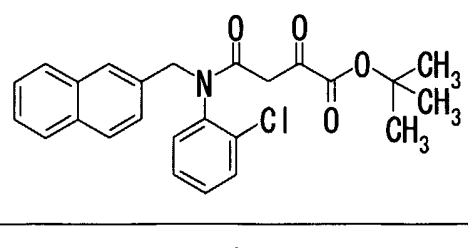
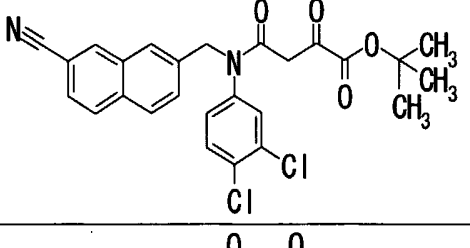
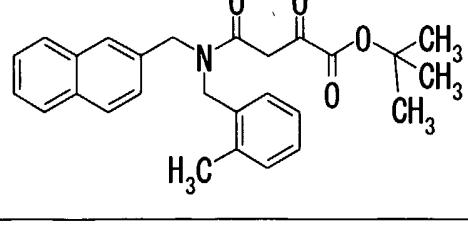
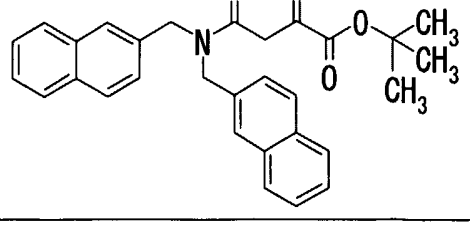
Control；被検化合物非存在下ウェルの吸光度

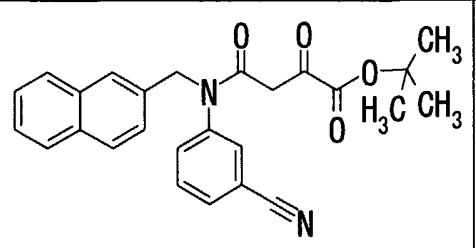
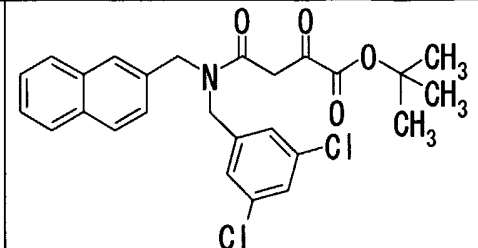
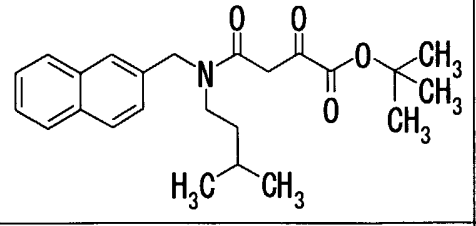
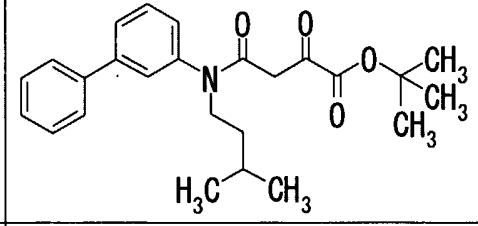
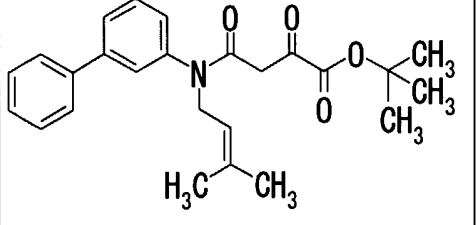
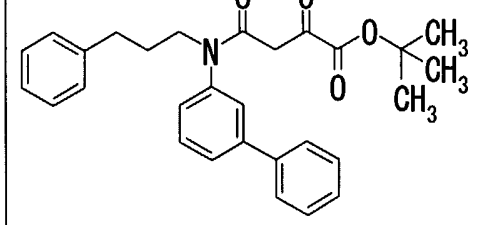
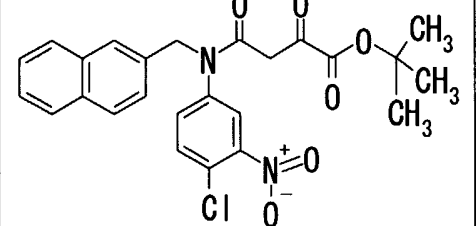
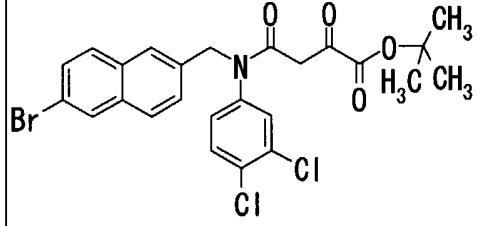
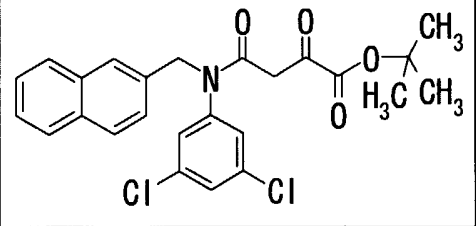
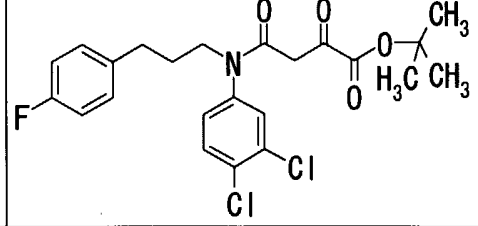
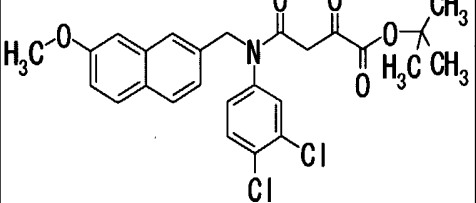
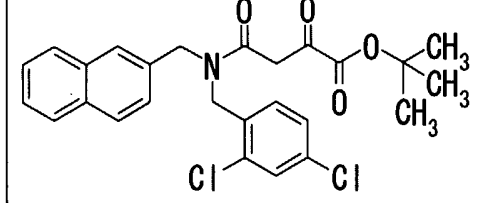
Blank；被検化合物非存在下、インテグラーゼ蛋白質非存在下ウェルの吸光度

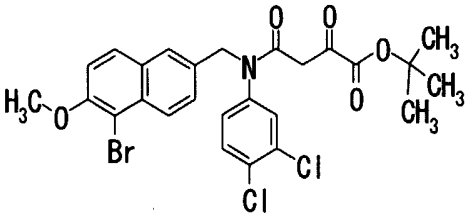
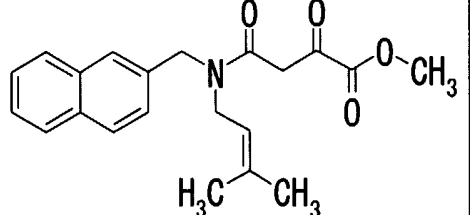
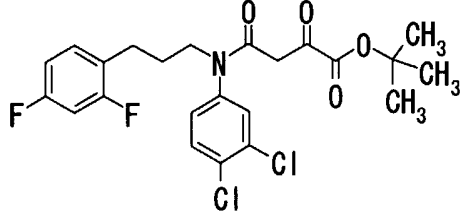
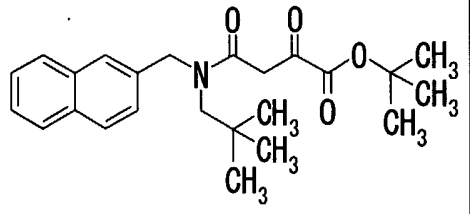
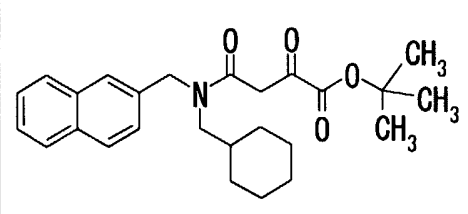
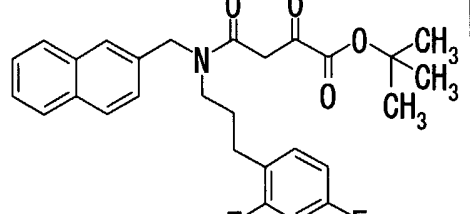
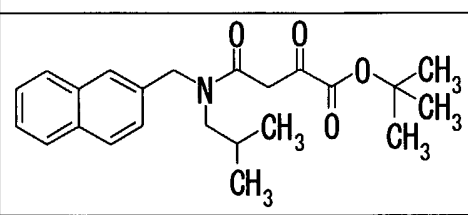
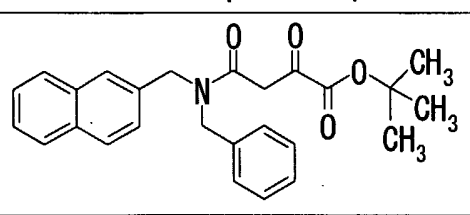
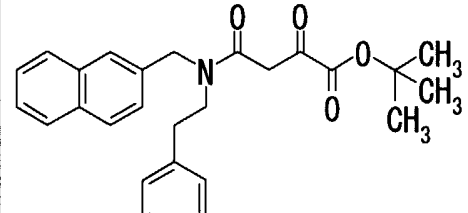
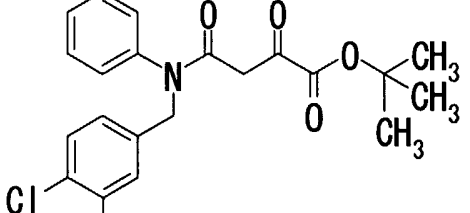
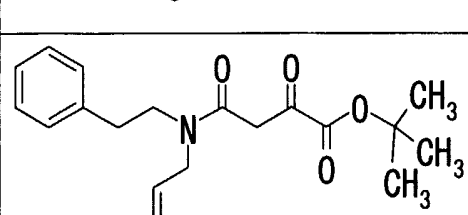
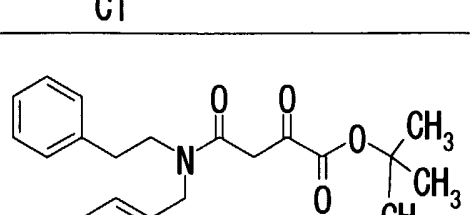
表 1

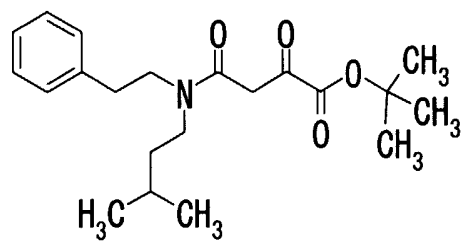
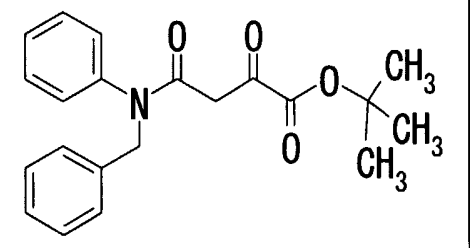
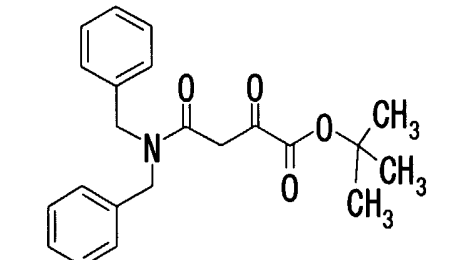
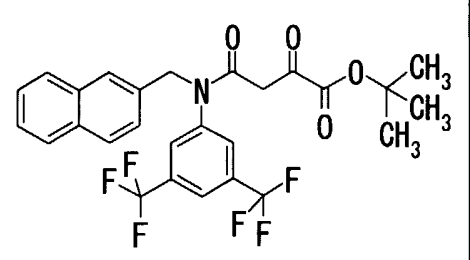
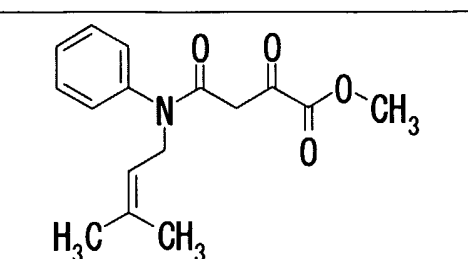
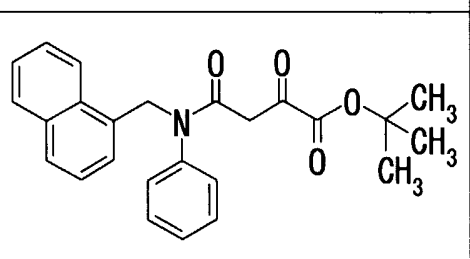
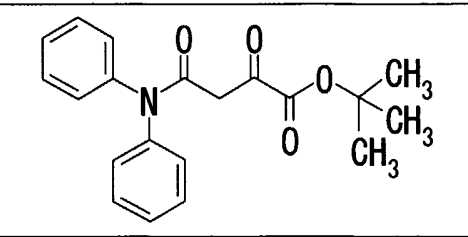
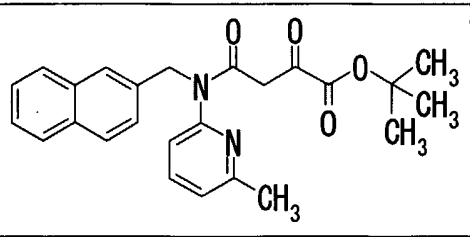
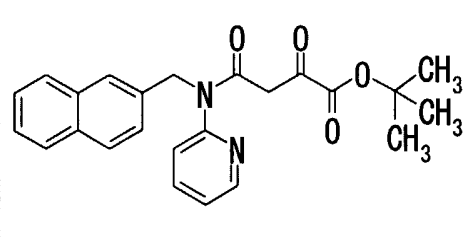
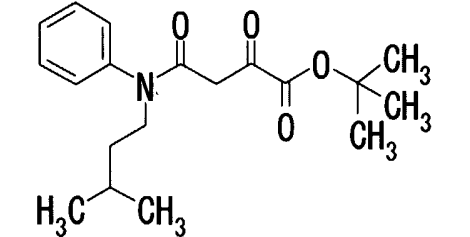
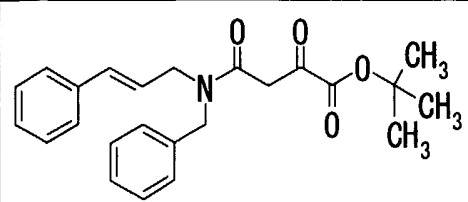
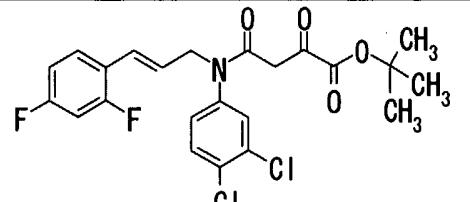
| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-1       |    | 1-2       |    |
| 1-3       |    | 1-4       |    |
| 1-5       |   | 1-6       |   |
| 1-7       |  | 1-8       |  |
| 1-9       |  | 1-10      |  |
| 1-11      |  | 1-12      |  |
| 1-13      |  | 1-14      |  |

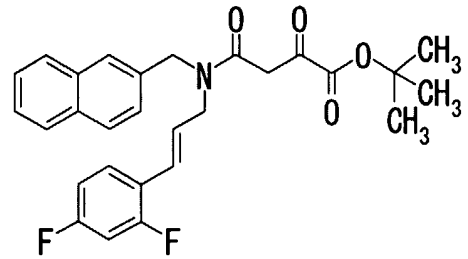
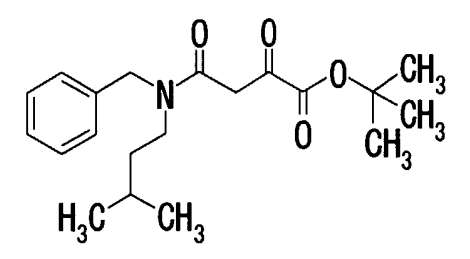
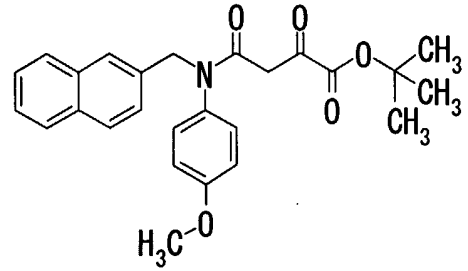
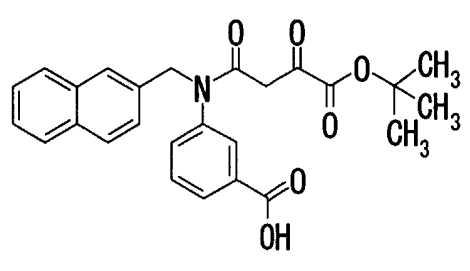
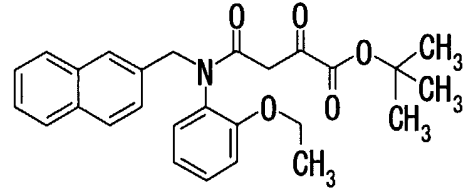
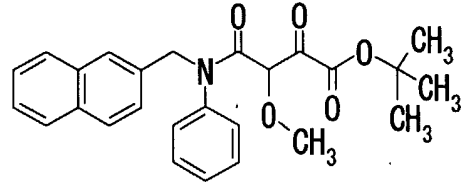
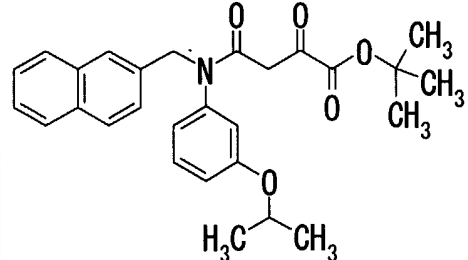
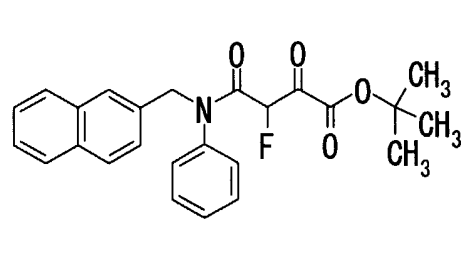
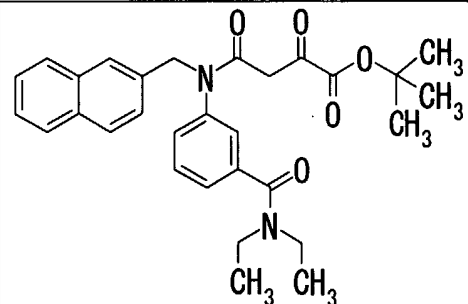
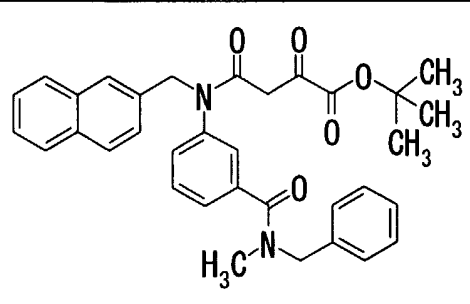
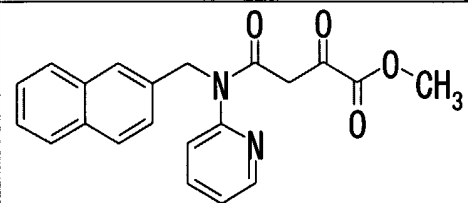
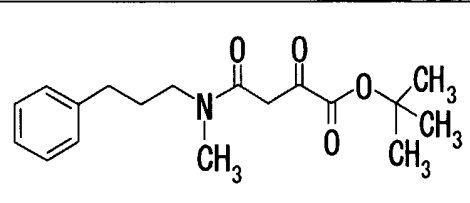
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-15 |    | 1-16 |    |
| 1-17 |    | 1-18 |    |
| 1-19 |    | 1-20 |    |
| 1-21 |   | 1-22 |   |
| 1-23 |  | 1-24 |  |
| 1-25 |  | 1-26 |  |

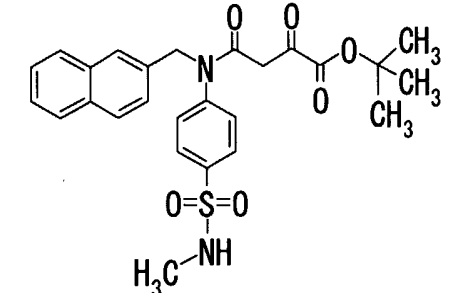
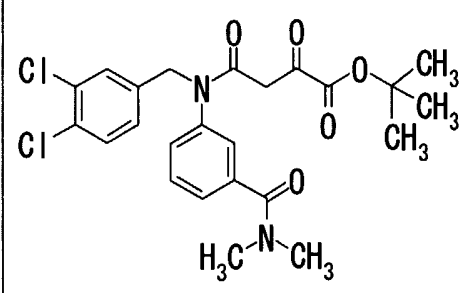
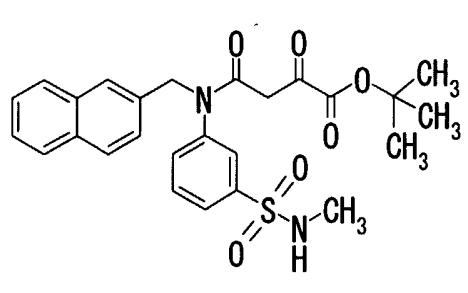
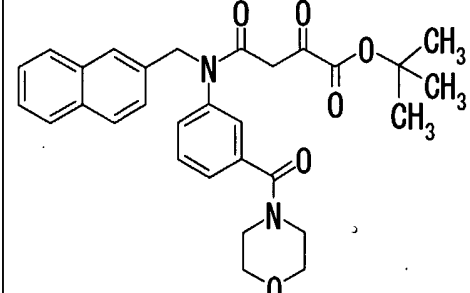
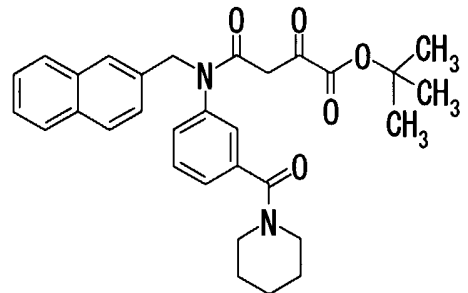
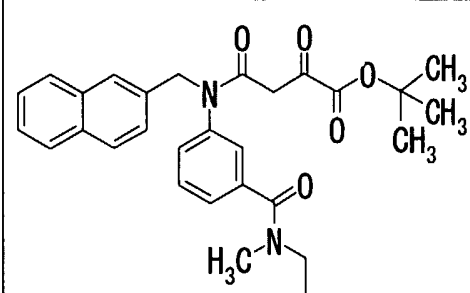
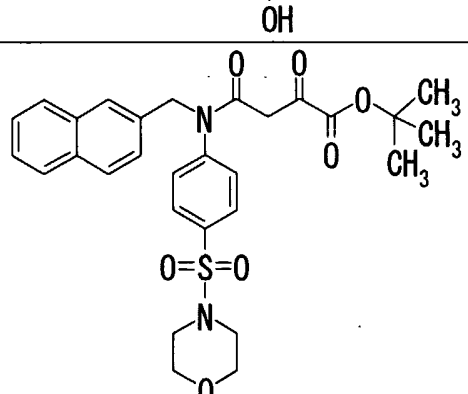
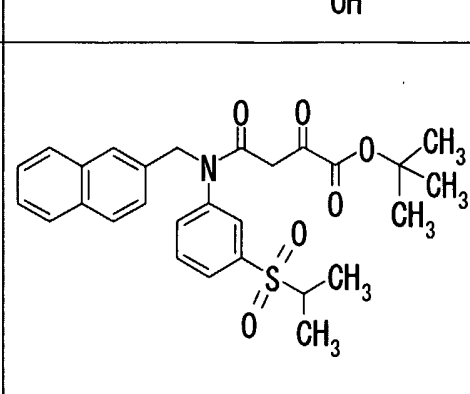
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-27 |    | 1-28 |    |
| 1-29 |    | 1-30 |    |
| 1-31 |   | 1-32 |   |
| 1-33 |  | 1-34 |  |
| 1-35 |  | 1-36 |  |
| 1-37 |  | 1-38 |  |

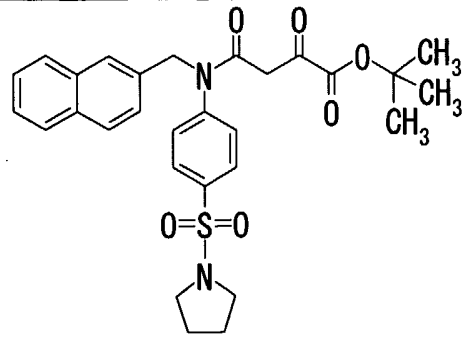
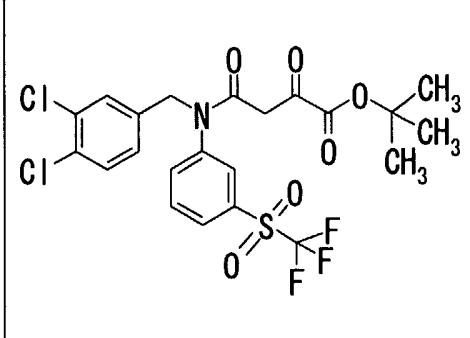
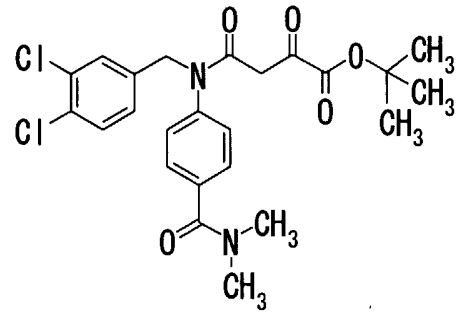
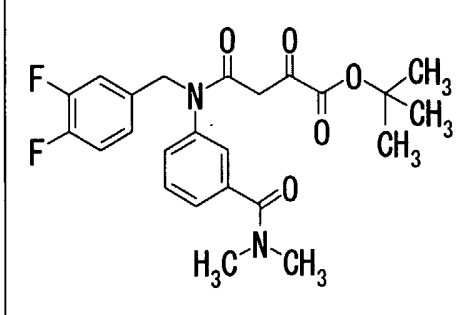
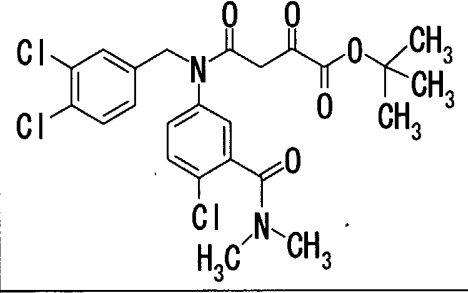
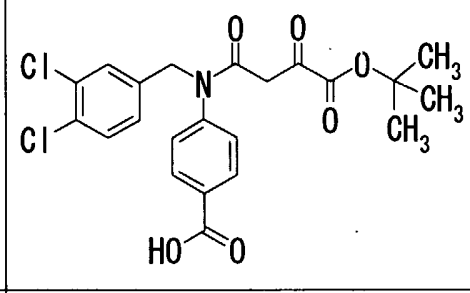
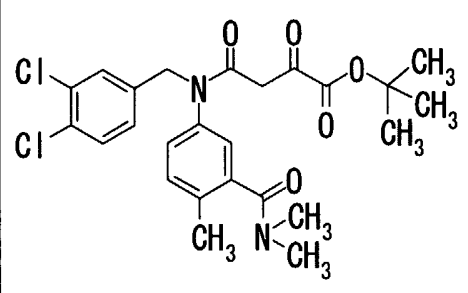
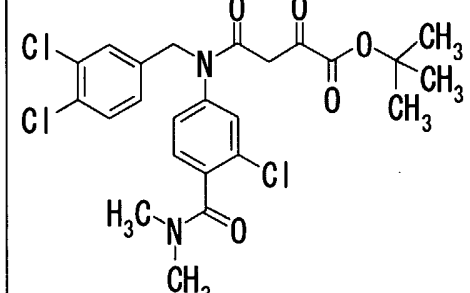
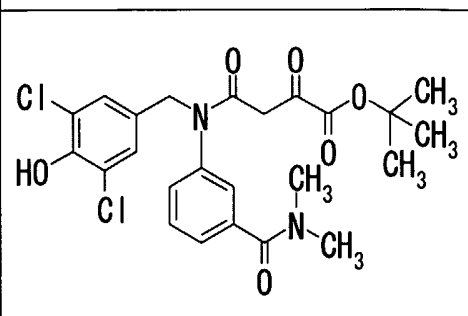
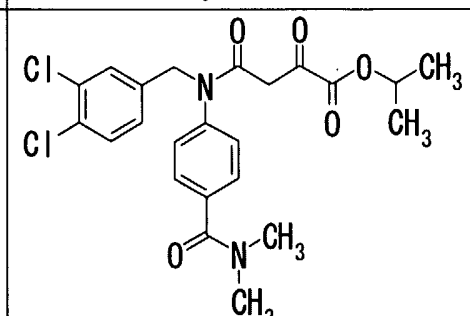
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-39 |    | 1-40 |    |
| 1-41 |    | 1-42 |    |
| 1-43 |   | 1-44 |   |
| 1-45 |  | 1-46 |  |
| 1-47 |  | 1-48 |  |
| 1-49 |  | 1-50 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-51 |    | 1-52 |    |
| 1-53 |    | 1-54 |    |
| 1-55 |    | 1-56 |    |
| 1-57 |   | 1-58 |   |
| 1-59 |  | 1-60 |  |
| 1-61 |  | 1-62 |  |

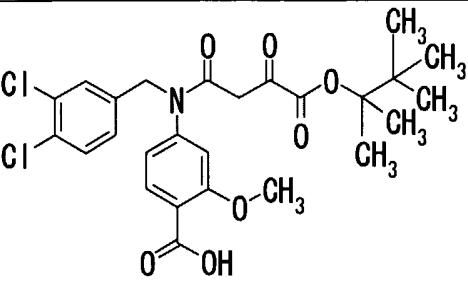
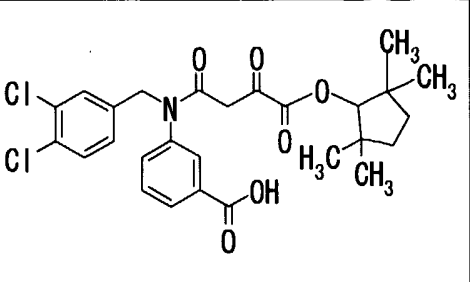
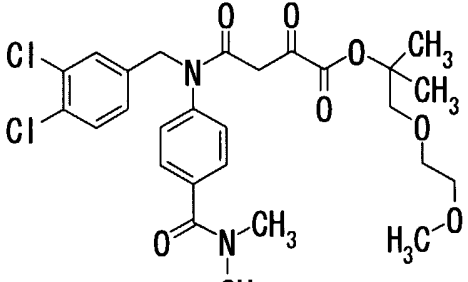
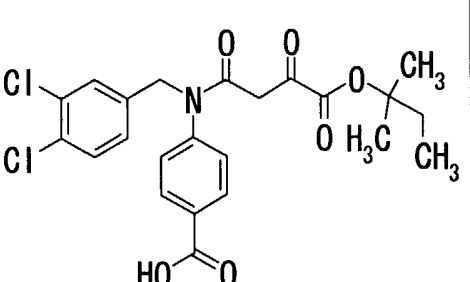
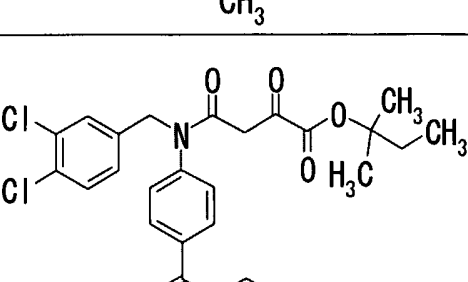
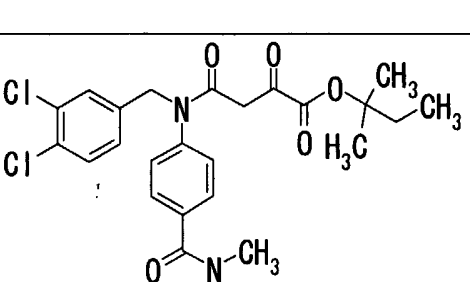
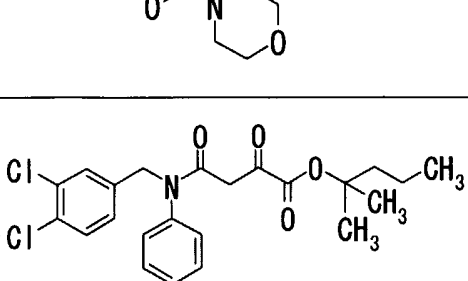
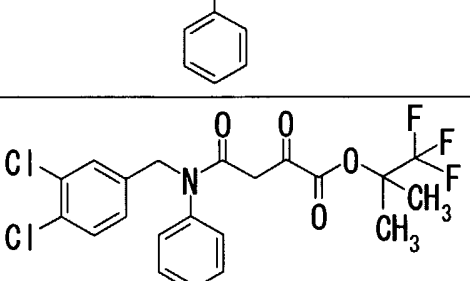
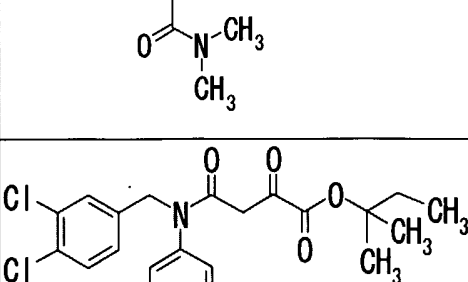
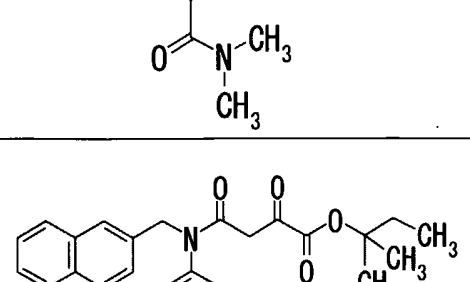
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-63 |    | 1-64 |    |
| 1-65 |    | 1-66 |    |
| 1-67 |   | 1-68 |   |
| 1-69 |  | 1-70 |  |
| 1-71 |  | 1-72 |  |
| 1-73 |  | 1-74 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-75 |    | 1-76 |    |
| 1-77 |    | 1-78 |    |
| 1-79 |   | 1-80 |   |
| 1-81 |  | 1-82 |  |
| 1-83 |  | 1-84 |  |
| 1-85 |  | 1-86 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-87 |    | 1-88 |    |
| 1-89 |    | 1-90 |    |
| 1-91 |   | 1-92 |   |
| 1-93 |  | 1-94 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-95  |    | 1-96  |    |
| 1-97  |    | 1-98  |    |
| 1-99  |   | 1-100 |   |
| 1-101 |  | 1-102 |  |
| 1-103 |  | 1-104 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 1-105 |  | 1-106 |  |
| 1-107 |  | 1-108 |  |
| 1-109 |  | 1-110 |  |
| 1-111 |  | 1-112 |  |
| 1-113 |  | 1-114 |  |

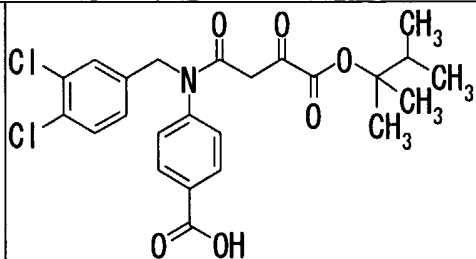
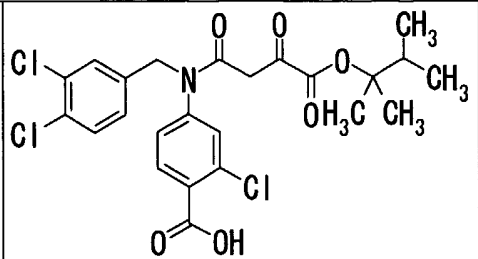
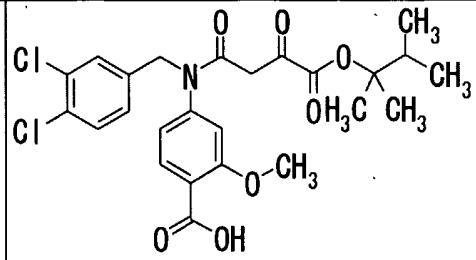
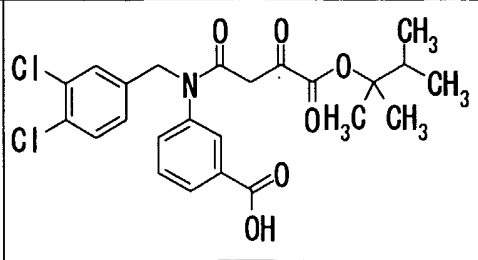
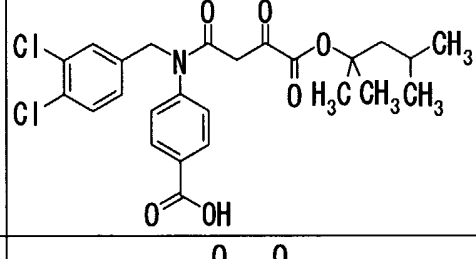
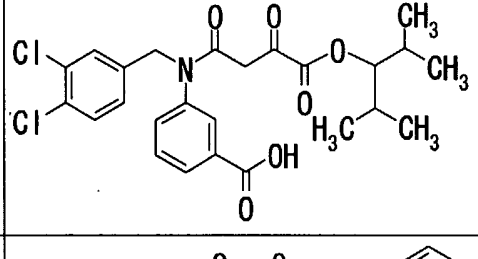
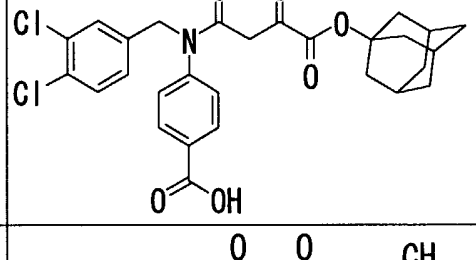
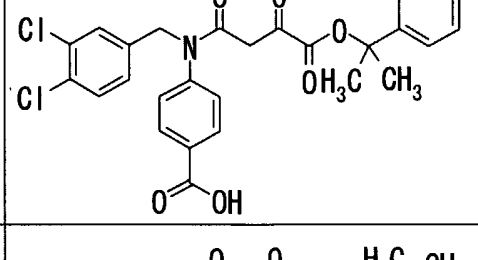
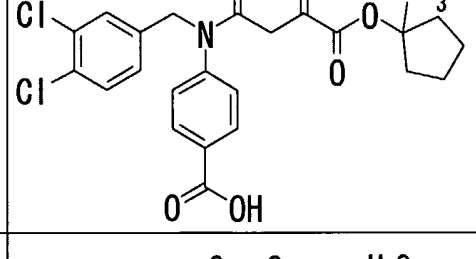
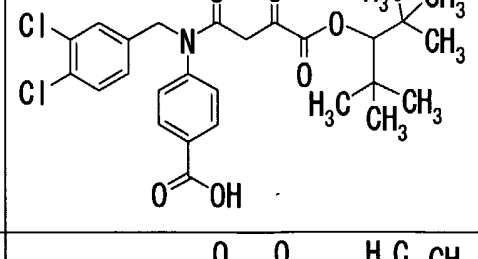
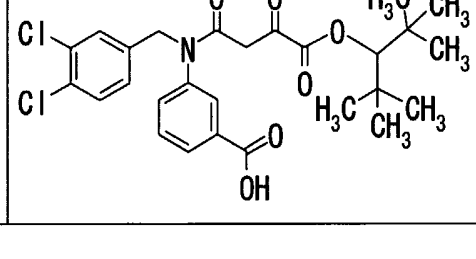
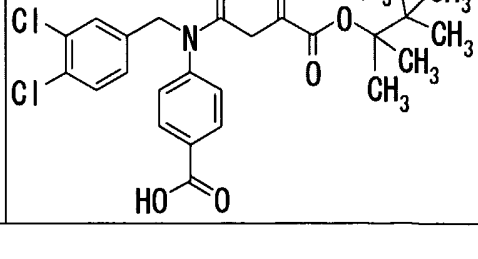
|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-115 |    | 1-116 |    |
| 1-117 |    | 1-118 |    |
| 1-119 |   | 1-120 |   |
| 1-121 |  | 1-122 |  |
| 1-123 |  | 1-124 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 1-125 |  | 1-126 |  |
| 1-127 |  | 1-128 |  |
| 1-129 |  | 1-130 |  |
| 1-131 |  | 1-132 |  |
| 1-133 |  | 1-134 |  |
| 1-135 |  | 1-136 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 1-137 |  | 1-138 |  |
| 1-139 |  | 1-140 |  |
| 1-141 |  | 1-142 |  |
| 1-143 |  | 1-144 |  |
| 1-145 |  | 1-146 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 1-147 |  | 1-148 |  |
| 1-149 |  | 1-150 |  |
| 1-151 |  | 1-152 |  |
| 1-153 |  | 1-154 |  |
| 1-155 |  | 1-156 |  |

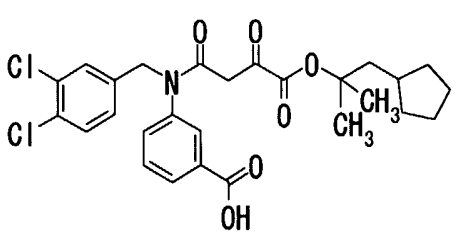
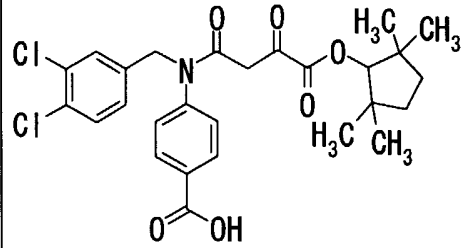
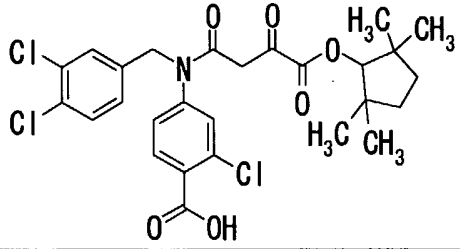
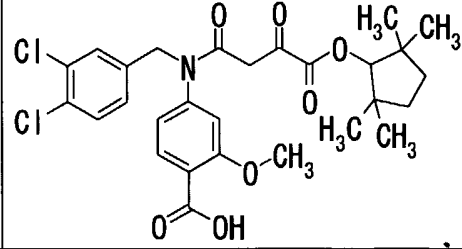
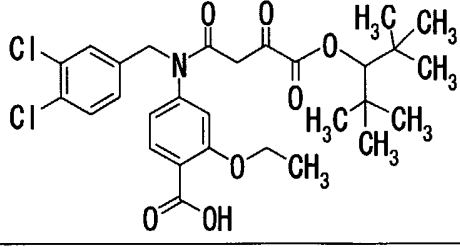
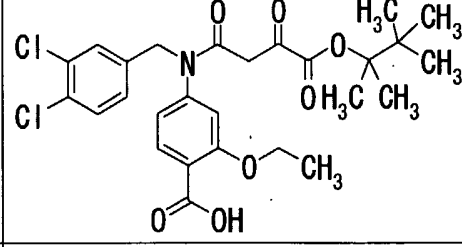
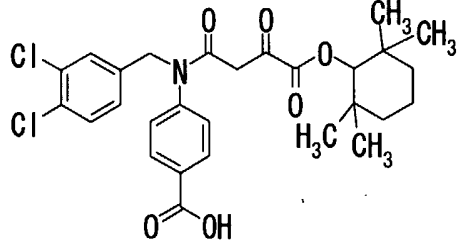
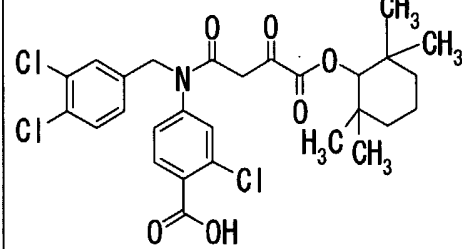
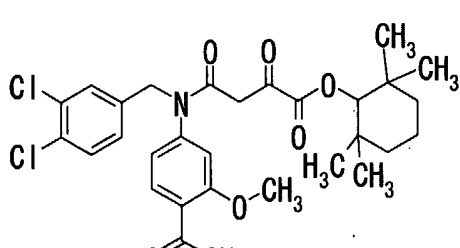
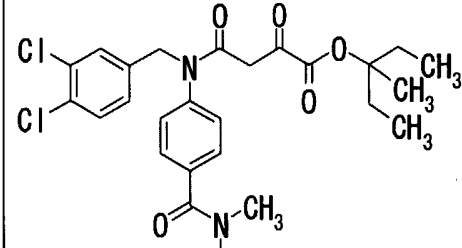
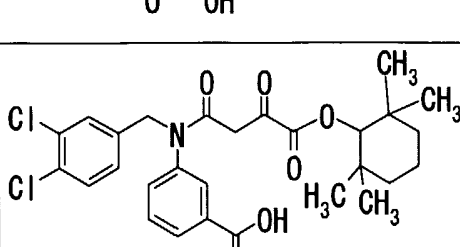
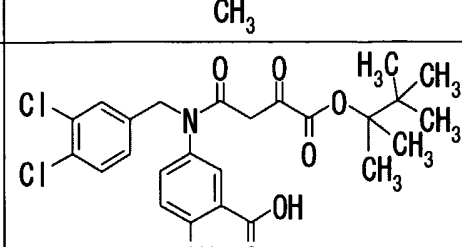
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 1-157 |  | 1-158 |  |
| 1-159 |  | 1-160 |  |
| 1-161 |  | 1-162 |  |
| 1-163 |  | 1-164 |  |
| 1-165 |  | 1-166 |  |

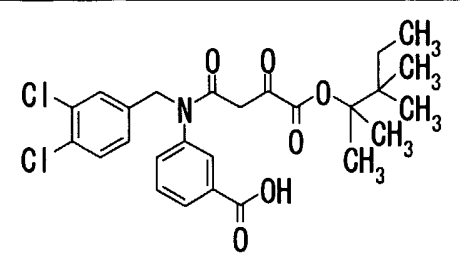
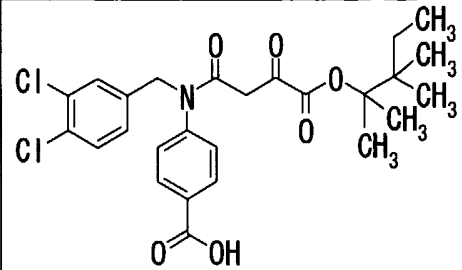
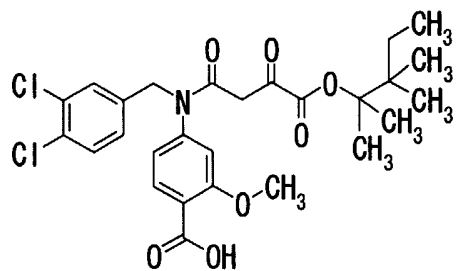
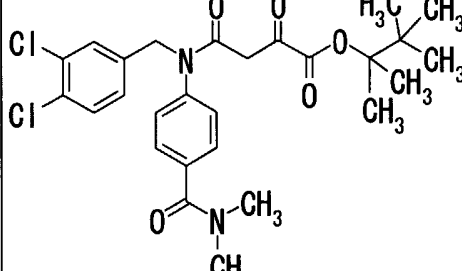
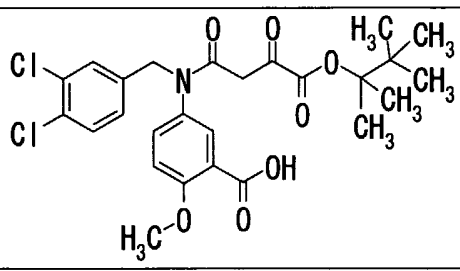
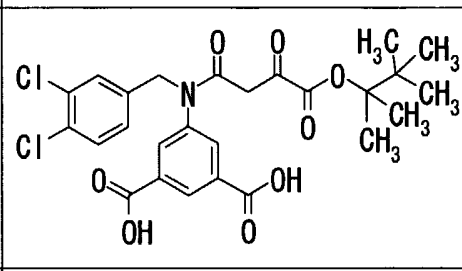
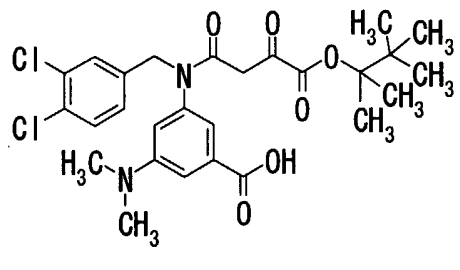
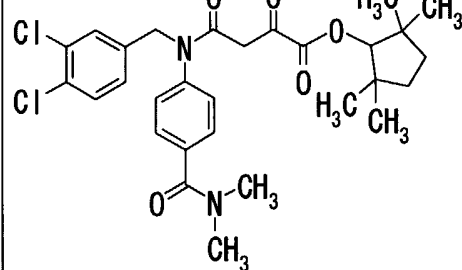
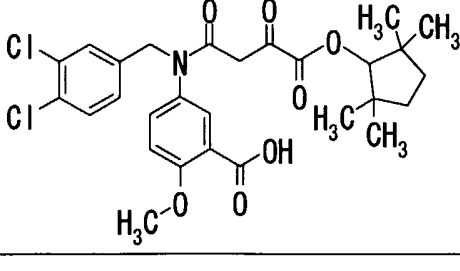
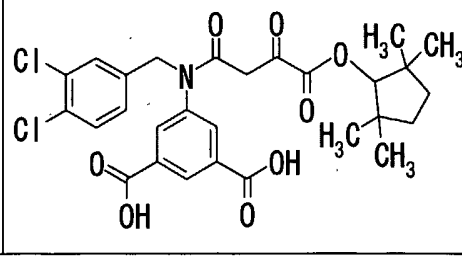
|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-167 |    | 1-168 |    |
| 1-169 |    | 1-170 |    |
| 1-171 |   | 1-172 |   |
| 1-173 |  | 1-174 |  |
| 1-175 |  | 1-176 |  |
| 1-177 |  | 1-178 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 1-179 |  | 1-180 |  |
| 1-181 |  | 1-182 |  |
| 1-183 |  | 1-184 |  |
| 1-185 |  | 1-186 |  |
| 1-187 |  | 1-188 |  |
| 1-189 |  | 1-190 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 1-191 |  | 1-192 |  |
| 1-193 |  | 1-194 |  |
| 1-195 |  | 1-196 |  |
| 1-197 |  | 1-198 |  |
| 1-199 |  | 1-200 |  |

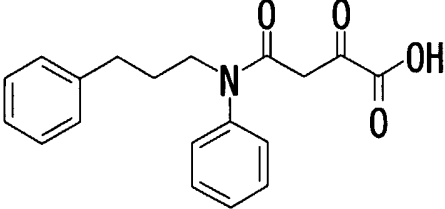
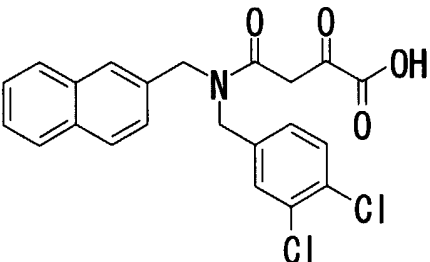
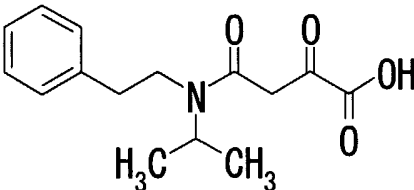
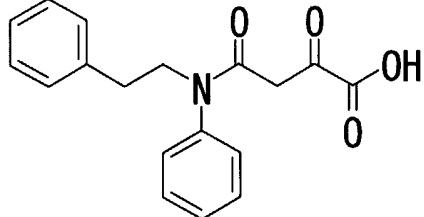
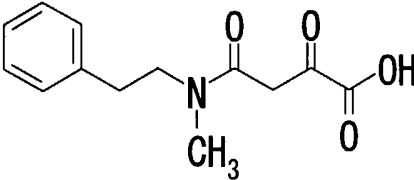
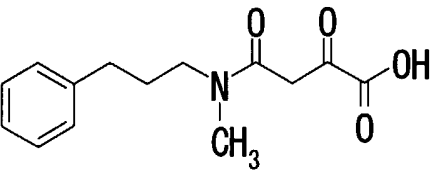
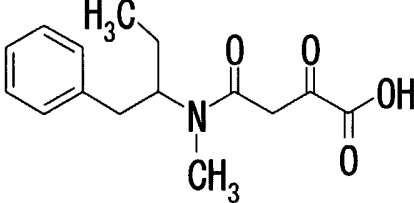
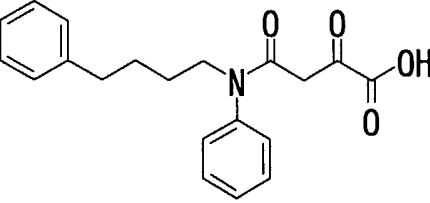
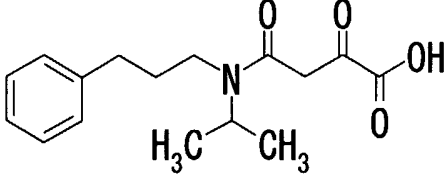
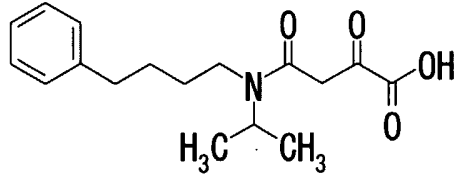
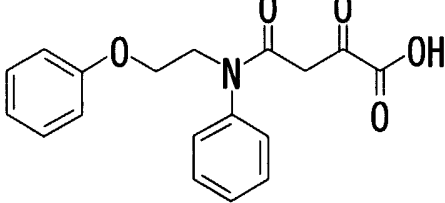
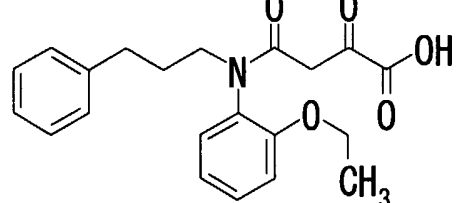
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 1-201 |  | 1-202 |  |
| 1-203 |  | 1-204 |  |
| 1-205 |  | 1-206 |  |
| 1-207 |  | 1-208 |  |
| 1-209 |  | 1-210 |  |
| 1-211 |  | 1-212 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-213 |    | 1-214 |    |
| 1-215 |    | 1-216 |    |
| 1-217 |   | 1-218 |   |
| 1-219 |  | 1-220 |  |
| 1-221 |  | 1-222 |  |
| 1-223 |  | 1-224 |  |

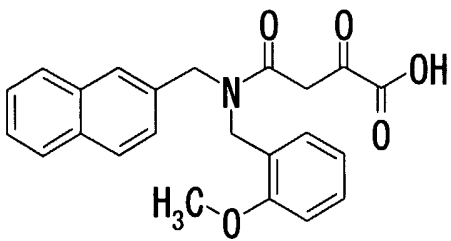
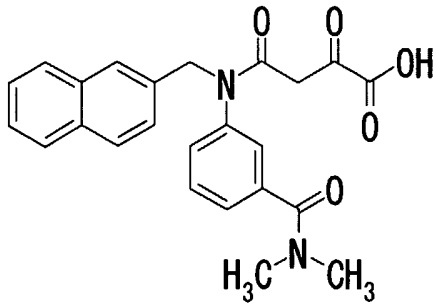
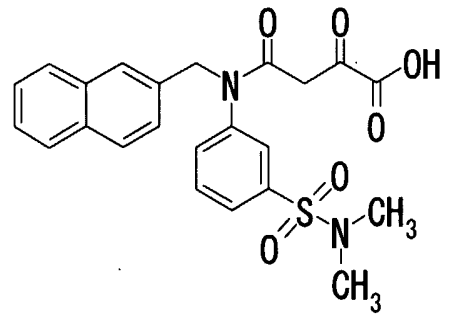
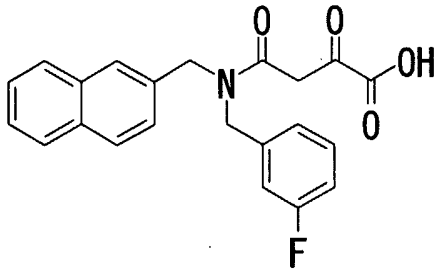
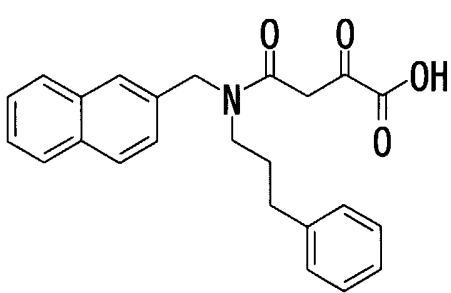
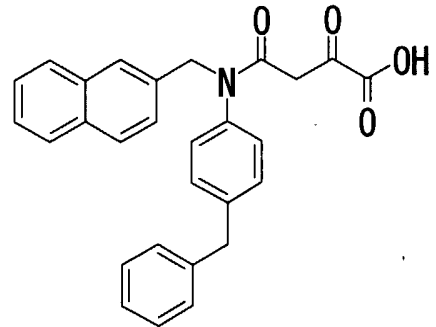
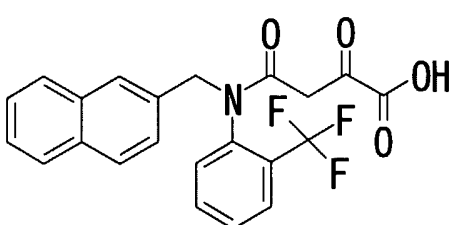
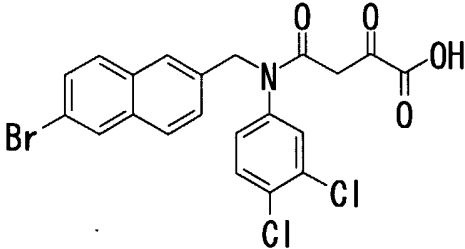
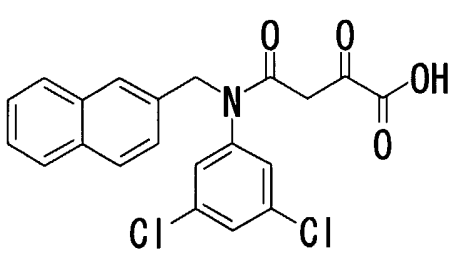
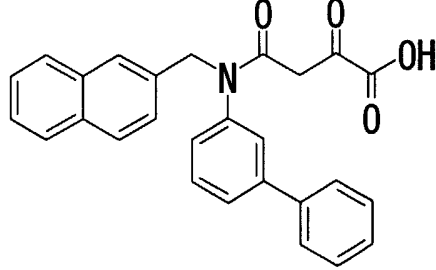
|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1-225 |    | 1-226 |    |
| 1-227 |    | 1-228 |    |
| 1-229 |   | 1-230 |   |
| 1-231 |  | 1-232 |  |
| 1-233 |  | 1-234 |  |

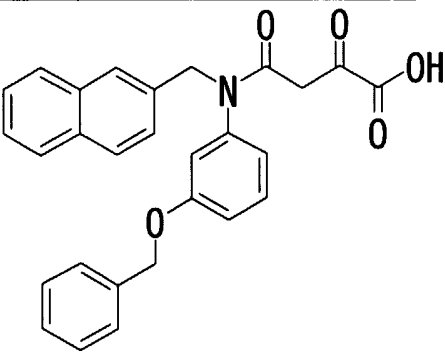
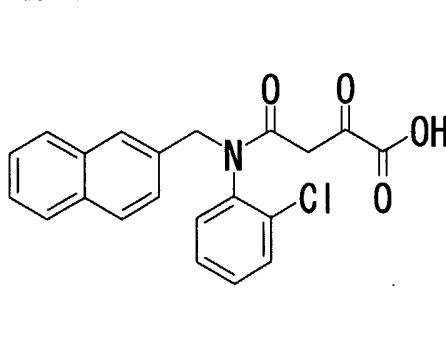
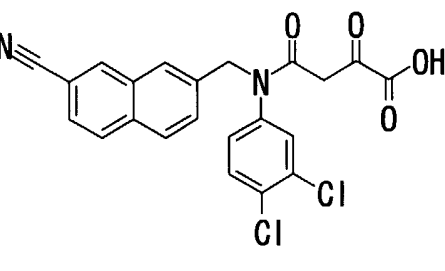
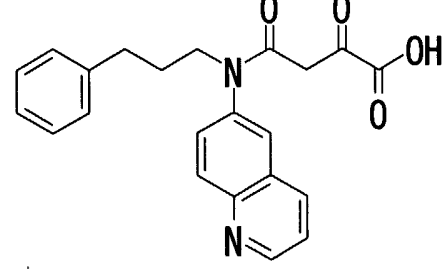
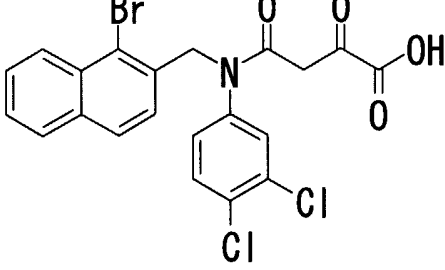
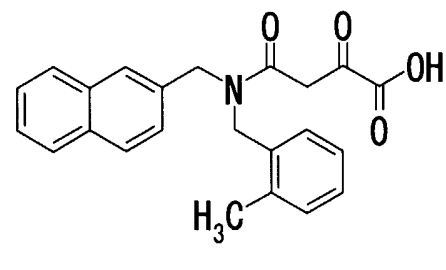
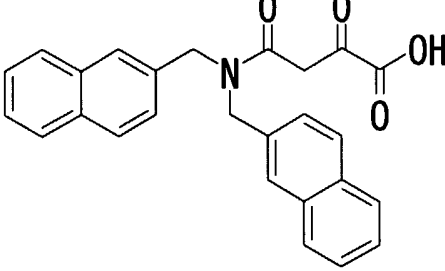
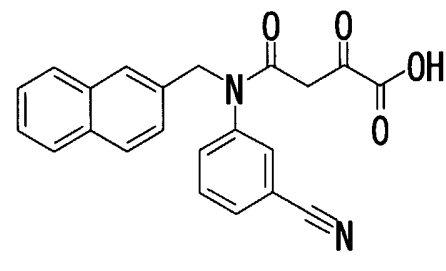
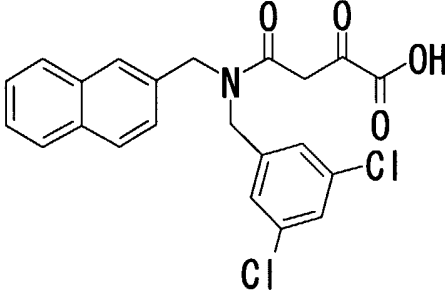
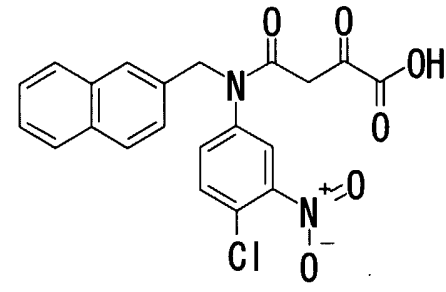
|       |                                                                               |       |                                                                               |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1-235 | <chem>CC1(C)CC(C1)OC(=O)CC(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)N(C)C</chem> | 1-236 | <chem>CC1(C)CC(C1)OC(=O)CC(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)N(C)C</chem> |
| 1-237 | <chem>CC1(C)CC(C1)OC(=O)CC(=O)N(C1=CC=C(C=C1)C(=O)O)C2=CC=C(C=C2)N(C)C</chem> |       |                                                                               |

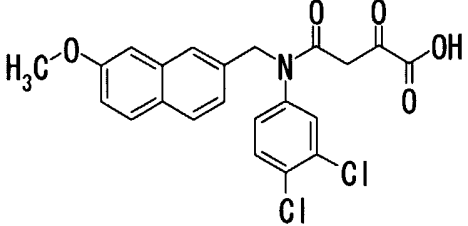
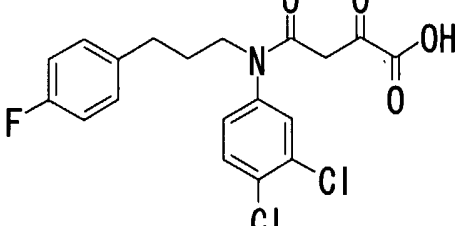
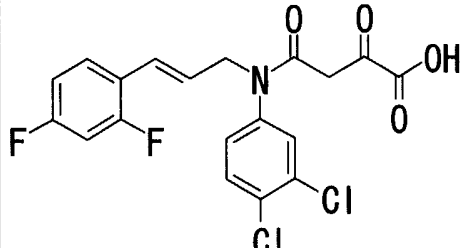
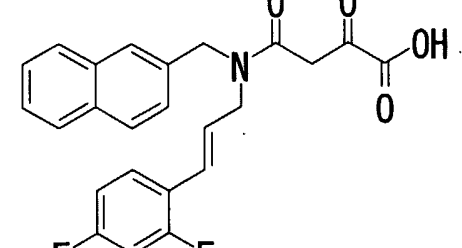
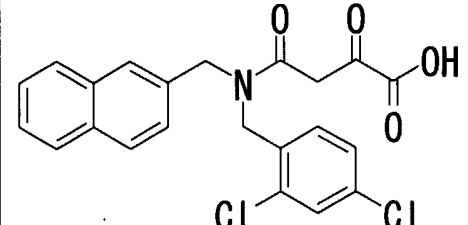
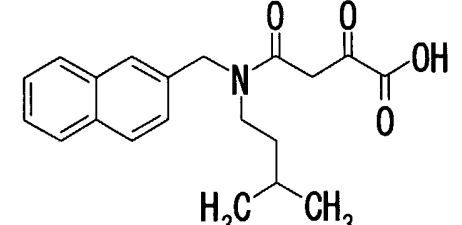
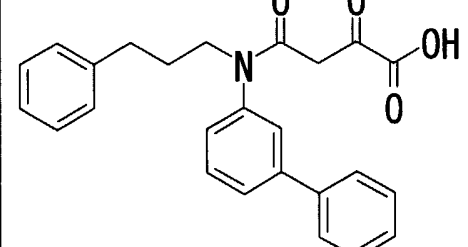
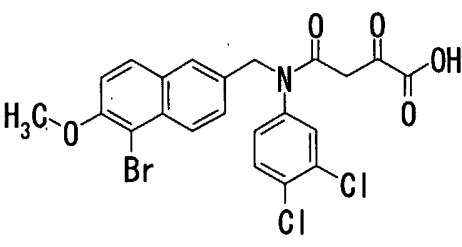
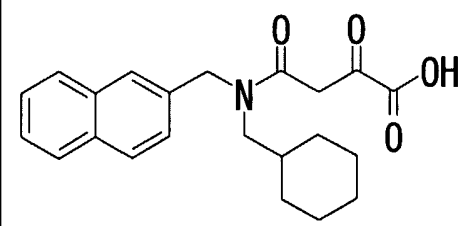
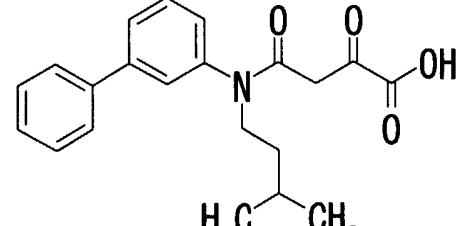
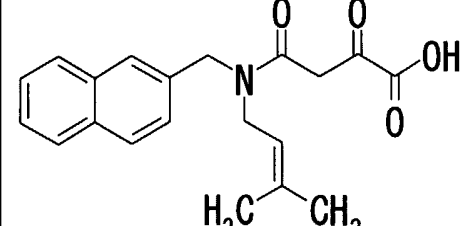
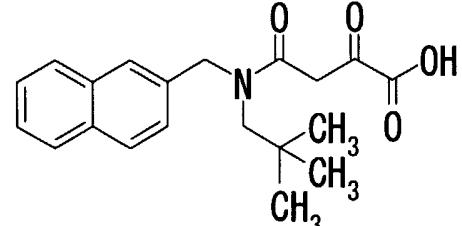
表 2

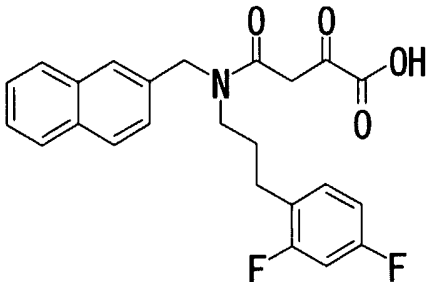
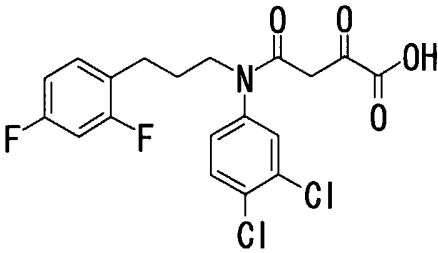
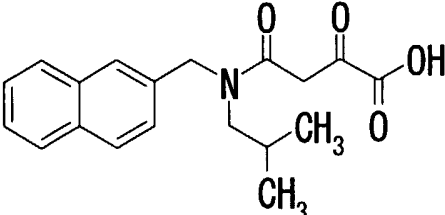
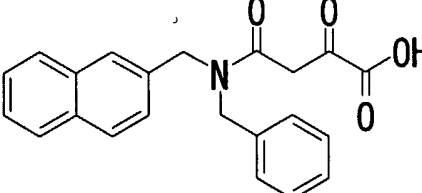
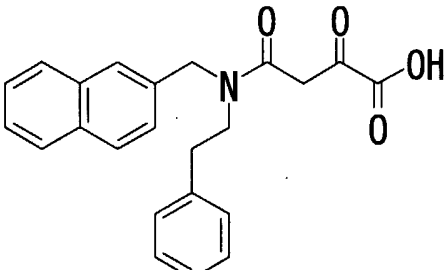
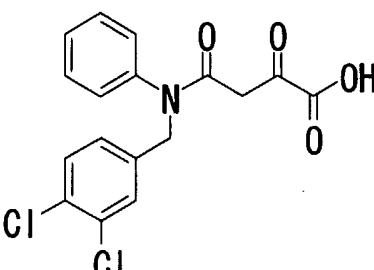
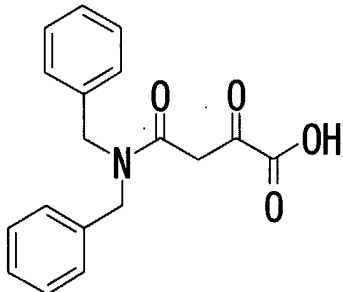
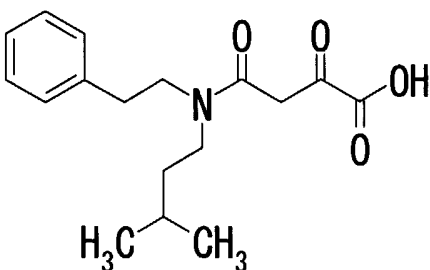
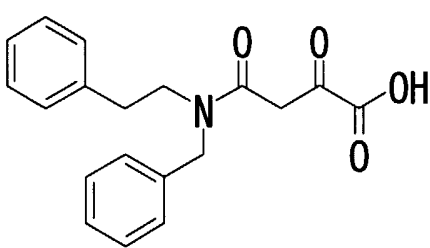
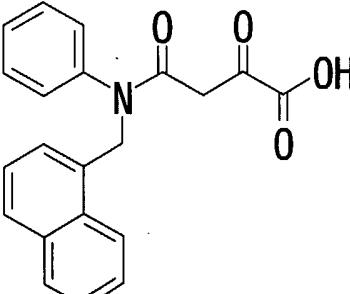
| 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                 | 実施例<br>番号 | 構造式                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-1       |    | 2-2       |    |
| 2-3       |    | 2-4       |    |
| 2-5       |   | 2-6       |   |
| 2-7       |  | 2-8       |  |
| 2-9       |  | 2-10      |  |
| 2-11      |  | 2-12      |  |

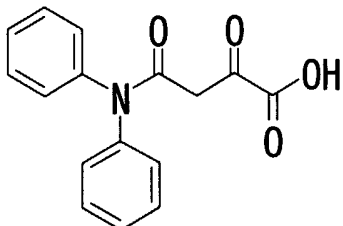
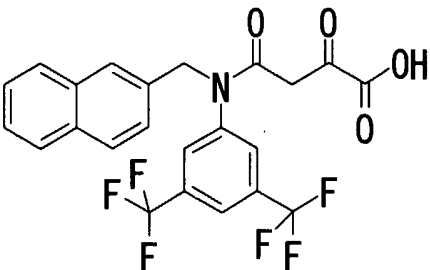
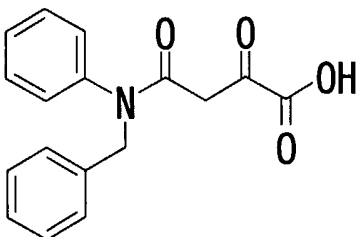
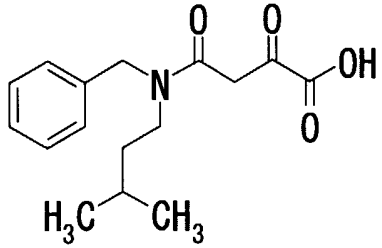
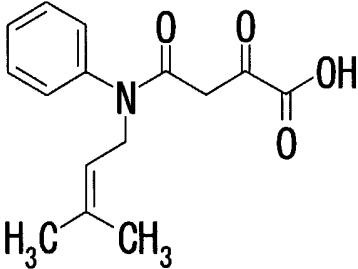
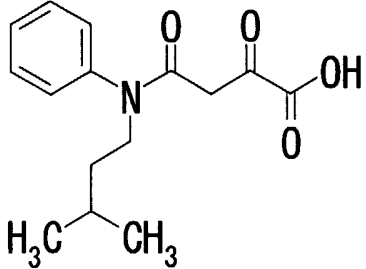
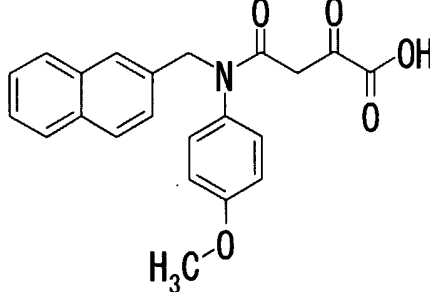
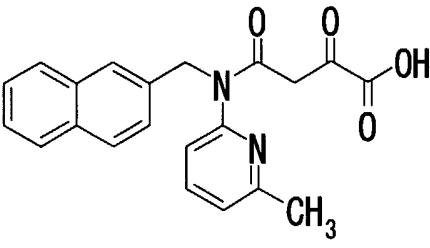
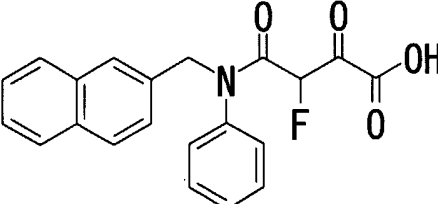
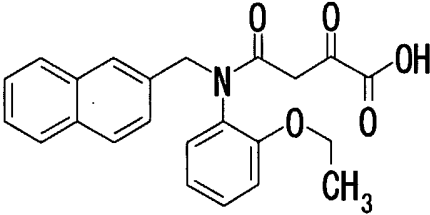
|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 2-13 |  | 2-14 |  |
| 2-15 |  | 2-16 |  |
| 2-17 |  | 2-18 |  |
| 2-19 |  | 2-20 |  |
| 2-21 |  | 2-22 |  |
| 2-23 |  | 2-24 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-25 |    | 2-26 |    |
| 2-27 |    | 2-28 |    |
| 2-29 |   | 2-30 |   |
| 2-31 |  | 2-32 |  |
| 2-33 |  | 2-34 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-35 |    | 2-36 |    |
| 2-37 |    | 2-38 |    |
| 2-39 |   | 2-40 |   |
| 2-41 |  | 2-42 |  |
| 2-43 |  | 2-44 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-45 |    | 2-46 |    |
| 2-47 |    | 2-48 |    |
| 2-49 |   | 2-50 |   |
| 2-51 |  | 2-52 |  |
| 2-53 |  | 2-54 |  |
| 2-55 |  | 2-56 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-57 |    | 2-58 |    |
| 2-59 |    | 2-60 |    |
| 2-61 |   | 2-62 |   |
| 2-63 |  | 2-64 |  |
| 2-65 |  | 2-66 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-67 |    | 2-68 |    |
| 2-69 |    | 2-70 |    |
| 2-71 |   | 2-72 |   |
| 2-73 |  | 2-74 |  |
| 2-75 |  | 2-76 |  |

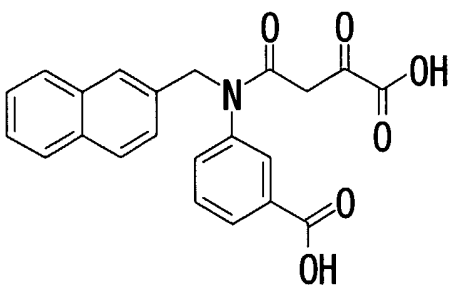
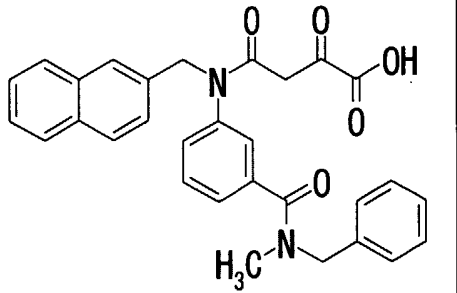
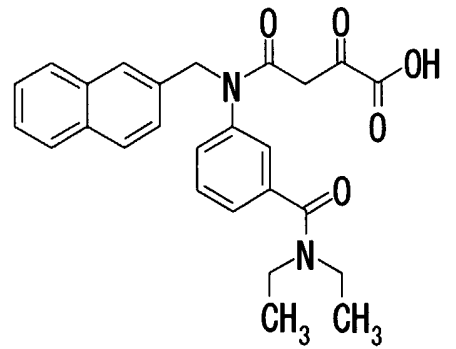
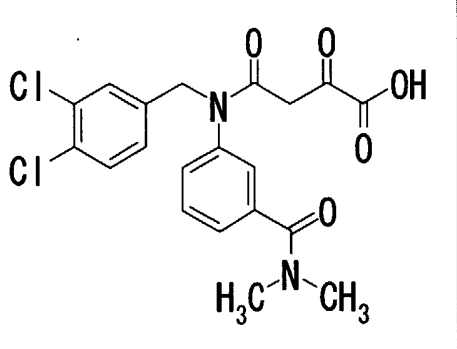
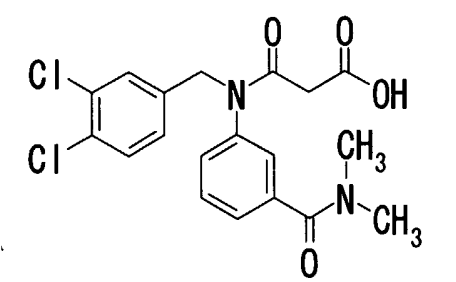
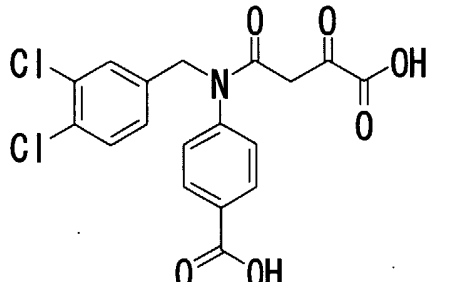
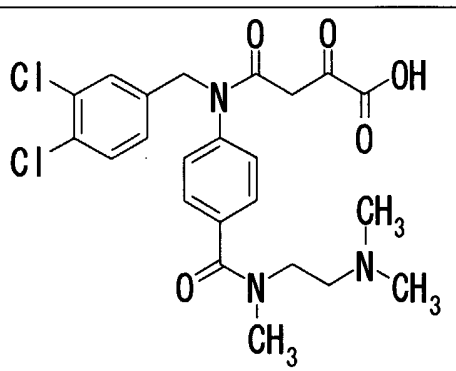
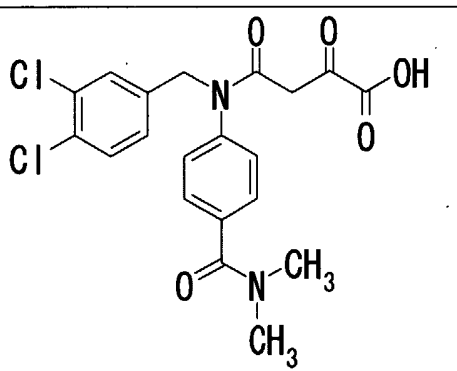
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2-77 |    | 2-78 |    |
| 2-79 |    | 2-80 |    |
| 2-81 |   | 2-82 |   |
| 2-83 |  | 2-84 |  |

表 3

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 実施例<br>番号 | 構造式 |
|-----------|-----|-----------|-----|
| 3-1       |     | 3-2       |     |
| 3-3       |     | 3-4       |     |
| 3-5       |     | 3-6       |     |
| 3-7       |     | 3-8       |     |
| 3-9       |     | 3-10      |     |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 3-11 | <br><chem>CCN(C)C(=O)CC(=O)N(Cc1ccc(N(C)C)cc1)C2=CC=C(Cl)C=C2Cl</chem>              | 3-12 | <br><chem>CN(C)C(=O)CC(=O)C(=O)N1CCCC1C2=CC=C(N(C)C)CC=C2C3=CC=C(Cl)C=C3Cl</chem>    |
| 3-13 | <br><chem>CC(C)N(C)C(=O)CC(=O)N(Cc1ccc(N(C)C)cc1)C2=CC=C(Cl)C=C2Cl</chem>           | 3-14 | <br><chem>CC(C)CNC(=O)CC(=O)N(Cc1ccc(N(C)C)cc1)C2=CC=C(Cl)C=C2Cl</chem>              |
| 3-15 | <br><chem>CN(C)C(=O)CC(=O)C(=O)Nc1ccccc1C2=CC=C(N(C)C)CC=C2C3=CC=C(Cl)C=C3Cl</chem> | 3-16 | <br><chem>CN(C)C(=O)CC(=O)C(=O)NCc1ccccc1C2=CC=C(N(C)C)CC=C2C3=CC=C(Cl)C=C3Cl</chem> |
| 3-17 | <br><chem>CCNC(=O)CC(=O)N(Cc1ccc(N(C)C)cc1)C2=CC=C(Cl)C=C2Cl</chem>                 | 3-18 | <br><chem>CN(C)c1ccccc1C(=O)CC(=O)N(Cc2ccc(N(C)C)cc2)C3=CC=C(Cl)C=C3Cl</chem>        |
| 3-19 | <br><chem>CN(Cc1ccc(N(C)C)cc1)C(=O)CC(=O)N(Cc2ccccc2)C3=CC=C(Cl)C=C3Cl</chem>       |      |                                                                                      |

表 4

| 実施例<br>番号 | 構造式 | 実施例<br>番号 | 構造式 |
|-----------|-----|-----------|-----|
| 4-1       |     | 4-2       |     |
| 4-3       |     | 4-4       |     |
| 4-5       |     | 4-6       |     |
| 4-7       |     | 4-8       |     |
| 4-9       |     | 4-10      |     |

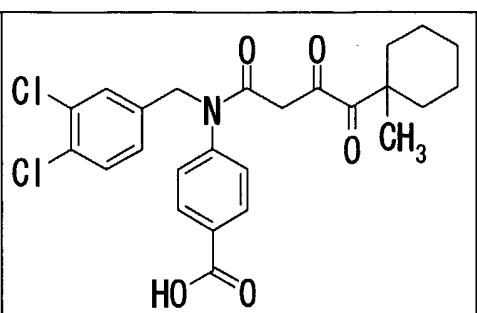
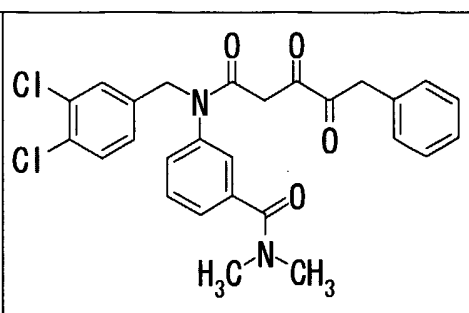
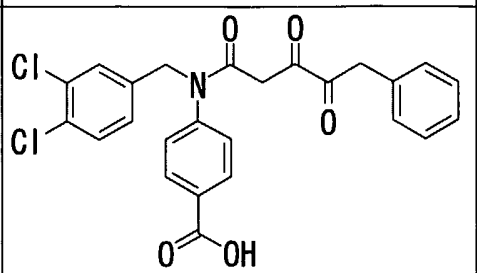
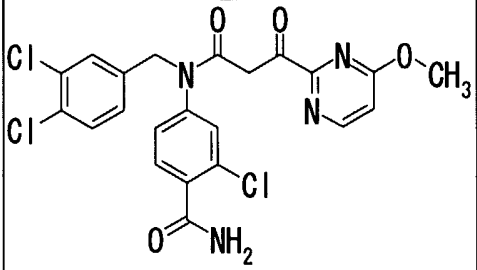
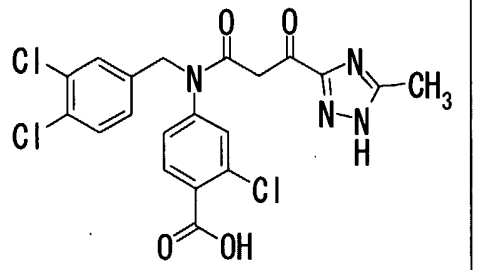
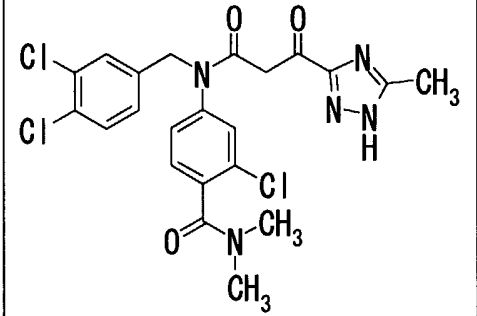
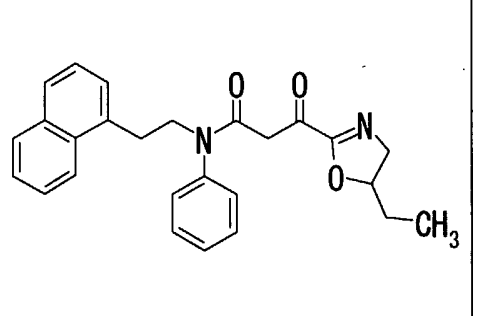
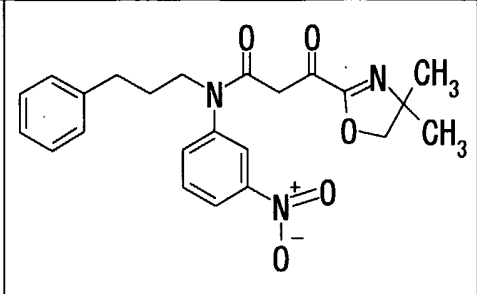
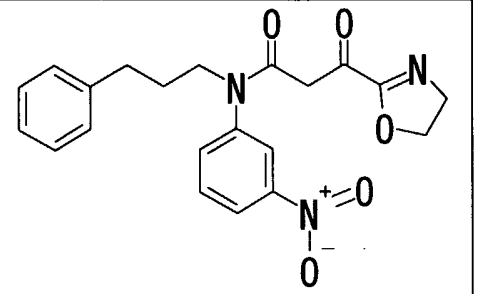
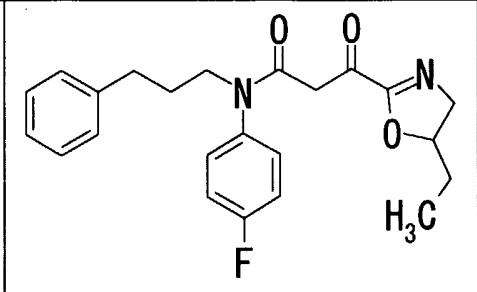
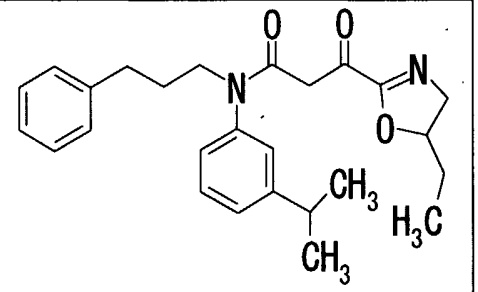
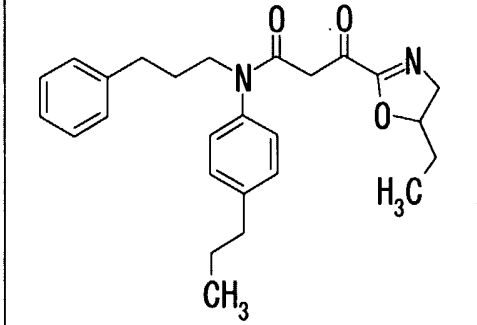
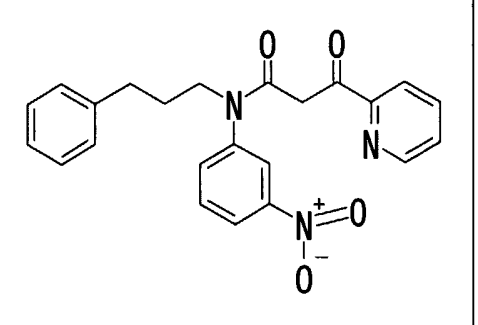
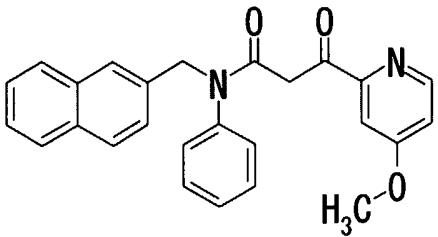
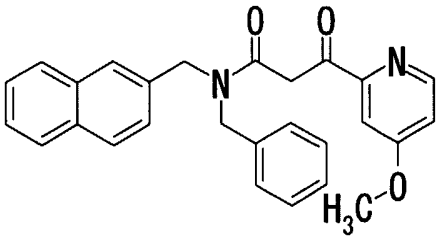
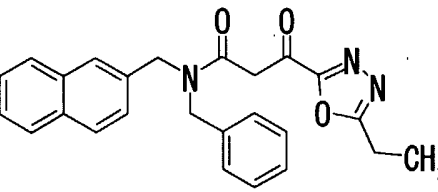
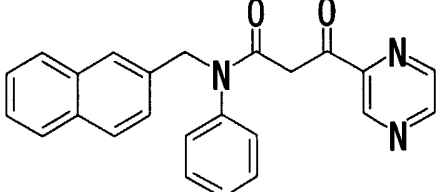
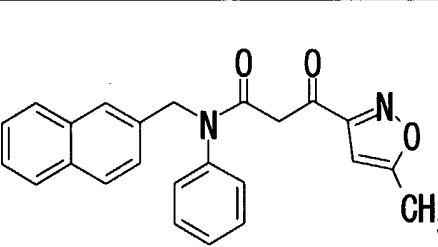
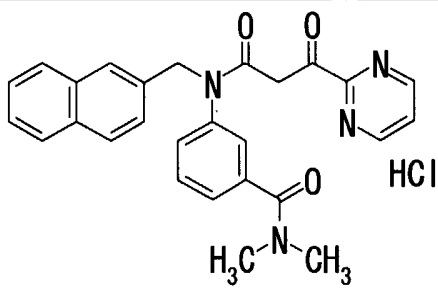
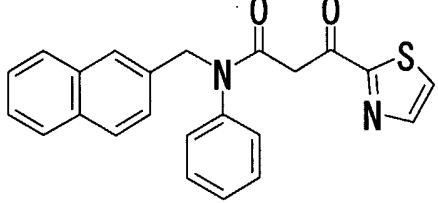
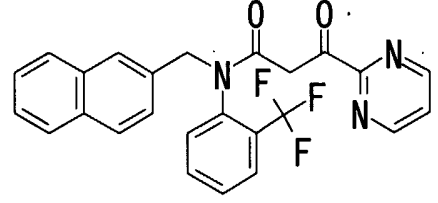
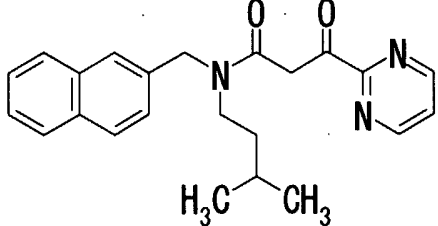
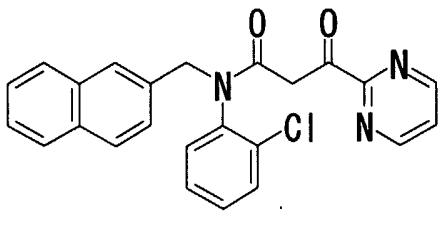
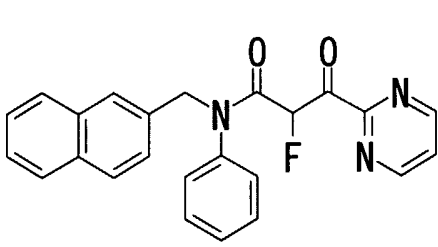
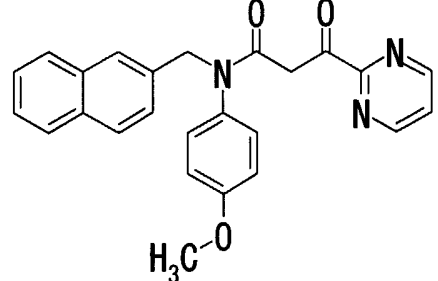
|      |                                                                                   |      |                                                                                    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 4-11 |  | 4-12 |  |
| 4-13 |  |      |                                                                                    |

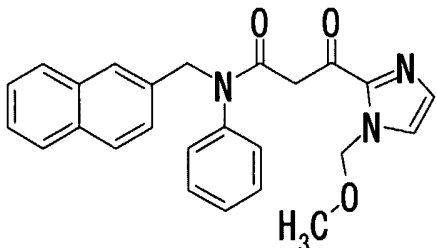
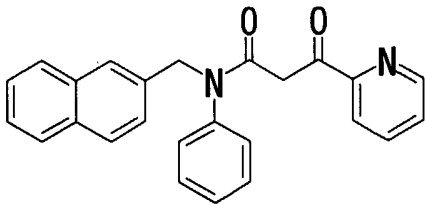
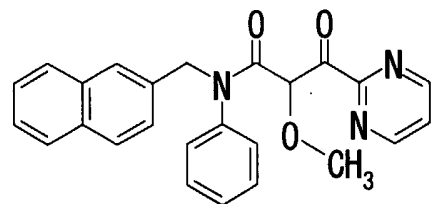
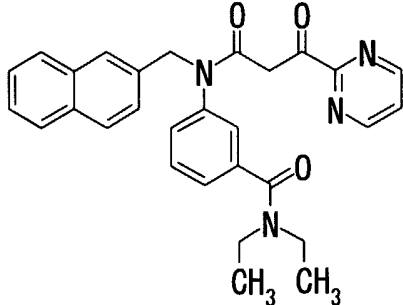
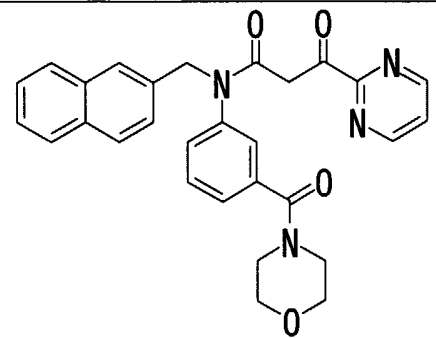
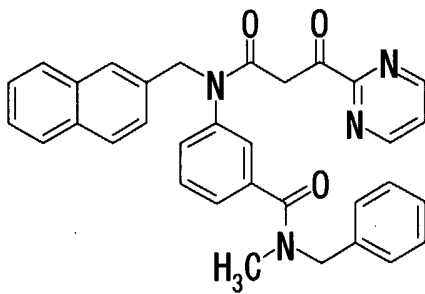
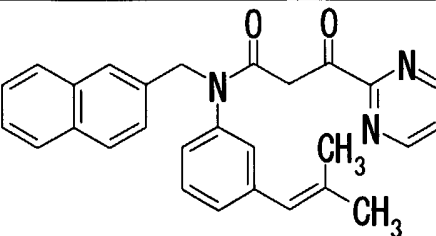
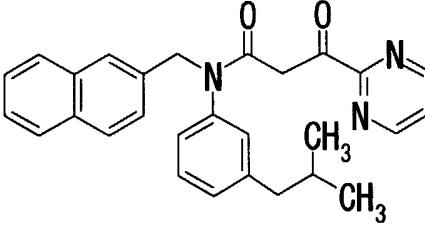
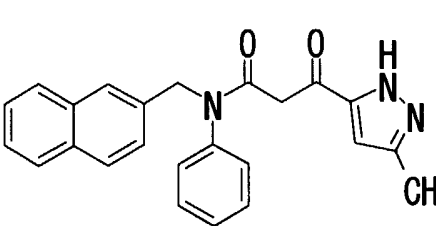
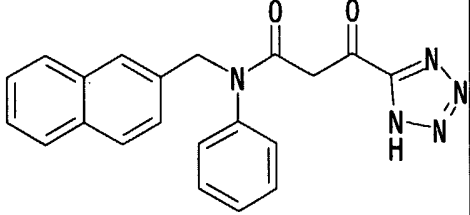
表 5

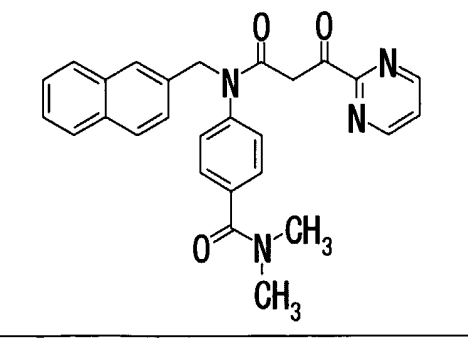
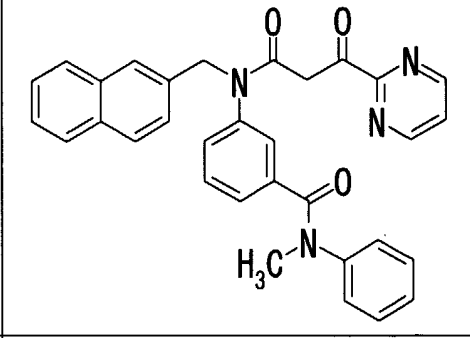
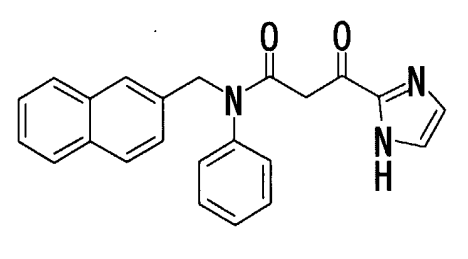
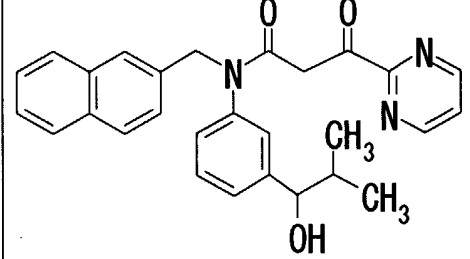
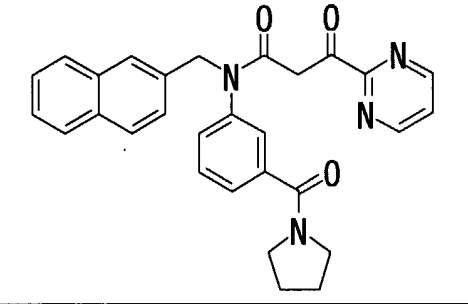
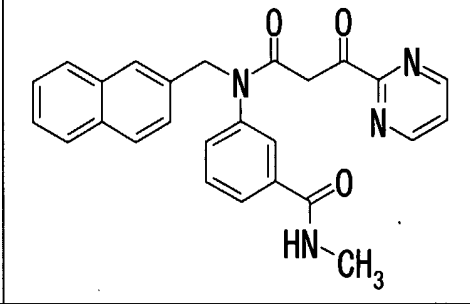
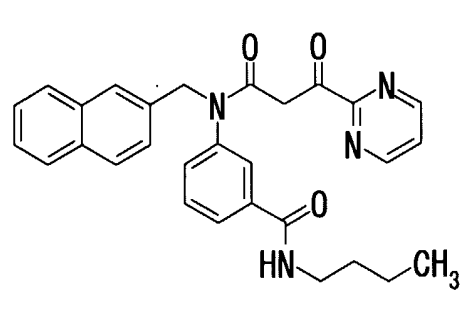
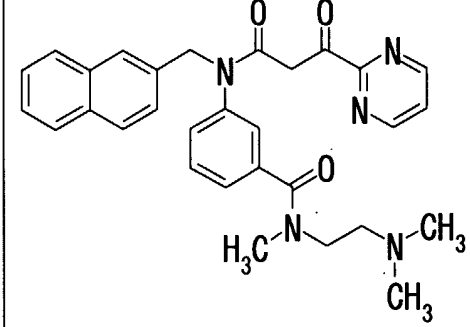
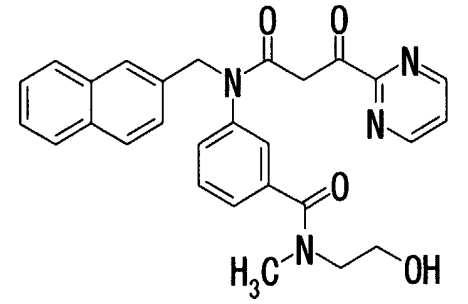
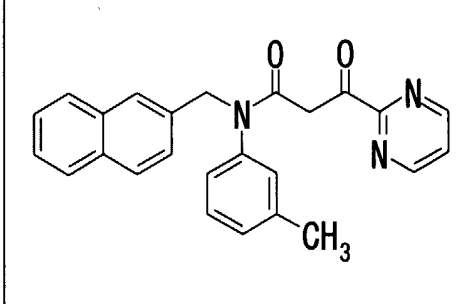
| 実施例<br>番号 | 構造式 | 実施例<br>番号 | 構造式 |
|-----------|-----|-----------|-----|
| 5-1       |     | 5-2       |     |
| 5-3       |     | 5-4       |     |
| 5-5       |     | 5-6       |     |
| 5-7       |     | 5-8       |     |
| 5-9       |     | 5-10      |     |

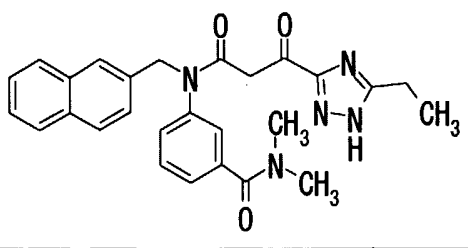
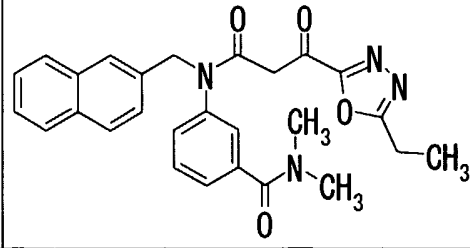
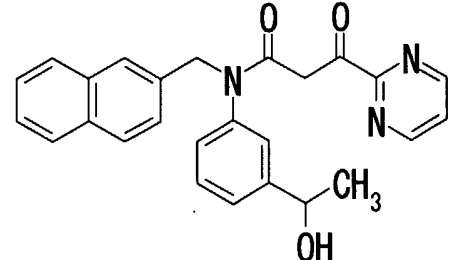
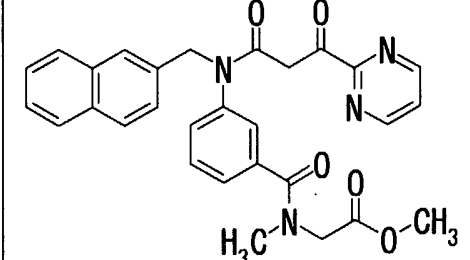
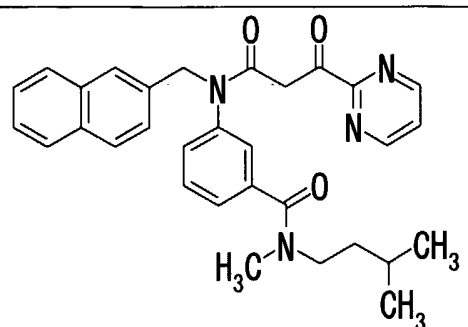
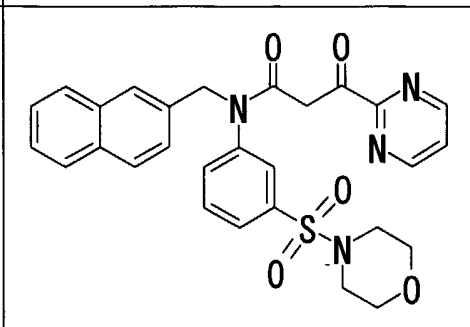
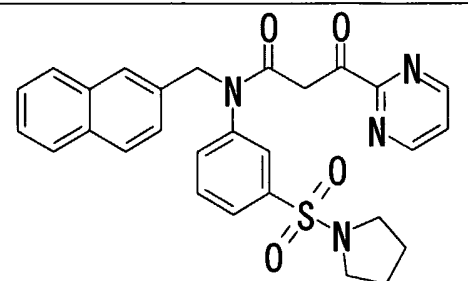
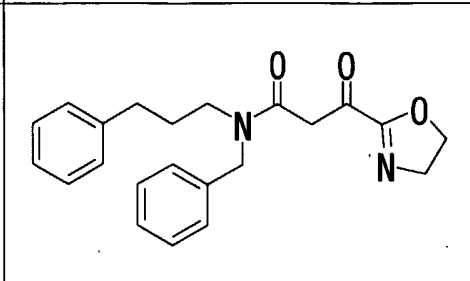
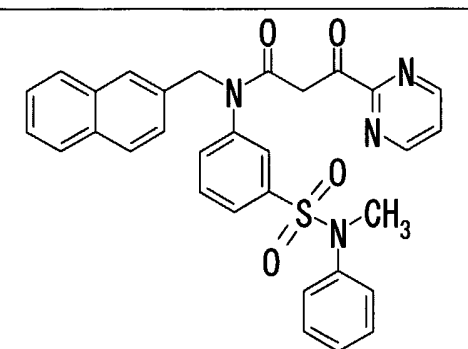
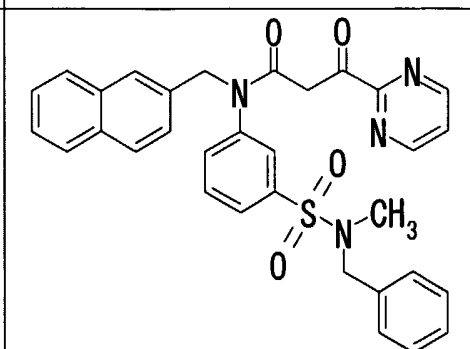
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-11 |    | 5-12 |    |
| 5-13 |    | 5-14 |    |
| 5-15 |   | 5-16 |   |
| 5-17 |  | 5-18 |  |
| 5-19 |  | 5-20 |  |

|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 5-21 |  | 5-22 |  |
| 5-23 |  | 5-24 |  |
| 5-25 |  | 5-26 |  |
| 5-27 |  | 5-28 |  |
| 5-29 |  | 5-30 |  |
| 5-31 |  | 5-32 |  |
| 5-33 |  | 5-34 |  |

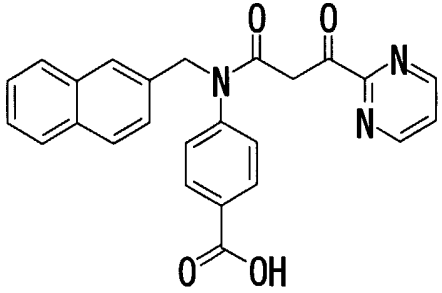
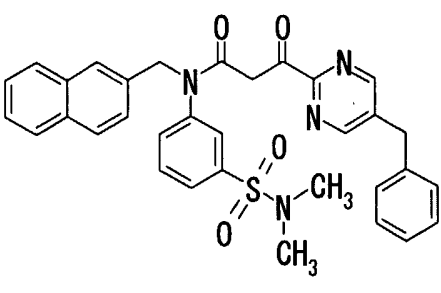
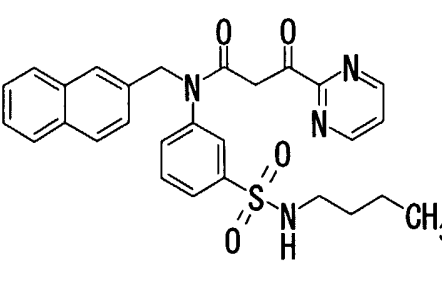
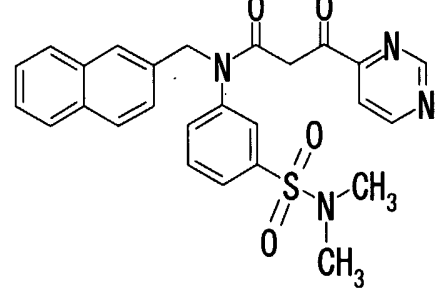
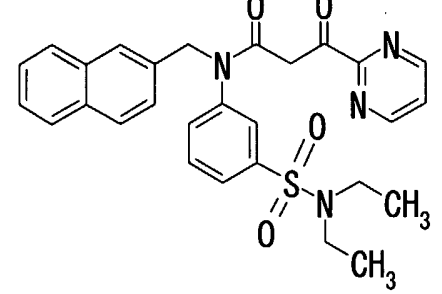
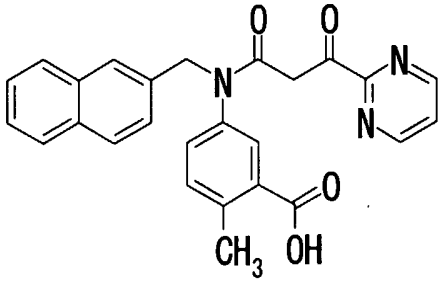
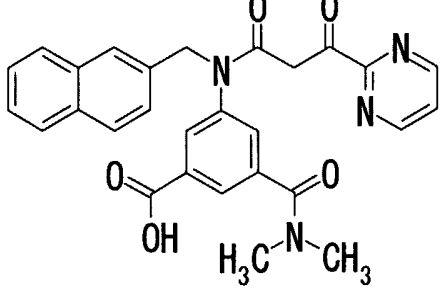
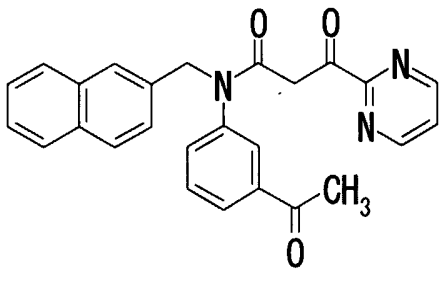
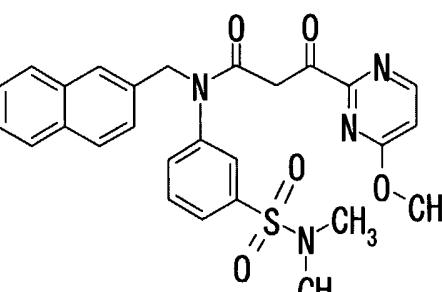
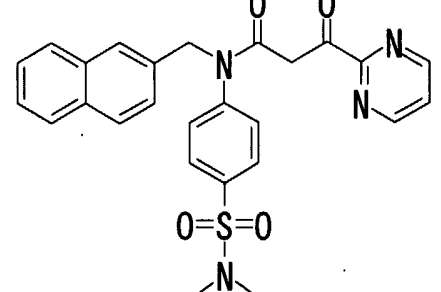
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-35 |    | 5-36 |    |
| 5-37 |    | 5-38 |    |
| 5-39 |    | 5-40 |   |
| 5-41 |  | 5-42 |  |
| 5-43 |  | 5-44 |  |
| 5-45 |  | 5-46 |  |

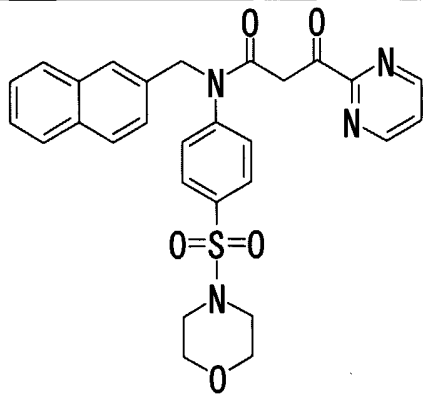
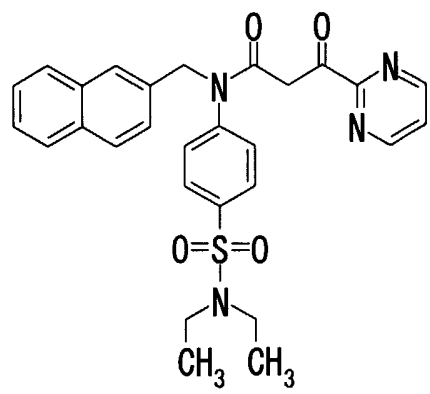
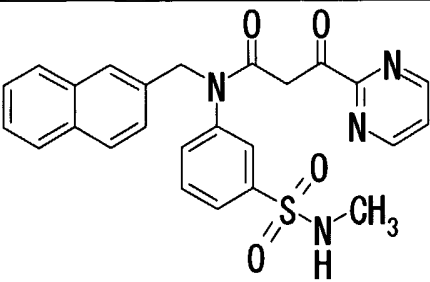
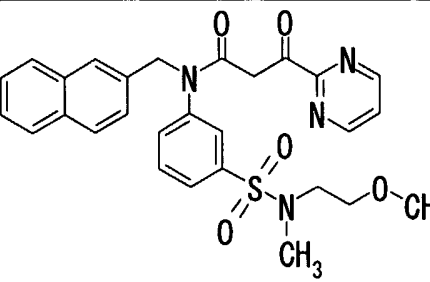
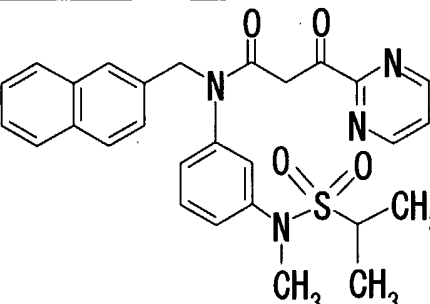
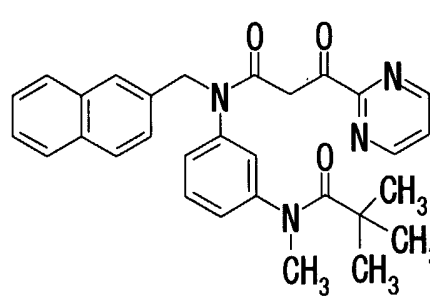
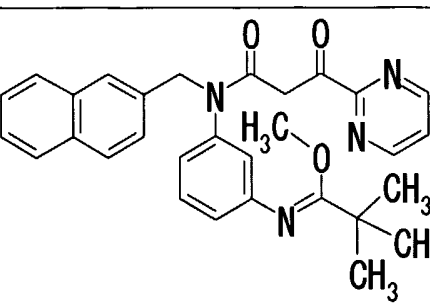
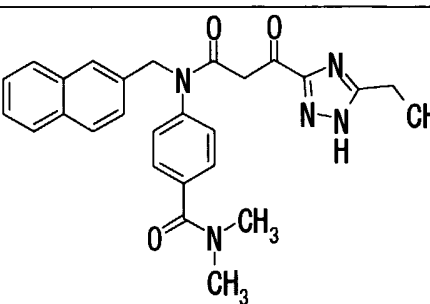
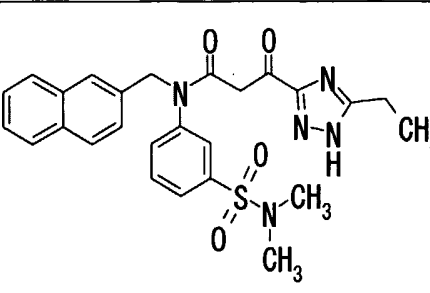
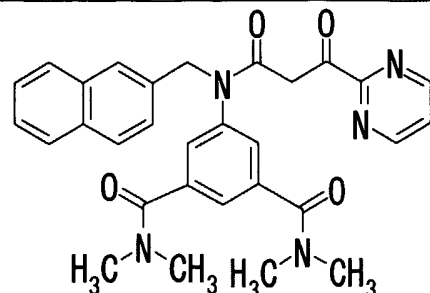
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-47 |    | 5-48 |    |
| 5-49 |    | 5-50 |    |
| 5-51 |   | 5-52 |   |
| 5-53 |  | 5-54 |  |
| 5-55 |  | 5-56 |  |

|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-57 |    | 5-58 |    |
| 5-59 |    | 5-60 |    |
| 5-61 |   | 5-62 |   |
| 5-63 |  | 5-64 |  |
| 5-65 |  | 5-66 |  |

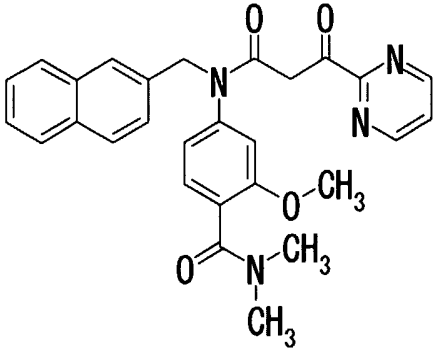
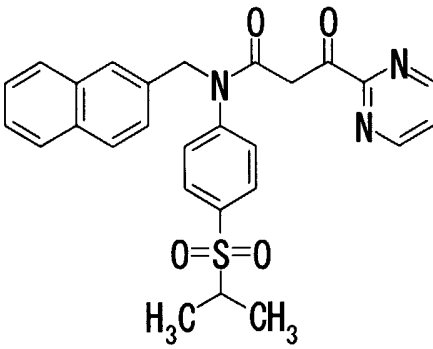
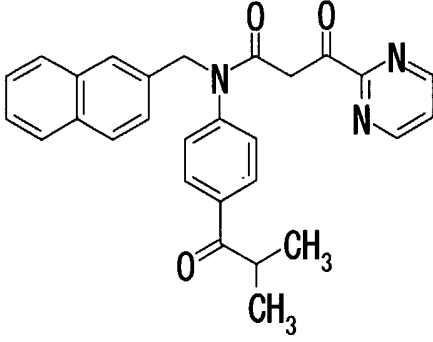
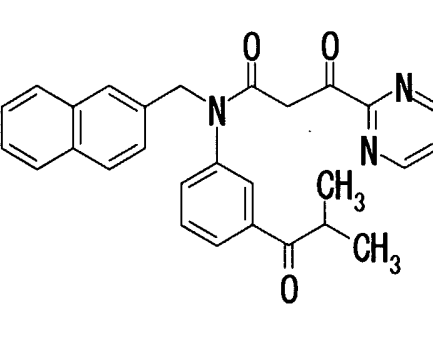
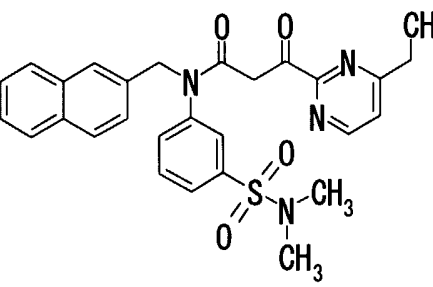
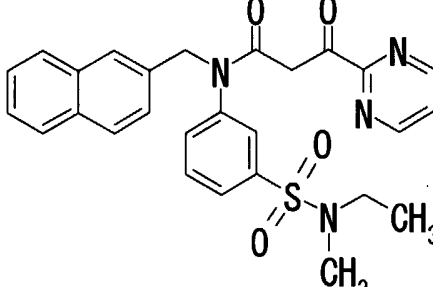
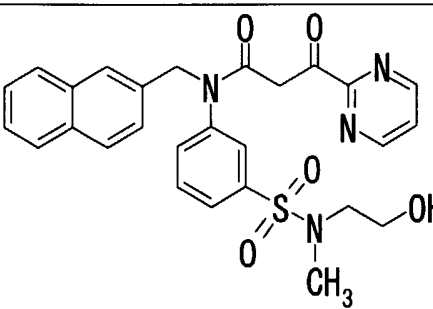
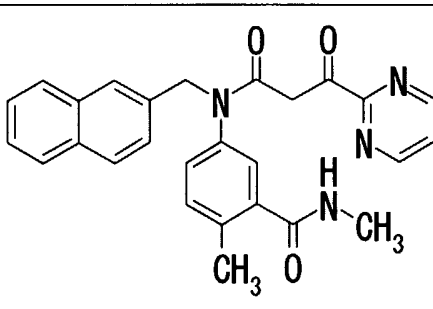
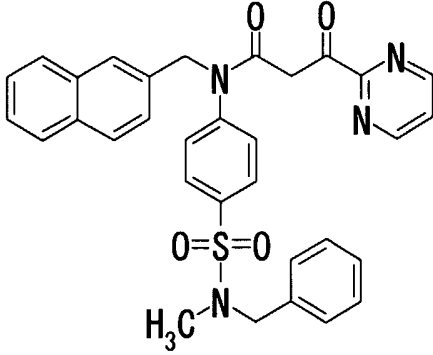
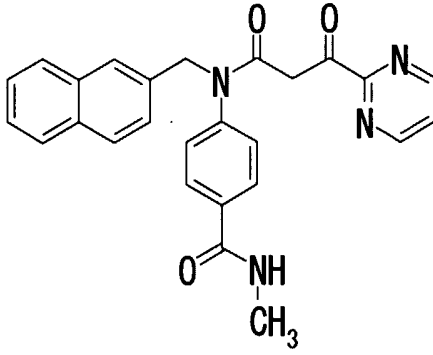
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-67 |    | 5-68 |    |
| 5-69 |    | 5-70 |    |
| 5-71 |   | 5-72 |   |
| 5-73 |  | 5-74 |  |
| 5-75 |  | 5-76 |  |

|      |  |      |  |
|------|--|------|--|
| 5-77 |  | 5-78 |  |
| 5-79 |  | 5-80 |  |
| 5-81 |  | 5-82 |  |
| 5-83 |  | 5-84 |  |
| 5-85 |  | 5-86 |  |

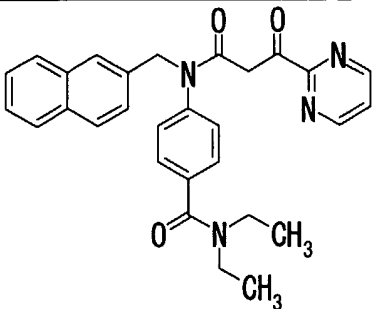
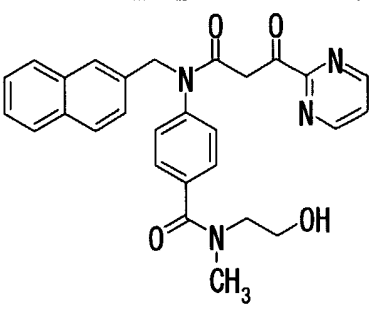
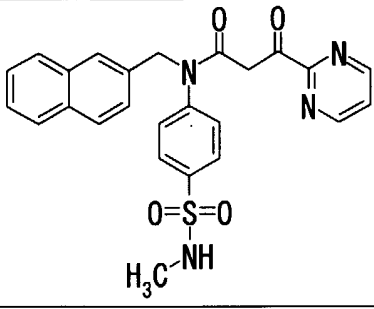
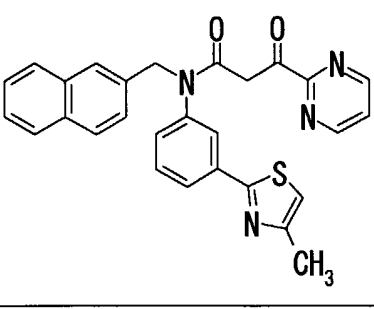
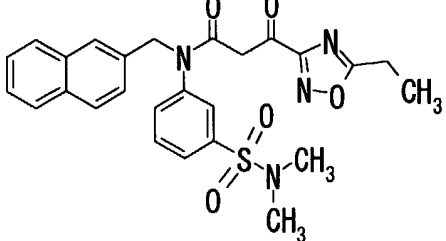
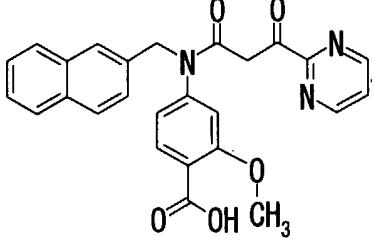
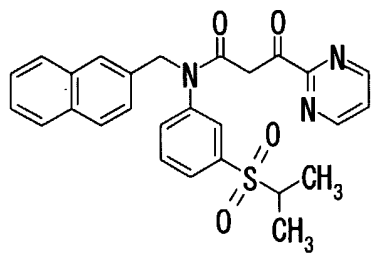
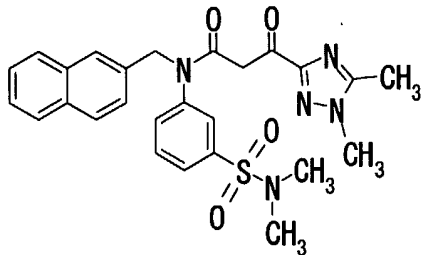
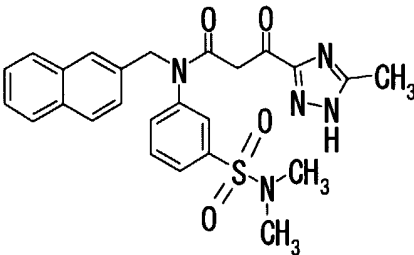
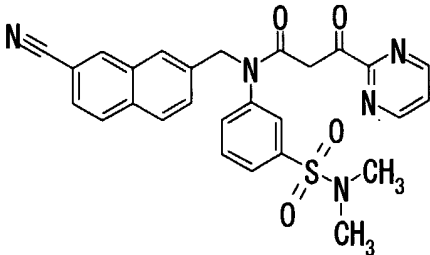
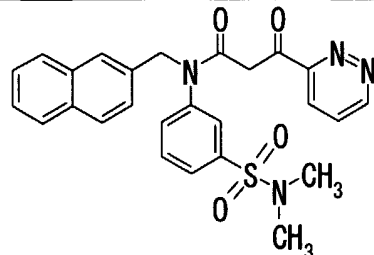
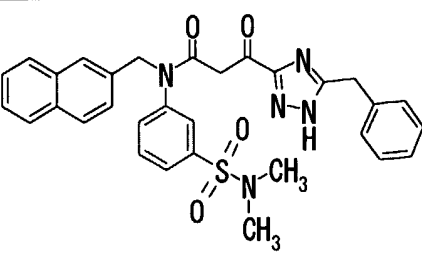
|      |                                                                                     |      |                                                                                      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-87 |    | 5-88 |    |
| 5-89 |    | 5-90 |    |
| 5-91 |   | 5-92 |   |
| 5-93 |  | 5-94 |  |
| 5-95 |  | 5-96 |  |

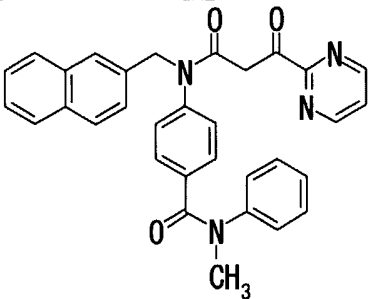
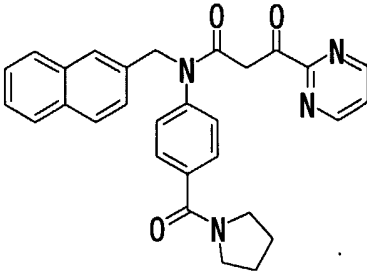
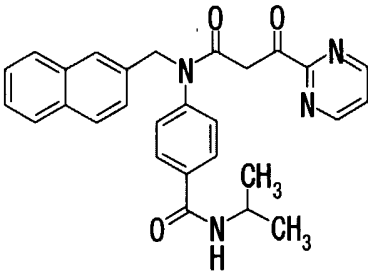
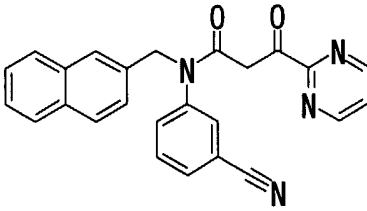
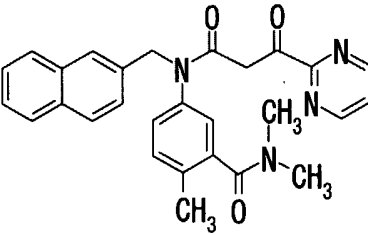
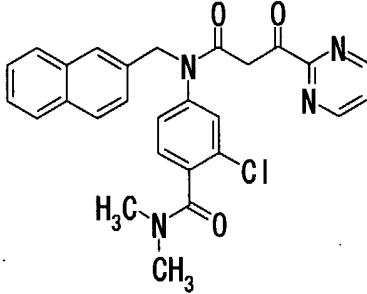
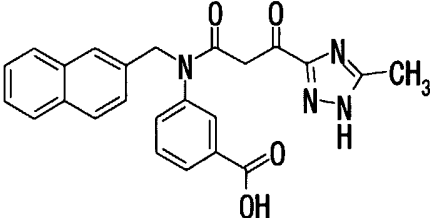
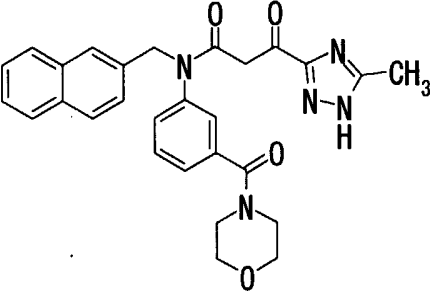
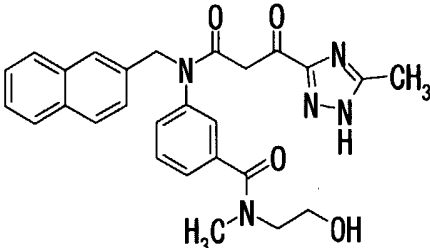
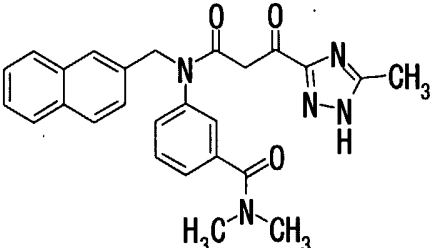
|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-97  |    | 5-98  |    |
| 5-99  |    | 5-100 |    |
| 5-101 |   | 5-102 |   |
| 5-103 |  | 5-104 |  |
| 5-105 |  | 5-106 |  |

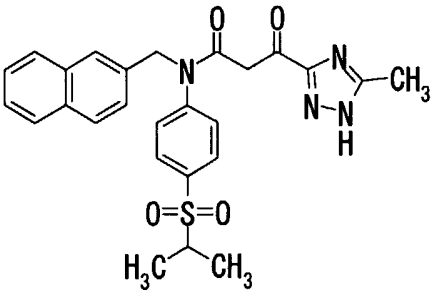
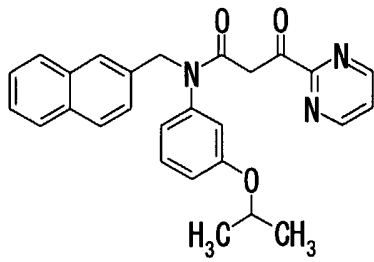
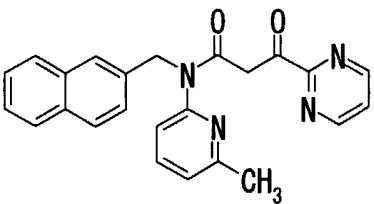
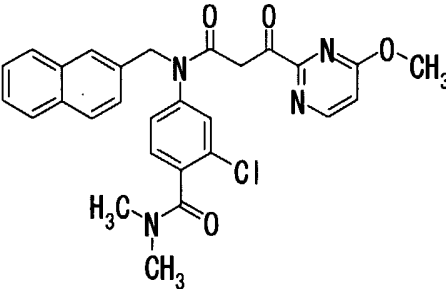
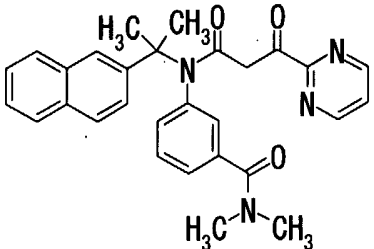
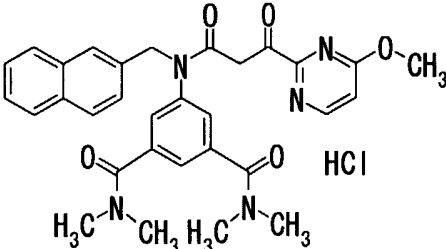
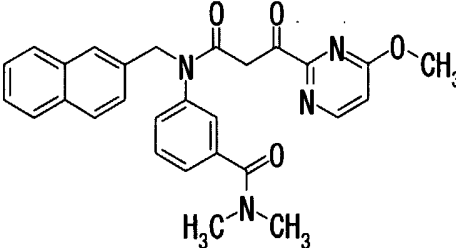
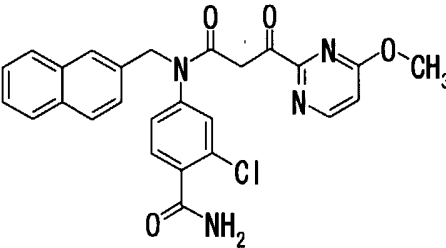
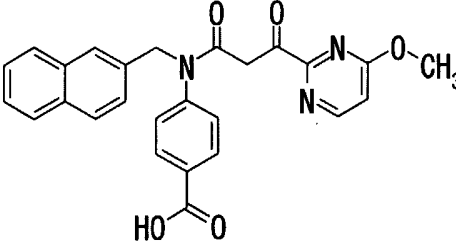
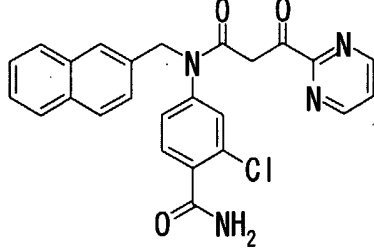
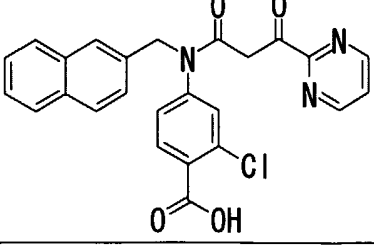
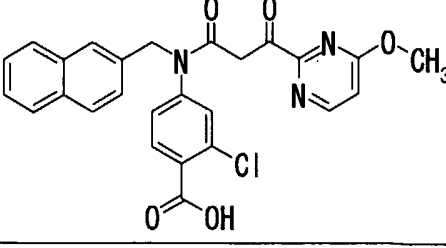
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-107 |  | 5-108 |  |
| 5-109 |  | 5-110 |  |
| 5-111 |  | 5-112 |  |
| 5-113 |  | 5-114 |  |
| 5-115 |  | 5-116 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-117 |    | 5-118 |    |
| 5-119 |    | 5-120 |    |
| 5-121 |   | 5-122 |   |
| 5-123 |  | 5-124 |  |
| 5-125 |  | 5-126 |  |

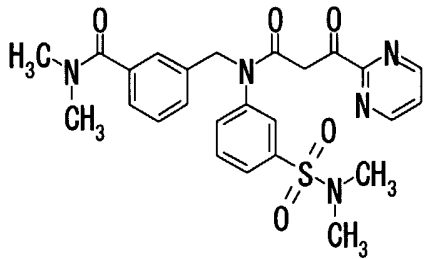
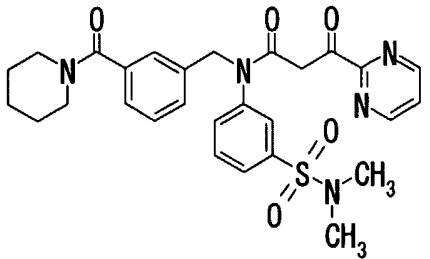
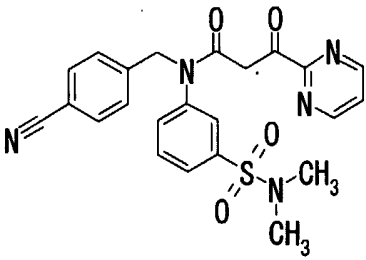
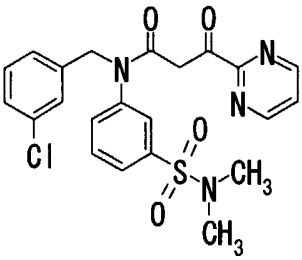
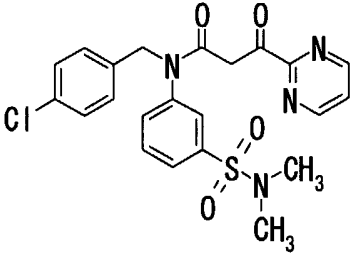
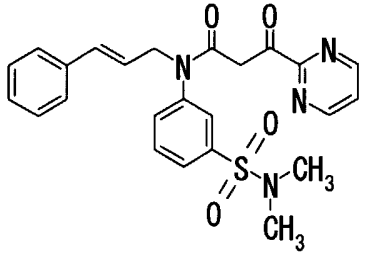
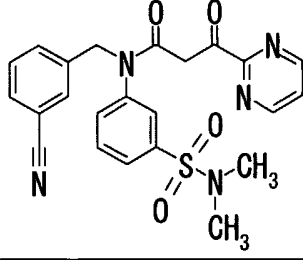
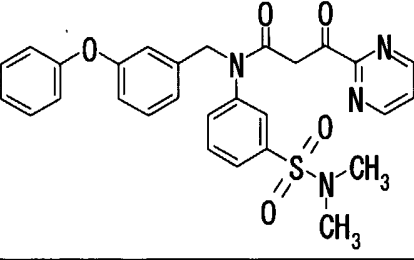
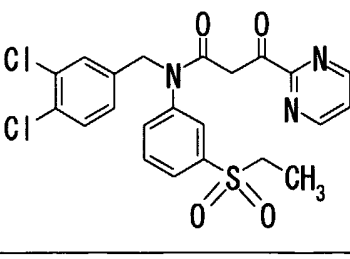
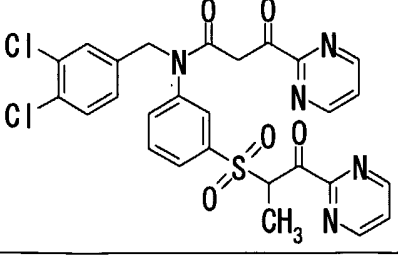
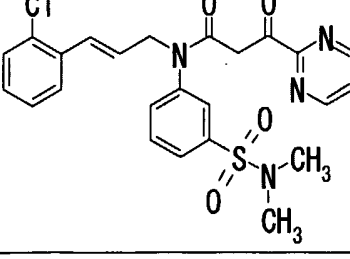
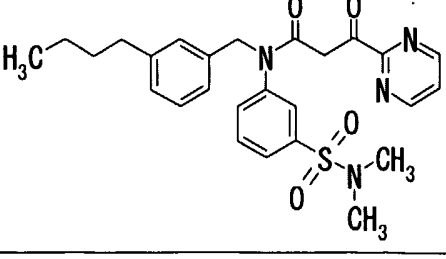
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-127 |  | 5-128 |  |
| 5-129 |  | 5-130 |  |
| 5-131 |  | 5-132 |  |
| 5-133 |  | 5-134 |  |
| 5-135 |  | 5-136 |  |

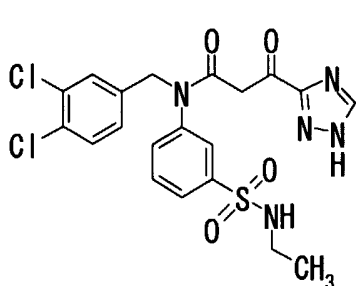
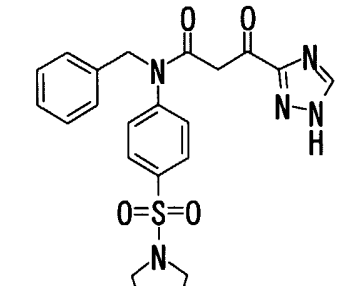
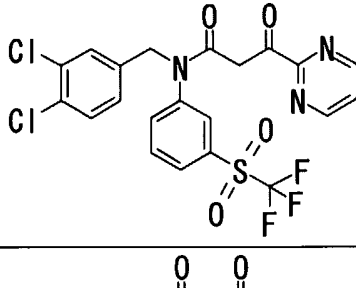
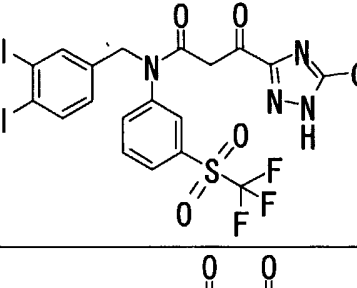
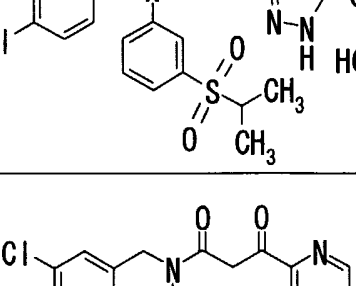
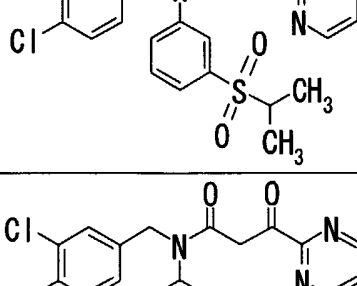
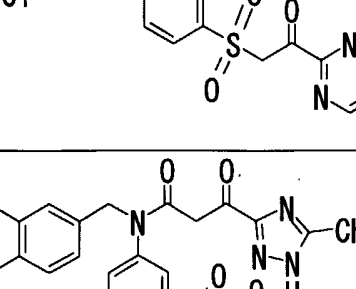
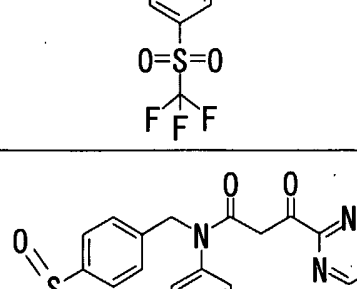
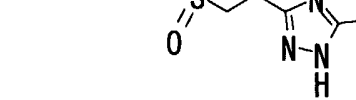
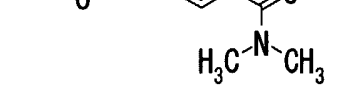
|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-137 |    | 5-138 |    |
| 5-139 |    | 5-140 |    |
| 5-141 |   | 5-142 |   |
| 5-143 |  | 5-144 |  |
| 5-145 |  | 5-146 |  |
| 5-147 |  | 5-148 |  |

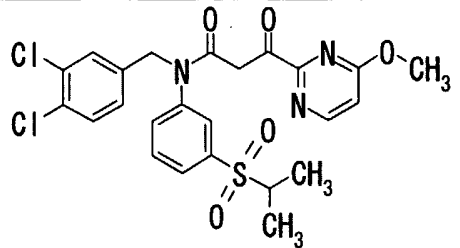
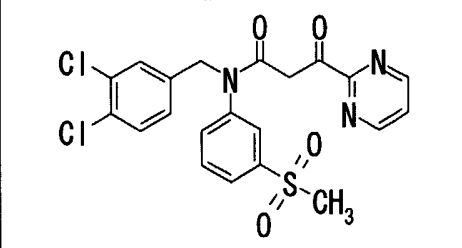
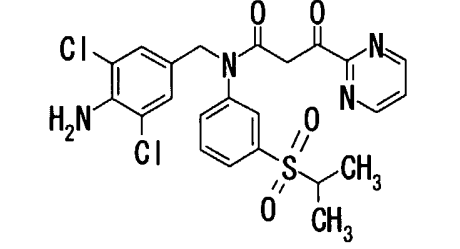
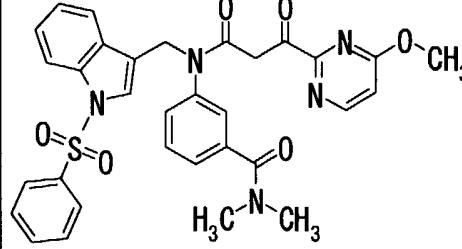
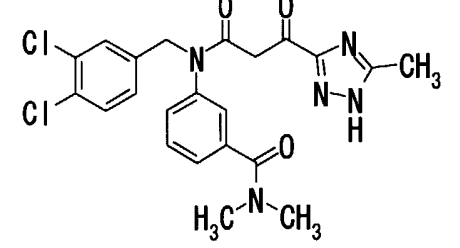
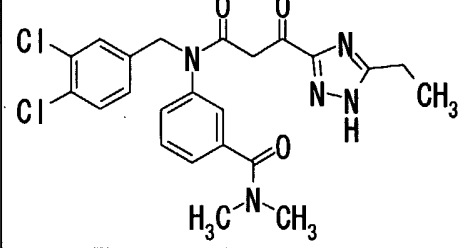
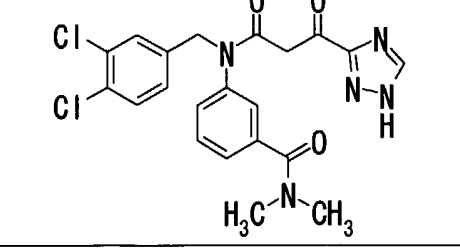
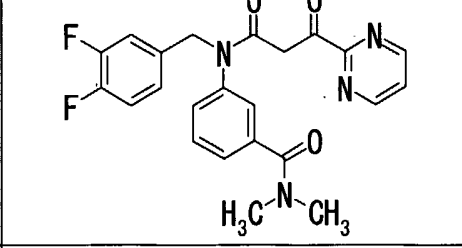
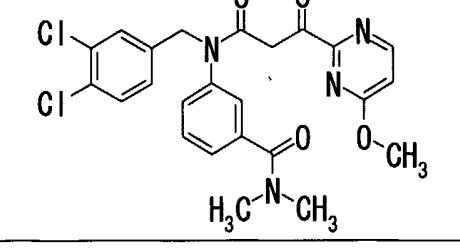
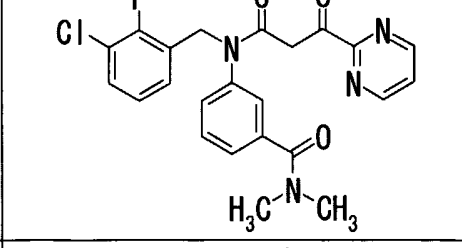
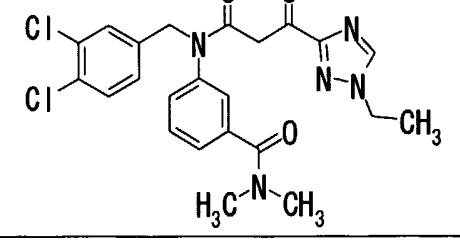
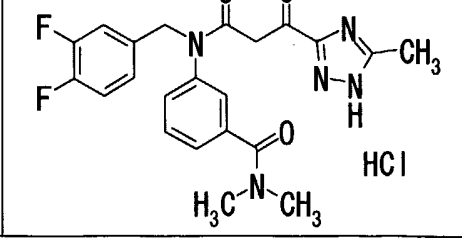
|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-149 |    | 5-150 |    |
| 5-151 |    | 5-152 |    |
| 5-153 |   | 5-154 |   |
| 5-155 |  | 5-156 |  |
| 5-157 |  | 5-158 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-159 |    | 5-160 |    |
| 5-161 |    | 5-162 |    |
| 5-163 |   | 5-164 |   |
| 5-165 |  | 5-166 |  |
| 5-167 |  | 5-168 |  |
| 5-169 |  | 5-170 |  |

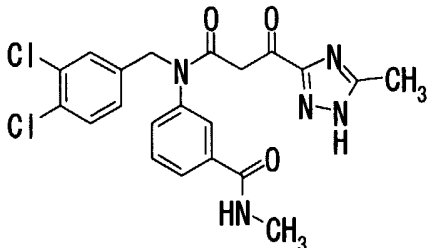
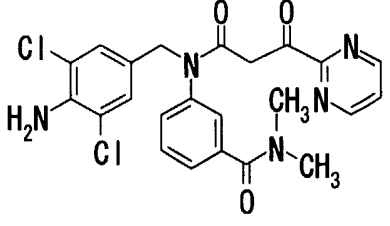
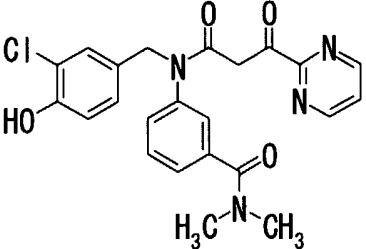
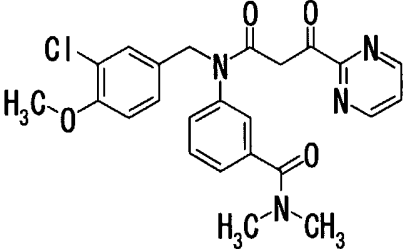
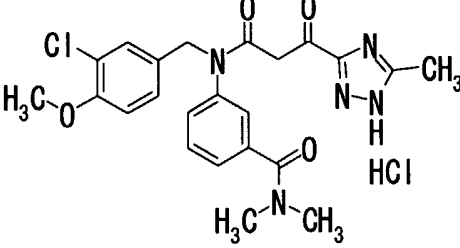
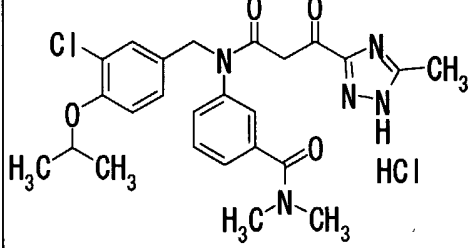
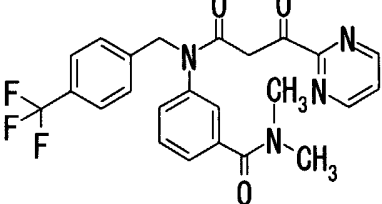
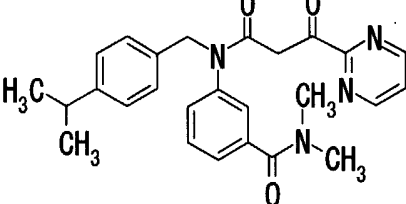
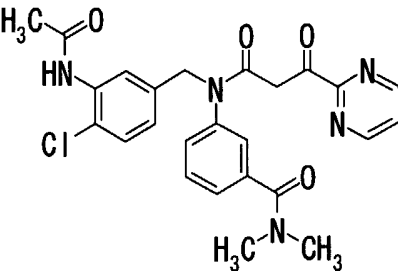
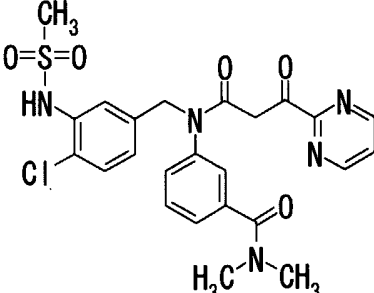
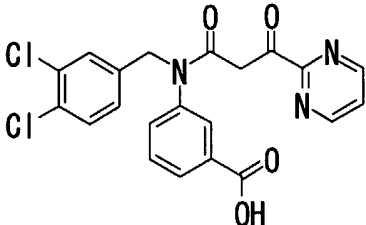
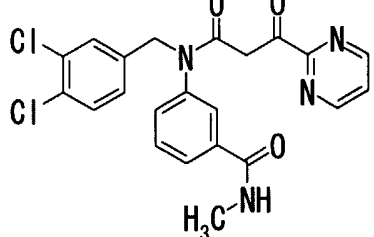
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-171 |  | 5-172 |  |
| 5-173 |  | 5-174 |  |
| 5-175 |  | 5-176 |  |
| 5-177 |  | 5-178 |  |
| 5-179 |  | 5-180 |  |
| 5-181 |  | 5-182 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-183 |    | 5-184 |    |
| 5-185 |    | 5-186 |   |
| 5-187 |   | 5-188 |   |
| 5-189 |  | 5-190 |  |
| 5-191 |  | 5-192 |  |
| 5-193 |  | 5-194 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-195 |    | 5-196 |    |
| 5-197 |    | 5-198 |    |
| 5-199 |   | 5-200 |   |
| 5-201 |  | 5-202 |  |
| 5-203 |  | 5-204 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-205 |    | 5-206 |    |
| 5-207 |    | 5-208 |    |
| 5-209 |   | 5-210 |   |
| 5-211 |  | 5-212 |  |
| 5-213 |  | 5-214 |  |
| 5-215 |  | 5-216 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-217 |  | 5-218 |  |
| 5-219 |  | 5-220 |  |
| 5-221 |  | 5-222 |  |
| 5-223 |  | 5-224 |  |
| 5-225 |  | 5-226 |  |
| 5-227 |  | 5-228 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-229 |    | 5-230 |    |
| 5-231 |    | 5-232 |    |
| 5-233 |   | 5-234 |   |
| 5-235 |  | 5-236 |  |
| 5-237 |  | 5-238 |  |
| 5-239 |  | 5-240 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-241 |  | 5-242 |  |
| 5-243 |  | 5-244 |  |
| 5-245 |  | 5-246 |  |
| 5-247 |  | 5-248 |  |
| 5-249 |  | 5-250 |  |
| 5-251 |  | 5-252 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-253 |  | 5-254 |  |
| 5-255 |  | 5-256 |  |
| 5-257 |  | 5-258 |  |
| 5-259 |  | 5-260 |  |
| 5-261 |  | 5-262 |  |
| 5-263 |  | 5-264 |  |

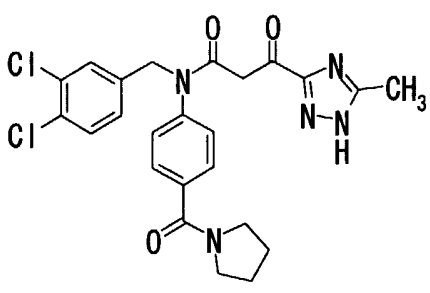
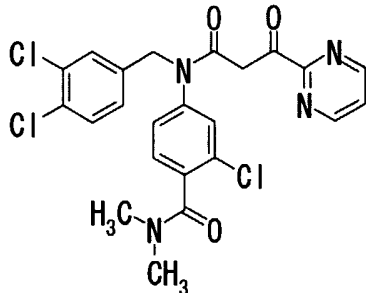
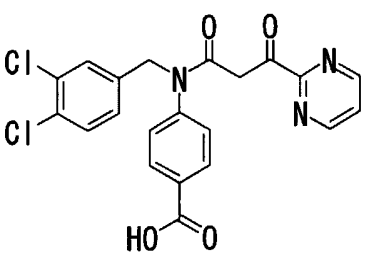
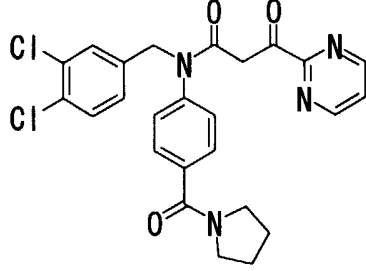
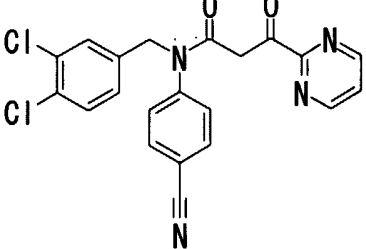
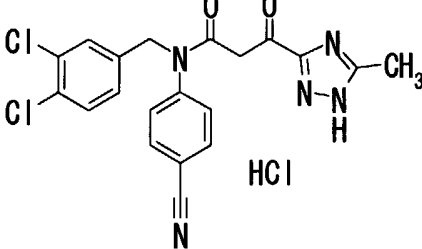
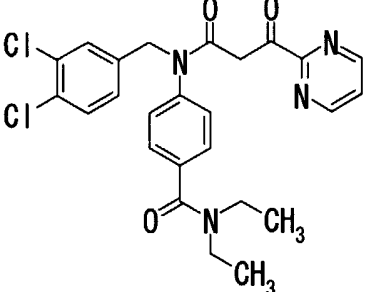
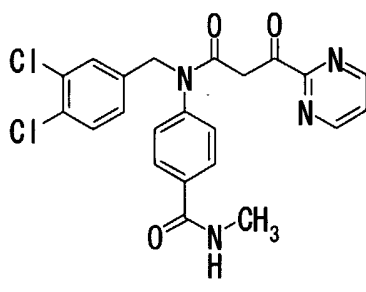
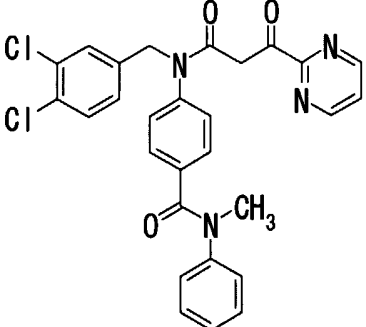
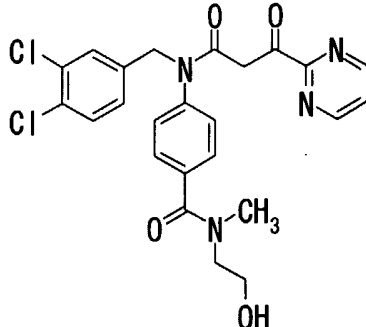
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-265 |  | 5-266 |  |
| 5-267 |  | 5-268 |  |
| 5-269 |  | 5-270 |  |
| 5-271 |  | 5-272 |  |
| 5-273 |  | 5-274 |  |
| 5-275 |  | 5-276 |  |

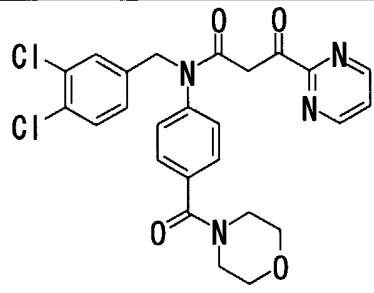
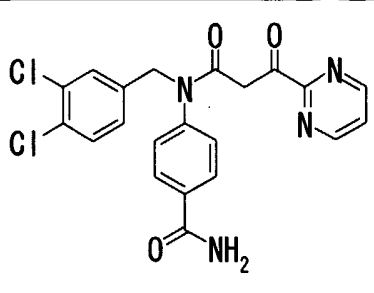
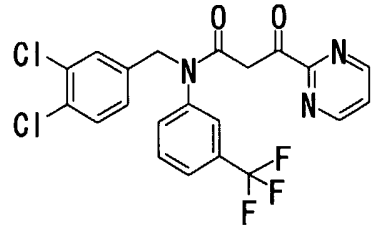
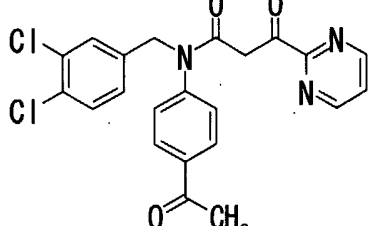
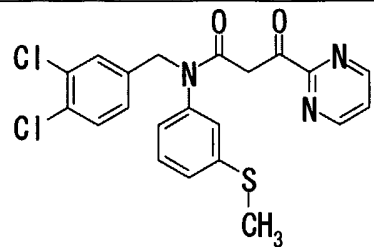
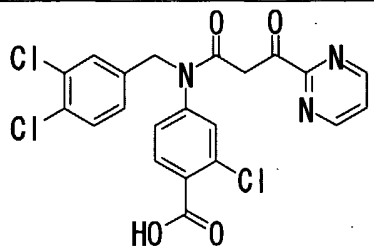
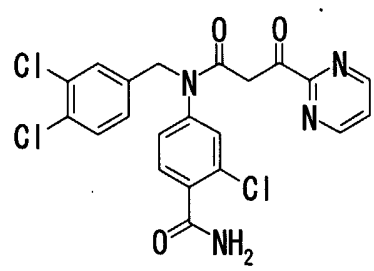
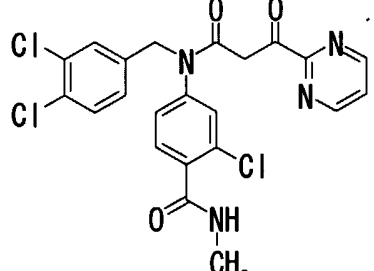
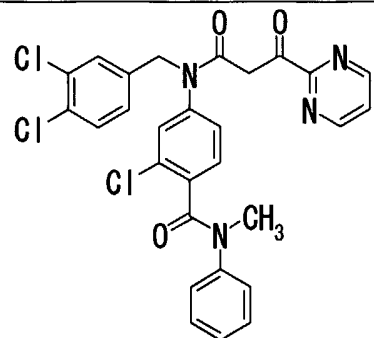
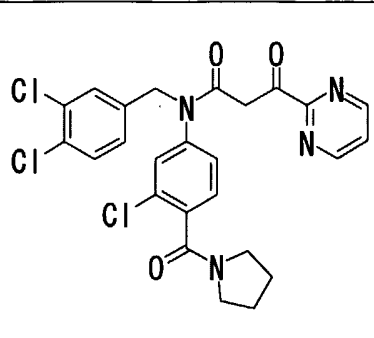
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-277 |  | 5-278 |  |
| 5-279 |  | 5-280 |  |
| 5-281 |  | 5-282 |  |
| 5-283 |  | 5-284 |  |
| 5-285 |  | 5-286 |  |
| 5-287 |  | 5-288 |  |

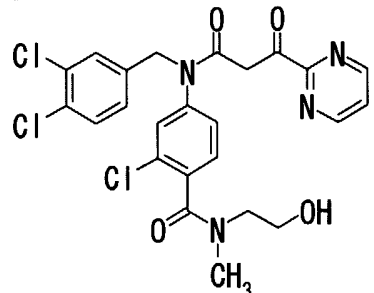
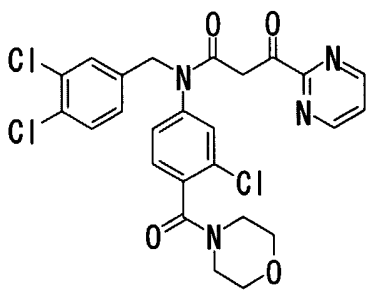
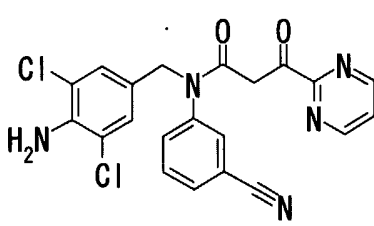
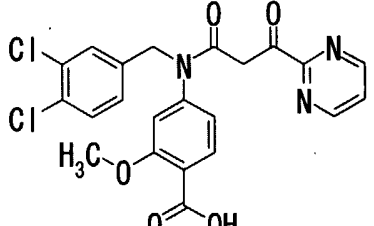
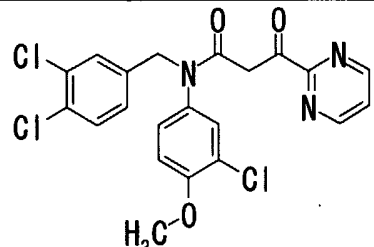
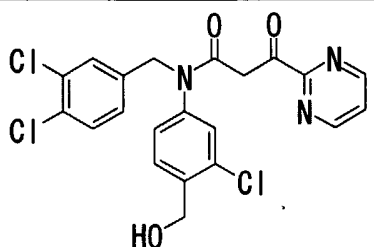
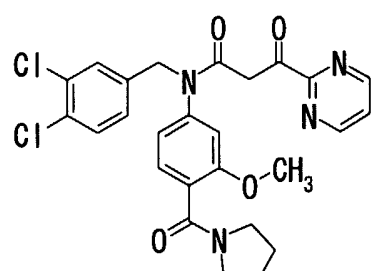
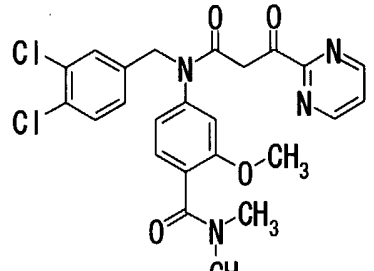
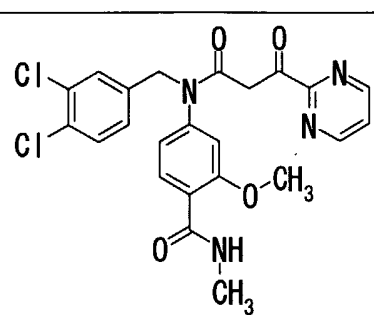
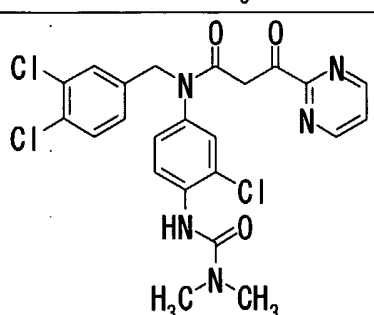
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-289 |  | 5-290 |  |
| 5-291 |  | 5-292 |  |
| 5-293 |  | 5-294 |  |
| 5-295 |  | 5-296 |  |
| 5-297 |  | 5-298 |  |
| 5-299 |  | 5-300 |  |

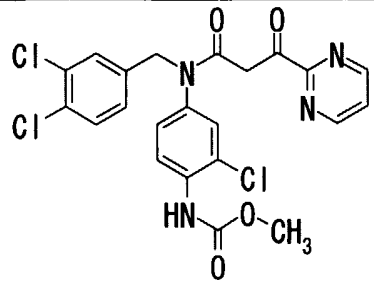
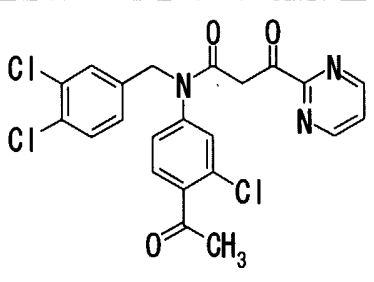
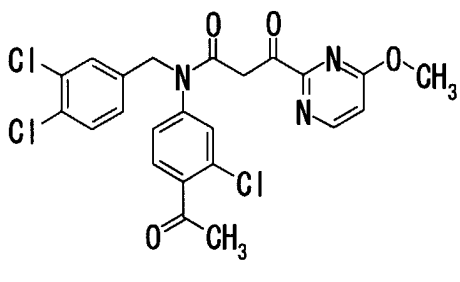
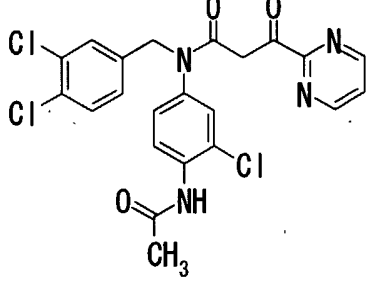
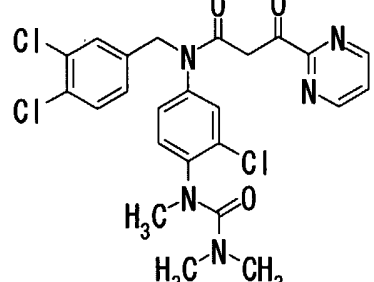
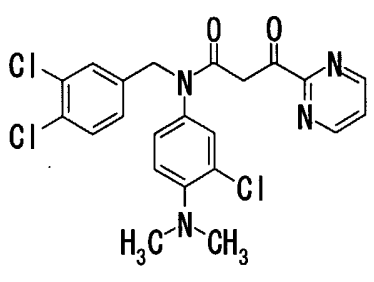
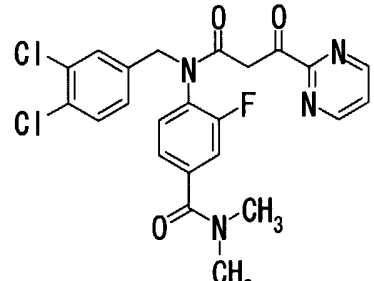
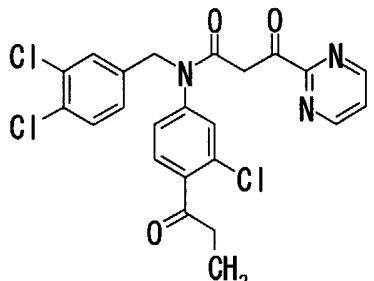
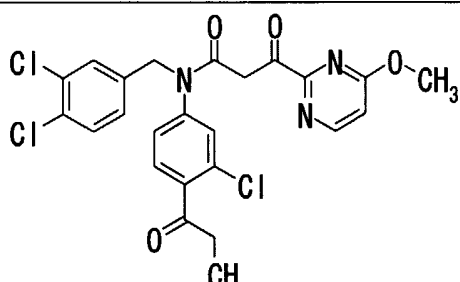
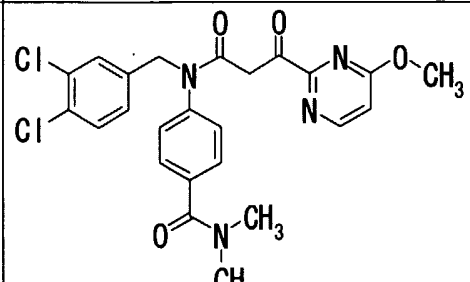
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-301 |  | 5-302 |  |
| 5-303 |  | 5-304 |  |
| 5-305 |  | 5-306 |  |
| 5-307 |  | 5-308 |  |
| 5-309 |  | 5-310 |  |
| 5-311 |  | 5-312 |  |

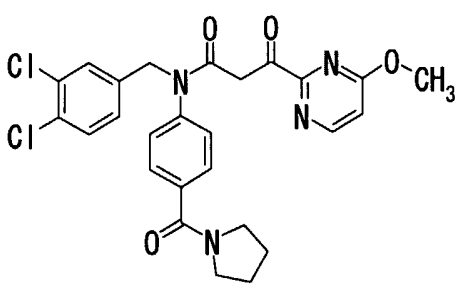
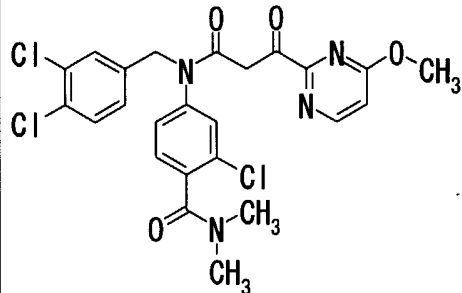
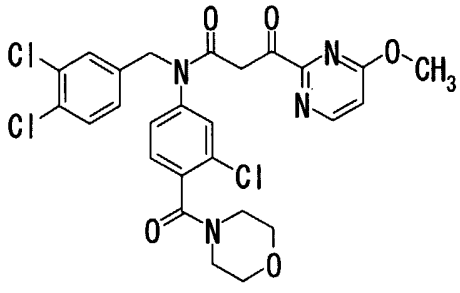
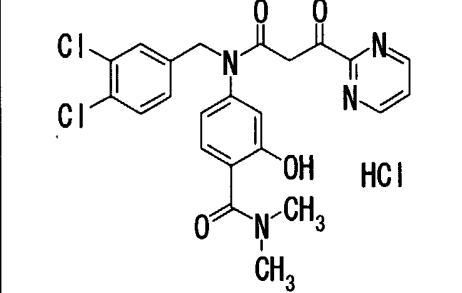
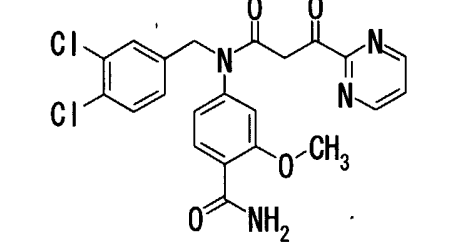
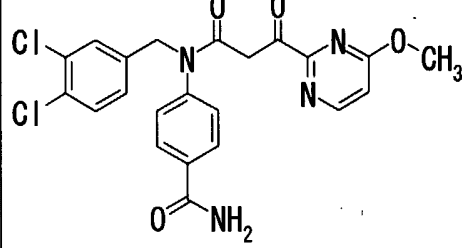
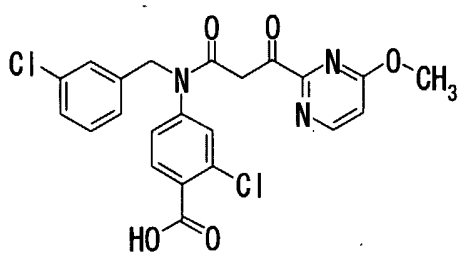
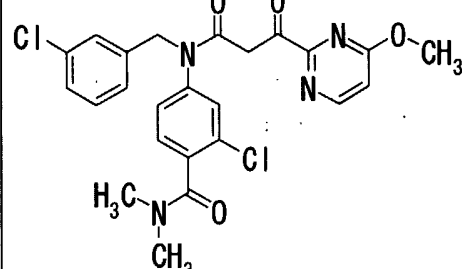
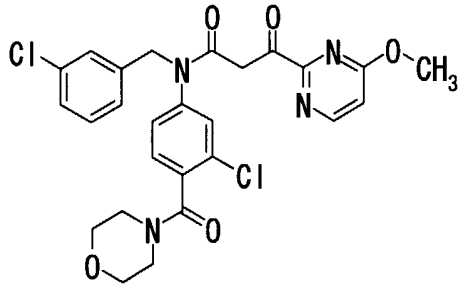
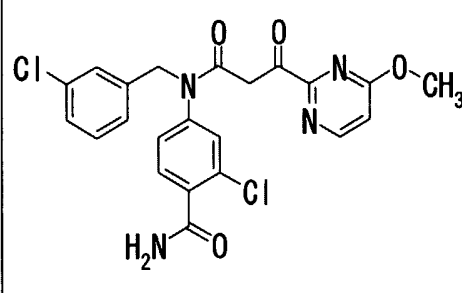
|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-313 |  | 5-314 |  |
| 5-315 |  | 5-316 |  |
| 5-317 |  | 5-318 |  |
| 5-319 |  | 5-320 |  |
| 5-321 |  | 5-322 |  |
| 5-323 |  | 5-324 |  |

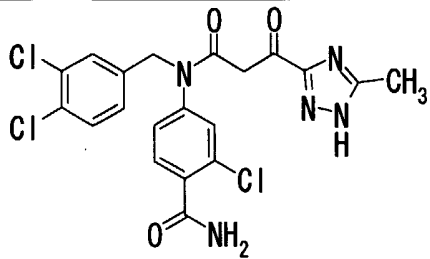
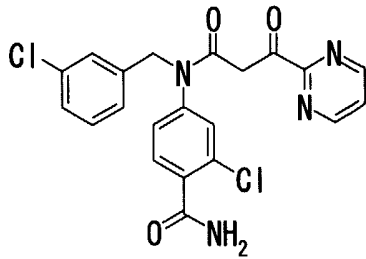
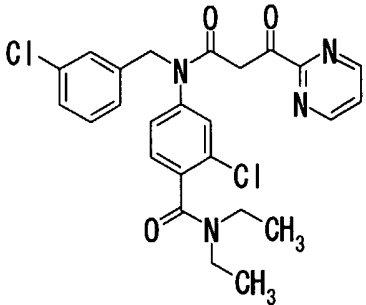
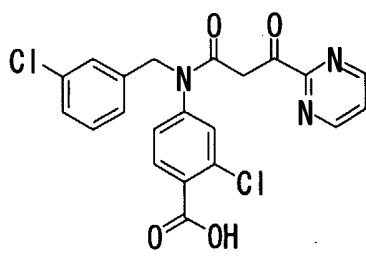
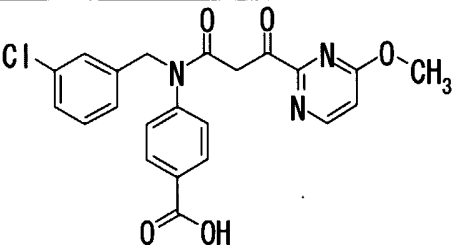
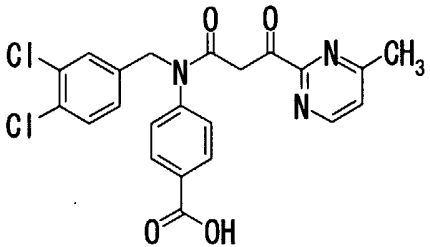
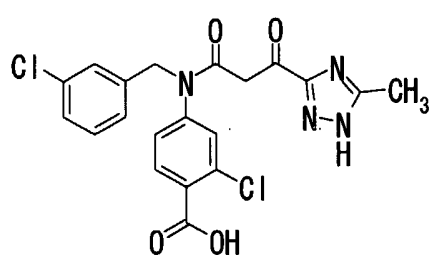
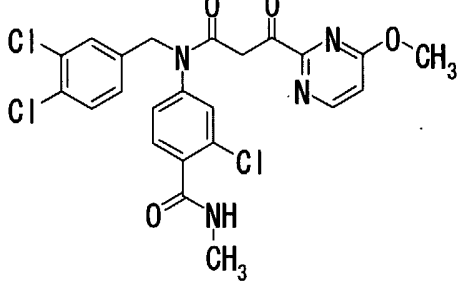
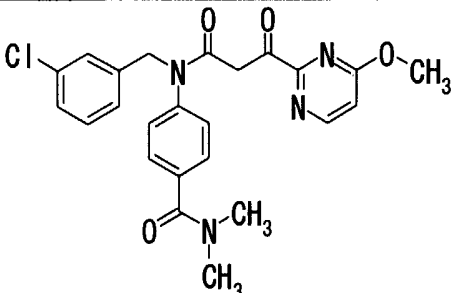
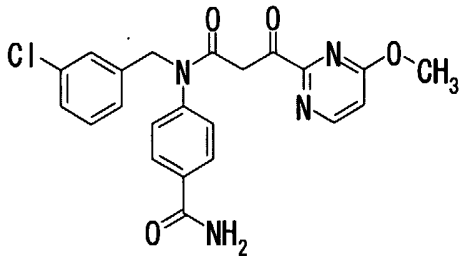
|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-325 |    | 5-326 |    |
| 5-327 |    | 5-328 |    |
| 5-329 |   | 5-330 |   |
| 5-331 |  | 5-332 |  |
| 5-333 |  | 5-334 |  |

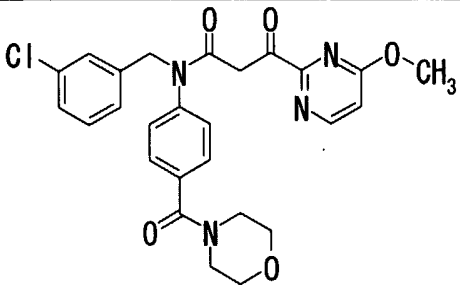
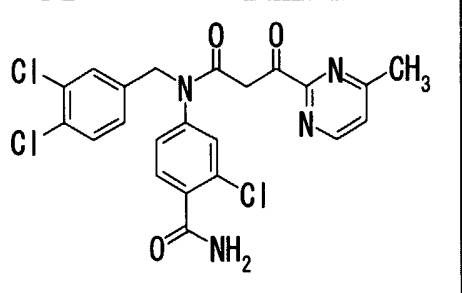
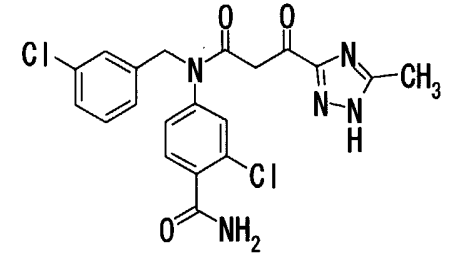
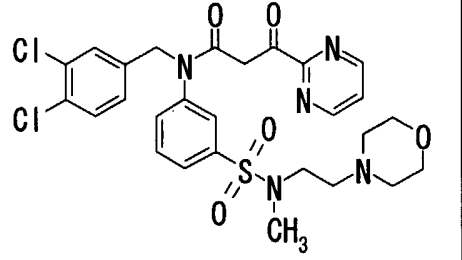
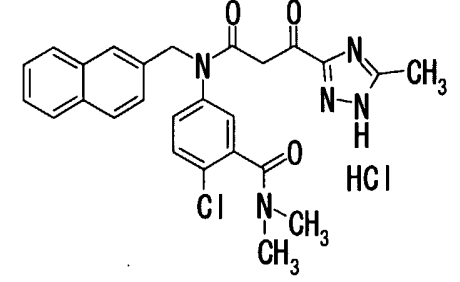
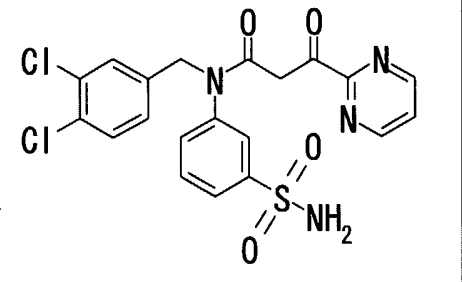
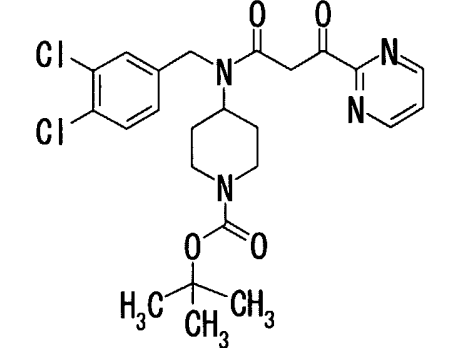
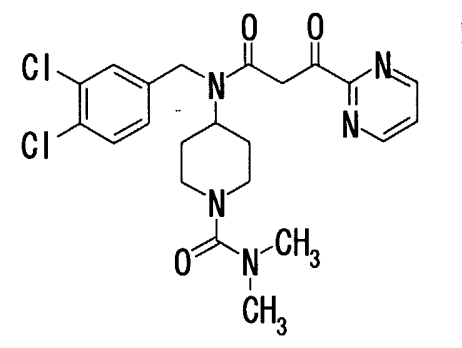
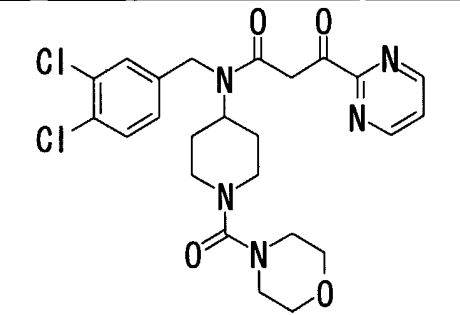
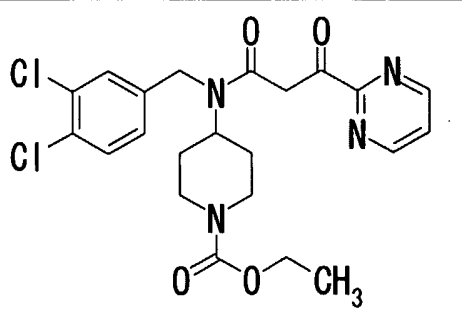
|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-335 |    | 5-336 |    |
| 5-337 |    | 5-338 |    |
| 5-339 |   | 5-340 |   |
| 5-341 |  | 5-342 |  |
| 5-343 |  | 5-344 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-345 |    | 5-346 |    |
| 5-347 |    | 5-348 |    |
| 5-349 |   | 5-350 |   |
| 5-351 |  | 5-352 |  |
| 5-353 |  | 5-354 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-355 |    | 5-356 |    |
| 5-357 |    | 5-358 |    |
| 5-359 |   | 5-360 |   |
| 5-361 |  | 5-362 |  |
| 5-363 |  | 5-364 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-365 |    | 5-366 |    |
| 5-367 |    | 5-368 |    |
| 5-369 |   | 5-370 |   |
| 5-371 |  | 5-372 |  |
| 5-373 |  | 5-374 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-375 |    | 5-376 |    |
| 5-377 |    | 5-378 |    |
| 5-379 |   | 5-380 |   |
| 5-381 |  | 5-382 |  |
| 5-383 |  | 5-384 |  |

|       |                                                                                     |       |                                                                                      |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-385 |    | 5-386 |    |
| 5-387 |    | 5-388 |    |
| 5-389 |   | 5-390 |   |
| 5-391 |  | 5-392 |  |
| 5-393 |  | 5-394 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-395 |  | 5-396 |  |
| 5-397 |  | 5-398 |  |
| 5-399 |  | 5-400 |  |
| 5-401 |  | 5-402 |  |
| 5-403 |  | 5-404 |  |

|       |  |       |  |
|-------|--|-------|--|
| 5-405 |  | 5-406 |  |
| 5-407 |  | 5-408 |  |
| 5-409 |  | 5-410 |  |
| 5-411 |  | 5-412 |  |
| 5-413 |  | 5-414 |  |

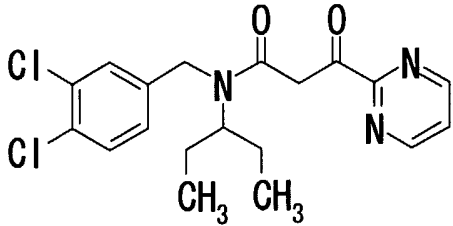
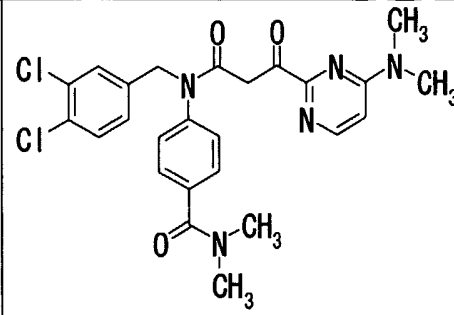
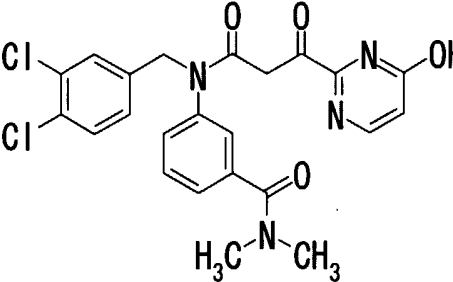
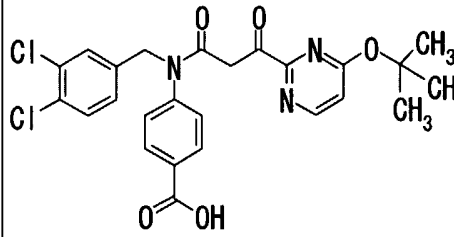
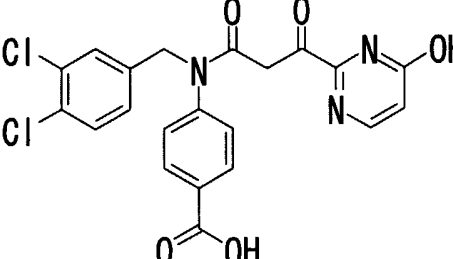
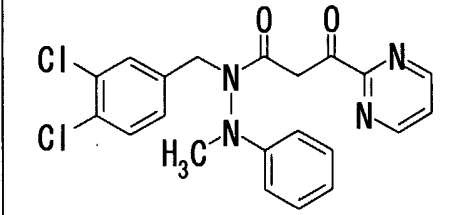
|       |                                                                                    |       |                                                                                     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-415 |   | 5-416 |   |
| 5-417 |   | 5-418 |   |
| 5-419 |  | 5-420 |  |

表 6

| 実施例<br>番号 | 酵素活性 I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) | 実施例<br>番号 | 酵素活性 I C <sub>50</sub><br>( $\mu$ M) |
|-----------|--------------------------------------|-----------|--------------------------------------|
| 1-1       | 0.46                                 | 1-2       | 0.033                                |
| 1-3       | 0.015                                | 1-5       | 8.9                                  |
| 1-8       | 1.6                                  | 1-10      | 3.4                                  |
| 1-11      | 2.1                                  | 1-12      | 2.9                                  |
| 1-14      | 0.23                                 | 1-16      | 0.22                                 |
| 1-19      | 0.24                                 | 1-20      | 0.041                                |
| 1-21      | 0.16                                 | 1-22      | 0.49                                 |
| 1-23      | 0.67                                 | 1-24      | 0.48                                 |
| 1-25      | 1.1                                  | 1-26      | 0.9                                  |
| 1-27      | 0.16                                 | 1-28      | 0.58                                 |
| 1-29      | 1.1                                  | 1-30      | 0.2                                  |
| 1-31      | 0.43                                 | 1-32      | 0.72                                 |
| 1-33      | 2.2                                  | 1-34      | 0.049                                |
| 1-35      | 0.82                                 | 1-36      | 0.29                                 |
| 1-37      | 0.57                                 | 1-38      | 0.41                                 |
| 1-39      | 0.072                                | 1-40      | 0.79                                 |
| 1-41      | 0.4                                  | 1-44      | 2.4                                  |
| 1-45      | 0.061                                | 1-47      | 0.24                                 |
| 1-48      | 0.81                                 | 1-49      | 1                                    |
| 1-50      | 2.3                                  | 1-51      | 0.46                                 |
| 1-52      | 1.3                                  | 1-53      | 0.65                                 |
| 1-55      | 1.3                                  | 1-56      | 0.71                                 |
| 1-57      | 1                                    | 1-58      | 0.79                                 |
| 1-59      | 0.66                                 | 1-60      | 0.25                                 |

|       |        |       |       |
|-------|--------|-------|-------|
| 1-61  | 0.25   | 1-66  | 0.25  |
| 1-70  | 0.057  | 1-71  | 0.084 |
| 1-73  | 0.43   | 1-74  | 0.19  |
| 1-75  | 0.31   | 1-76  | 1.8   |
| 1-77  | 0.094  | 1-78  | 0.048 |
| 1-79  | 0.64   | 1-81  | 0.15  |
| 1-82  | 0.087  | 1-83  | 0.051 |
| 1-84  | 0.067  | 1-85  | 0.77  |
| 1-86  | 2.2    | 1-87  | 0.023 |
| 1-88  | 0.038  | 1-89  | 0.032 |
| 1-90  | 0.046  | 1-91  | 0.033 |
| 1-92  | 0.072  | 1-93  | 0.033 |
| 1-94  | 0.032  | 1-95  | 0.022 |
| 1-96  | 0.069  | 1-97  | 0.077 |
| 1-98  | 2.1    | 1-99  | 0.042 |
| 1-100 | 0.056  | 1-101 | 0.024 |
| 1-102 | 0.017  | 1-103 | 0.84  |
| 1-104 | 0.16   | 1-105 | 0.027 |
| 1-106 | 0.041  | 1-107 | 0.65  |
| 1-108 | 0.085  | 1-109 | 0.082 |
| 1-110 | 0.049  | 1-111 | 0.017 |
| 1-112 | 0.057  | 1-113 | 1.0   |
| 1-114 | 0.022  | 1-115 | 0.024 |
| 1-116 | 0.0092 | 1-117 | 0.055 |
| 1-118 | 0.034  | 1-119 | 0.056 |
| 1-120 | 0.029  | 1-121 | 0.033 |
| 1-122 | 0.15   | 1-123 | 0.012 |
| 1-124 | 0.014  | 1-125 | 0.021 |

|       |        |       |        |
|-------|--------|-------|--------|
| 1-126 | 0.046  | 1-127 | 0.059  |
| 1-128 | 0.029  | 1-129 | 0.019  |
| 1-130 | 0.013  | 1-131 | 0.027  |
| 1-132 | 0.030  | 1-133 | 0.11   |
| 1-134 | 0.088  | 1-135 | 0.011  |
| 1-136 | 0.022  | 1-137 | 0.010  |
| 1-138 | 0.013  | 1-139 | 0.014  |
| 1-140 | 0.067  | 1-141 | 0.017  |
| 1-142 | 0.015  | 1-143 | 0.020  |
| 1-144 | 0.018  | 1-145 | 0.035  |
| 1-146 | 0.045  | 1-147 | 0.031  |
| 1-148 | 0.015  | 1-149 | 0.011  |
| 1-150 | 0.048  | 1-151 | 0.042  |
| 1-152 | 0.016  | 1-153 | 0.020  |
| 1-154 | 0.017  | 1-155 | 0.056  |
| 1-156 | 0.076  | 1-157 | 0.073  |
| 1-158 | 0.026  | 1-159 | 0.16   |
| 1-160 | 0.29   | 1-161 | 0.038  |
| 1-162 | 0.049  | 1-163 | 0.079  |
| 1-164 | 0.12   | 1-165 | 0.026  |
| 1-166 | 0.028  | 1-167 | 0.018  |
| 1-168 | 0.0093 | 1-169 | 0.025  |
| 1-170 | 0.026  | 1-171 | 0.017  |
| 1-172 | 0.041  | 1-173 | 0.054  |
| 1-174 | 0.031  | 1-175 | 0.015  |
| 1-176 | 0.015  | 1-177 | 0.033  |
| 1-178 | 0.012  | 1-179 | 0.0079 |
| 1-181 | 0.014  | 1-182 | 0.012  |

|       |        |       |        |
|-------|--------|-------|--------|
| 1-183 | 0.010  | 1-184 | 0.030  |
| 1-185 | 0.010  | 1-186 | 0.039  |
| 1-187 | 0.028  | 1-188 | 0.013  |
| 1-189 | 0.017  | 1-190 | 0.019  |
| 1-191 | 0.018  | 1-192 | 0.017  |
| 1-193 | 0.023  | 1-194 | 0.019  |
| 1-195 | 0.022  | 1-196 | 0.027  |
| 1-197 | 0.0081 | 1-198 | 0.085  |
| 1-199 | 0.016  | 1-200 | 0.029  |
| 1-201 | 0.024  | 1-202 | 0.022  |
| 1-203 | 0.066  | 1-204 | 0.12   |
| 1-205 | 0.040  | 1-206 | 0.025  |
| 1-207 | 0.033  | 1-208 | 0.033  |
| 1-209 | 0.024  | 1-210 | 0.044  |
| 1-211 | 0.010  | 1-212 | 0.011  |
| 1-213 | 0.011  | 1-214 | 0.0052 |
| 1-215 | 0.0041 | 1-216 | 0.0085 |
| 1-217 | 0.020  | 1-218 | 0.011  |
| 1-219 | 0.0088 | 1-220 | 0.0053 |
| 1-221 | 0.014  | 1-222 | 0.017  |
| 1-223 | 0.033  | 1-224 | 0.025  |
| 2-1   | 0.49   | 2-2   | 0.074  |
| 2-4   | 3.3    | 2-6   | 1.5    |
| 2-8   | 1.8    | 2-9   | 4.7    |
| 2-11  | 1      | 2-12  | 2.1    |
| 2-13  | 2.2    | 2-14  | 4.3    |
| 2-15  | 0.62   | 2-16  | 0.2    |
| 2-17  | 7.7    | 2-18  | 3.2    |

|      |       |      |       |
|------|-------|------|-------|
| 2-19 | 0.53  | 2-20 | 0.14  |
| 2-21 | 0.033 | 2-22 | 0.14  |
| 2-23 | 0.12  | 2-24 | 0.069 |
| 2-25 | 0.21  | 2-26 | 0.15  |
| 2-27 | 0.047 | 2-28 | 0.12  |
| 2-29 | 0.13  | 2-30 | 0.11  |
| 2-31 | 0.24  | 2-32 | 0.086 |
| 2-33 | 0.051 | 2-34 | 0.2   |
| 2-35 | 0.25  | 2-36 | 0.14  |
| 2-37 | 0.045 | 2-38 | 0.61  |
| 2-39 | 0.071 | 2-40 | 0.17  |
| 2-42 | 0.041 | 2-43 | 0.11  |
| 2-44 | 0.026 | 2-45 | 0.1   |
| 2-46 | 0.092 | 2-47 | 0.13  |
| 2-48 | 0.2   | 2-49 | 0.14  |
| 2-50 | 0.29  | 2-51 | 0.33  |
| 2-52 | 0.14  | 2-53 | 0.5   |
| 2-55 | 2.6   | 2-56 | 0.84  |
| 2-57 | 0.13  | 2-58 | 0.15  |
| 2-59 | 0.55  | 2-60 | 0.22  |
| 2-61 | 0.23  | 2-62 | 0.13  |
| 2-63 | 0.64  | 2-65 | 0.43  |
| 2-66 | 0.44  | 2-68 | 0.052 |
| 2-69 | 0.83  | 2-70 | 0.6   |
| 2-72 | 2.1   | 2-73 | 0.18  |
| 2-74 | 0.059 | 2-75 | 0.56  |
| 2-76 | 0.45  | 2-77 | 0.1   |
| 2-78 | 0.046 | 2-79 | 0.065 |

|      |        |      |        |
|------|--------|------|--------|
| 2-80 | 0.044  | 2-82 | 0.055  |
| 2-83 | 0.095  | 2-84 | 0.048  |
| 3-4  | 0.14   | 3-5  | 0.33   |
| 3-6  | 0.53   | 3-9  | 0.89   |
| 3-13 | 0.65   | 3-14 | 0.37   |
| 3-17 | 0.40   | 4-1  | 2.7    |
| 4-2  | 0.79   | 4-3  | 0.077  |
| 4-4  | 0.11   | 4-5  | 0.15   |
| 4-6  | 0.13   | 4-7  | 0.42   |
| 4-8  | 0.18   | 4-9  | 0.85   |
| 4-12 | 0.16   | 4-13 | 0.16   |
| 5-1  | 0.12   | 5-2  | 0.14   |
| 5-3  | 0.024  | 5-4  | 0.043  |
| 5-5  | 0.0072 | 5-6  | 0.031  |
| 5-7  | 0.017  | 5-8  | 0.011  |
| 5-9  | 0.018  | 5-10 | 0.0072 |
| 5-11 | 0.0090 | 5-12 | 0.031  |
| 5-13 | 0.041  | 5-15 | 0.19   |
| 5-16 | 0.059  | 5-17 | 0.13   |
| 5-18 | 0.18   | 5-19 | 0.15   |
| 5-21 | 0.37   | 5-22 | 2      |
| 5-23 | 0.27   | 5-24 | 0.16   |
| 5-27 | 1.4    | 5-28 | 1      |
| 5-33 | 0.29   | 5-34 | 0.14   |
| 5-35 | 1.8    | 5-38 | 1.5    |
| 5-40 | 0.075  | 5-41 | 1.1    |
| 5-42 | 0.68   | 5-43 | 0.31   |
| 5-44 | 0.27   | 5-45 | 0.17   |

|       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|
| 5-46  | 0.17  | 5-48  | 2.2   |
| 5-50  | 0.12  | 5-51  | 0.3   |
| 5-52  | 0.1   | 5-53  | 0.53  |
| 5-54  | 0.26  | 5-57  | 0.16  |
| 5-58  | 0.15  | 5-59  | 2.9   |
| 5-60  | 0.13  | 5-61  | 0.14  |
| 5-62  | 0.17  | 5-63  | 0.12  |
| 5-64  | 0.21  | 5-65  | 0.11  |
| 5-66  | 0.076 | 5-67  | 0.37  |
| 5-68  | 1.8   | 5-69  | 0.094 |
| 5-70  | 0.088 | 5-71  | 0.057 |
| 5-72  | 0.1   | 5-73  | 0.073 |
| 5-74  | 0.13  | 5-75  | 0.046 |
| 5-76  | 0.036 | 5-77  | 0.11  |
| 5-78  | 0.034 | 5-79  | 0.090 |
| 5-80  | 0.044 | 5-81  | 0.066 |
| 5-82  | 0.038 | 5-83  | 0.14  |
| 5-84  | 0.084 | 5-85  | 0.048 |
| 5-86  | 0.18  | 5-87  | 0.079 |
| 5-88  | 0.032 | 5-89  | 0.077 |
| 5-90  | 0.36  | 5-91  | 0.050 |
| 5-92  | 0.30  | 5-93  | 0.17  |
| 5-94  | 0.11  | 5-95  | 0.022 |
| 5-96  | 0.029 | 5-97  | 0.050 |
| 5-98  | 0.031 | 5-99  | 0.037 |
| 5-100 | 0.044 | 5-101 | 0.077 |
| 5-102 | 0.072 | 5-103 | 0.25  |
| 5-104 | 0.41  | 5-105 | 0.11  |

|       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|
| 5-106 | 0.12  | 5-107 | 0.13  |
| 5-108 | 0.087 | 5-109 | 0.072 |
| 5-111 | 0.016 | 5-112 | 0.47  |
| 5-113 | 0.023 | 5-114 | 0.040 |
| 5-115 | 0.041 | 5-116 | 0.072 |
| 5-117 | 0.26  | 5-118 | 0.042 |
| 5-119 | 0.058 | 5-120 | 0.10  |
| 5-121 | 0.039 | 5-122 | 0.044 |
| 5-123 | 0.059 | 5-124 | 0.15  |
| 5-125 | 0.056 | 5-126 | 0.18  |
| 5-127 | 0.33  | 5-128 | 0.21  |
| 5-129 | 0.17  | 5-130 | 0.11  |
| 5-131 | 0.061 | 5-132 | 0.038 |
| 5-133 | 0.017 | 5-134 | 1.9   |
| 5-135 | 0.028 | 5-136 | 0.13  |
| 5-137 | 0.059 | 5-138 | 0.099 |
| 5-139 | 0.031 | 5-140 | 0.12  |
| 5-141 | 0.19  | 5-142 | 0.15  |
| 5-143 | 0.037 | 5-144 | 0.11  |
| 5-145 | 0.078 | 5-146 | 0.046 |
| 5-148 | 0.11  | 5-149 | 0.082 |
| 5-150 | 0.10  | 5-151 | 0.12  |
| 5-152 | 0.035 | 5-153 | 0.12  |
| 5-154 | 0.077 | 5-155 | 0.73  |
| 5-156 | 0.23  | 5-157 | 0.26  |
| 5-158 | 0.21  | 5-159 | 0.090 |
| 5-160 | 0.17  | 5-161 | 0.10  |
| 5-162 | 0.025 | 5-164 | 0.064 |

|       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|
| 5-165 | 0.040 | 5-166 | 0.031 |
| 5-167 | 0.040 | 5-168 | 0.054 |
| 5-169 | 0.061 | 5-170 | 0.033 |
| 5-171 | 0.048 | 5-172 | 0.16  |
| 5-173 | 1.5   | 5-174 | 0.089 |
| 5-176 | 0.029 | 5-179 | 0.40  |
| 5-181 | 0.049 | 5-185 | 0.18  |
| 5-186 | 0.036 | 5-187 | 0.044 |
| 5-188 | 0.064 | 5-189 | 0.30  |
| 5-190 | 0.62  | 5-191 | 0.021 |
| 5-192 | 0.023 | 5-193 | 0.067 |
| 5-194 | 0.42  | 5-195 | 0.068 |
| 5-197 | 0.035 | 5-198 | 0.052 |
| 5-199 | 0.033 | 5-200 | 0.020 |
| 5-201 | 0.029 | 5-202 | 0.025 |
| 5-203 | 0.055 | 5-205 | 0.013 |
| 5-206 | 0.037 | 5-207 | 0.073 |
| 5-208 | 0.14  | 5-209 | 0.071 |
| 5-210 | 0.22  | 5-211 | 0.33  |
| 5-212 | 0.37  | 5-213 | 0.026 |
| 5-214 | 0.13  | 5-215 | 0.43  |
| 5-217 | 2.6   | 5-218 | 0.096 |
| 5-219 | 0.044 | 5-220 | 0.16  |
| 5-221 | 1.1   | 5-222 | 0.68  |
| 5-223 | 0.041 | 5-224 | 0.2   |
| 5-225 | 0.063 | 5-226 | 0.031 |
| 5-227 | 0.086 | 5-228 | 0.055 |
| 5-229 | 0.23  | 5-230 | 0.18  |

|       |        |       |        |
|-------|--------|-------|--------|
| 5-231 | 0. 57  | 5-232 | 0. 13  |
| 5-233 | 0. 34  | 5-234 | 0. 83  |
| 5-235 | 0. 60  | 5-236 | 0. 56  |
| 5-237 | 0. 77  | 5-238 | 1. 5   |
| 5-239 | 0. 059 | 5-240 | 0. 039 |
| 5-241 | 0. 033 | 5-242 | 0. 058 |
| 5-243 | 0. 042 | 5-244 | 0. 050 |
| 5-245 | 0. 040 | 5-246 | 0. 050 |
| 5-247 | 0. 062 | 5-248 | 0. 053 |
| 5-249 | 0. 51  | 5-250 | 0. 29  |
| 5-251 | 0. 056 | 5-252 | 1. 0   |
| 5-253 | 0. 21  | 5-254 | 0. 54  |
| 5-255 | 0. 83  | 5-256 | 1. 1   |
| 5-257 | 0. 43  | 5-259 | 0. 36  |
| 5-260 | 0. 14  | 5-261 | 0. 037 |
| 5-262 | 0. 15  | 5-263 | 0. 060 |
| 5-264 | 0. 27  | 5-265 | 0. 14  |
| 5-266 | 0. 078 | 5-267 | 0. 069 |
| 5-268 | 0. 078 | 5-269 | 0. 039 |
| 5-270 | 0. 060 | 5-271 | 0. 38  |
| 5-272 | 0. 19  | 5-273 | 0. 085 |
| 5-274 | 0. 036 | 5-275 | 0. 21  |
| 5-276 | 0. 049 | 5-277 | 0. 052 |
| 5-278 | 0. 058 | 5-279 | 0. 096 |
| 5-280 | 0. 042 | 5-281 | 0. 060 |
| 5-282 | 0. 034 | 5-283 | 0. 21  |
| 5-284 | 0. 053 | 5-285 | 0. 041 |
| 5-286 | 0. 037 | 5-287 | 0. 024 |

|       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|
| 5-288 | 0.024 | 5-289 | 0.048 |
| 5-290 | 0.037 | 5-291 | 0.021 |
| 5-292 | 0.072 | 5-293 | 0.034 |
| 5-294 | 0.044 | 5-295 | 0.062 |
| 5-296 | 0.50  | 5-297 | 0.039 |
| 5-298 | 0.016 | 5-299 | 0.95  |
| 5-300 | 0.046 | 5-301 | 0.043 |
| 5-302 | 0.028 | 5-303 | 0.016 |
| 5-304 | 0.52  | 5-305 | 0.30  |
| 5-306 | 0.024 | 5-307 | 0.018 |
| 5-308 | 0.11  | 5-309 | 0.34  |
| 5-310 | 1.6   | 5-311 | 0.013 |
| 5-312 | 0.033 | 5-313 | 0.033 |
| 5-314 | 0.47  | 5-315 | 0.15  |
| 5-316 | 0.018 | 5-317 | 0.017 |
| 5-318 | 0.05  | 5-319 | 0.24  |
| 5-320 | 0.21  | 5-321 | 0.02  |
| 5-322 | 0.043 | 5-323 | 0.23  |
| 5-324 | 0.15  | 5-325 | 0.18  |
| 5-326 | 0.038 | 5-327 | 0.043 |
| 5-328 | 0.058 | 5-329 | 0.041 |
| 5-330 | 0.049 | 5-331 | 0.050 |
| 5-332 | 0.055 | 5-333 | 0.018 |
| 5-334 | 0.043 | 5-335 | 0.042 |
| 5-336 | 0.050 | 5-337 | 0.058 |
| 5-338 | 0.036 | 5-339 | 0.051 |
| 5-340 | 0.018 | 5-341 | 0.029 |
| 5-342 | 0.035 | 5-343 | 0.015 |

|       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|
| 5-344 | 0.035 | 5-345 | 0.032 |
| 5-346 | 0.029 | 5-347 | 0.067 |
| 5-348 | 0.058 | 5-349 | 0.061 |
| 5-350 | 0.035 | 5-351 | 0.071 |
| 5-352 | 0.074 | 5-353 | 0.068 |
| 5-354 | 0.073 | 5-355 | 0.046 |
| 5-356 | 0.021 | 5-357 | 0.024 |
| 5-358 | 0.049 | 5-359 | 0.023 |
| 5-360 | 0.061 | 5-361 | 0.084 |
| 5-362 | 0.031 | 5-363 | 0.020 |
| 5-364 | 0.017 | 5-365 | 0.018 |
| 5-366 | 0.012 | 5-367 | 0.010 |
| 5-369 | 0.056 | 5-370 | 0.033 |
| 5-371 | 0.019 | 5-372 | 0.031 |
| 5-373 | 0.034 | 5-374 | 0.031 |
| 5-375 | 0.031 | 5-376 | 0.098 |
| 5-377 | 0.065 | 5-378 | 0.073 |
| 5-379 | 0.031 | 5-380 | 0.061 |
| 5-381 | 0.17  | 5-382 | 0.014 |
| 5-383 | 0.068 | 5-384 | 0.061 |
| 5-385 | 0.074 | 5-386 | 0.037 |
| 5-387 | 0.24  | 5-388 | 0.033 |
| 5-389 | 0.10  | 5-390 | 0.033 |
| 5-391 | 2.5   | 5-395 | 0.015 |
| 5-396 | 0.024 | 5-399 | 0.058 |
| 5-400 | 2.7   | 5-401 | 1.1   |
| 5-402 | 0.17  | 5-403 | 0.15  |
| 5-404 | 0.19  | 5-405 | 3.0   |

|       |        |       |       |
|-------|--------|-------|-------|
| 5-406 | 0.41   | 5-407 | 0.18  |
| 5-408 | 0.26   | 5-409 | 0.91  |
| 5-410 | 0.087  | 5-411 | 0.018 |
| 5-412 | 0.017  | 5-414 | 0.14  |
| 5-416 | 0.014  | 5-417 | 0.038 |
| 5-418 | 0.0043 | 5-419 | 0.045 |
| 5-420 | 0.65   |       |       |

以下に上記表 1 から表 5 に示される実施例化合物の物性データを示す。

実施例1-78:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.9(bs, 1H), 8.06(d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.89(s, 1H), 7.6-7.8(m, 3H), 7.58(s, 1H), 7.3-7.5(m, 4H), 7.1-7.2(m, 1H), 5.64(s, 1H), 5.16(s, 2H), 1.46(s, 9H).

実施例1-100:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.13(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.36(d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.32(d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.18(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.0-7.1(m, 1H), 5.70(s, 1H), 4.94(s, 2H), 1.47(s, 9H).

実施例1-109:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.72(bs, 1H), 7.47(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.8-7.4(m, 5H), 5.73(s, 1H), 4.7-5.0(m, 1H), 4.89(s, 2H), 3.12(bs, 3H), 2.99(bs, 3H), 1.0-2.3(m, 10H).

実施例1-111:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.52(s, 1H), 7.82(d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.39(d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.34(d, 1H,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.19(d, 1H,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.06-7.02(m, 2H), 6.36(bs, 1H), 6.08(bs, 1H), 5.68(bs, 1H), 4.89(s, 2H), 1.77(q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.45(s, 6H), 0.84(t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

実施例1-114:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.34(bs, 1H), 8.11(bd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.84(bs, 1H), 7.51(dd, 1H,  $J=7.9, 7.9\text{Hz}$ ), 7.38(d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.34(d, 1H,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.25(bd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.08(dd, 1H,  $J=2.3, 7.9\text{Hz}$ ), 5.56(s, 1H), 4.93(bs, 2H), 1.45(s, 6H), 0.75(s, 9H).

実施例1-115:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.2(bs, 1H), 8.21(d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.39(d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.3-7.4(m, 1H), 7.0-7.1(m, 1H), 6.8-6.9(m, 1H), 6.66(s, 1H), 5.62(s, 1H),

4. 91 (s, 2H), 3. 96 (s, 3H), 1. 46 (s, 6H), 0. 79 (s, 9H).

实施例1-116:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13. 41 (bs, 1H), 8. 12 (bd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 87 (bs, 1H), 7. 52 (dd, 1H,  $J=7.9, 7.9\text{Hz}$ ), 7. 38 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7. 35 (d, 1H,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7. 27 (b d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7. 08 (dd, 1H,  $J=2.3, 8.3\text{Hz}$ ), 5. 69 (s, 1H), 4. 95 (bs, 2H), 4. 49 (s, 1H),  
5 1. 54-1. 39 (m, 4H), 1. 01 (s, 6H), 0. 73 (s, 6H).

实施例1-117:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13. 72 (bs, 1H), 7. 47 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 36 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 32 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7. 0-7. 1 (m, 3H), 5. 69 (s, 1H), 4. 89 (s, 2H), 3. 3-3. 8 (m, 6H), 3. 36 (s, 3H), 3. 12 (bs, 3H), 3. 00 (bs, 3H), 1. 44 (s, 6H).

实施例1-118:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13. 5 (bs, 1H), 8. 14 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 3-7. 4 (m, 2H), 7. 18 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 0-7. 1 (m, 1H), 5. 69 (s, 1H), 4. 94 (s, 2H), 1. 74 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1. 43 (s, 6H), 0. 80 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

实施例1-119:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13. 69 (bs, 1H), 7. 46 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 37 (d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7. 31 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7. 11 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 05 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 5. 69 (s, 1H), 4. 89 (s, 2H), 3. 2-3. 9 (m, 8H), 1. 75 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1. 43 (s, 6H), 0. 82 (t, 3 H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

实施例1-122:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13. 64 (bs, 1H), 7. 47 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7. 3-7. 4 (m, 2H), 7. 09 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 04 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.4\text{Hz}$ ), 5. 68 (s, 1H), 4. 89 (s, 2H), 3. 17 (bs, 3H), 2. 97 (bs, 3H), 1. 65 (s, 6H).

实施例1-124:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13. 7 (bs, 1H), 7. 95 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 7-7. 9 (m, 3H), 7. 60 (s, 1H), 7. 4-7. 5 (m, 2H), 7. 2-7. 4 (m, 2H), 6. 9-7. 1 (m, 1H), 5. 75 (bs, 1H), 5. 14 (s, 2H), 1. 75 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  $J=1.45$  (s, 6H), 0. 81 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

实施例1-125:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13. 62 (s, 1H), 8. 02 (bs, 1H), 7. 72 (bs, 1H), 7. 47 (bs, 1H), 7. 35 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7. 32 (d, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7. 07 (dd, 1H,  $J=2.3, 8.3\text{Hz}$ ), 6. 70 (bd, 1H,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 5. 69 (s, 1H), 4. 91 (bs, 2H), 3. 07 (s, 3H), 2. 85 (s, 3H), 2. 17 (s, 3H),  
25 1. 75 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1. 42 (s, 6H), 0. 82 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

实施例1-128:  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  13. 70 (bs, 1H), 7. 4-7. 8 (m, 11H), 5. 58 (s,  $1\text{H} \times 0.9$ ), 5. 20 (s,  $2\text{H} \times 0.9$ ), 5. 08 (s,  $2\text{H} \times 0.1$ ), 3. 62 (s,  $2\text{H} \times 0.1$ ), 1. 75 (q,  $2\text{H} \times 0.1$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1. 61 (q,  $2\text{H} \times 0.9$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1. 42 (s,  $6\text{H} \times 0.1$ ), 1. 34 (s,  $6\text{H} \times 0.9$ ), 0. 83 (t,  $3\text{H} \times 0.1$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 0. 67 (t,  $3\text{H} \times 0.9$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

实施例1-129:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.50 (bs, 1H), 7.95 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.80 (bs, 1H), 7.61–7.52 (m, 4H), 7.27 (dd, 1H,  $J=1.8, 8.1\text{Hz}$ ), 5.55 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.61 (q, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.34 (s, 6H), 0.66 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ).

实施例1-130:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.49 (s, 1H), 7.89 (bd, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.63 (dd, 1H,  $J=7.9, 7.9\text{Hz}$ ), 7.56 (bs, 1H), 7.37 (d, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.35 (bd, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.27 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H,  $J=2.3, 7.9\text{Hz}$ ), 5.56 (bs, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.14 (septet, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.73 (q, 2H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.42 (s, 6H), 1.24 (d, 6H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.79 (t, 3H,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

实施例1-135:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.71 (bs, 1H), 7.46 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.2–7.3 (m, 3H), 7.0–7.2 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.10 (bs, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.92 (bs, 3H), 1.44 (s, 6H).

实施例1-136:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.74 (bs, 1H), 8.06 (d, 2H,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.7–7.9 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.3–7.5 (m, 3H), 7.17 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 5.70 (bs, 1H), 5.16 (s, 2H), 1.72 (q, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.43 (s, 6H), 0.79 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

实施例1-137:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.45 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.39 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.34 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.2–7.3 (m, 1H), 7.0–7.1 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.76 (q, 2H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.45 (s, 6H), 0.82 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

实施例1-138:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.64 (bs, 1H), 7.47 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.0–7.2 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.12 (bs, 3H), 2.99 (bs, 3H), 1.80 (q, 6H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 0.75 (t, 9H,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

实施例1-139:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.68 (bs, 1H), 7.47 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.34 (d, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.10 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.0–7.1 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.64 (t, 1H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.12 (bs, 3H), 2.98 (bs, 3H), 1.8–2.0 (m, 2H), 0.83 (d, 6H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.77 (d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ ).

实施例1-141:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.63 (s, 1H), 7.95 (bd, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.68 (bs, 1H), 7.50 (dd, 1H,  $J=8.1, 8.1\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.32 (d, 1H,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.19 (bd, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.06 (dd, 1H,  $J=2.2, 8.1\text{Hz}$ ), 5.60 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.72 (q, 2H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.42 (s, 6H), 0.78 (t, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ).

实施例1-143:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.77 (bs, 1H), 7.7–7.9 (m, 5H), 7.57 (s, 1H), 7.3–7.5 (m, 3H), 7.1–7.3 (m, 2H), 5.69 (bs, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.36 (bs, 1H), 2.6–2.8 (m, 3

H), 1.74 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.43 (s, 6H), 0.81 (t, 3H, J=7.5Hz).

实施例1-144:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.57 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.29 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.25 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.04 (dd, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 5.65 (bs, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 1.74 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.43 (s, 6H), 0.81 (t, 3H, J=7.5Hz).

实施例1-147:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.90 (s, 1H), 7.7-7.9 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.08 (d, 2H, J=8.2Hz), 5.70 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.10 (bs, 3H), 2.95 (bs, 3H), 1.73 (q, 2H, J=7.4Hz), 1.42 (s, 6H), 0.80 (t, 3H, J=7.4Hz).

实施例1-148:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.59 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.15-7.2 (m, 1H), 7.05 (dd, 1H, J=1.8, 8.4Hz), 6.95-7.03 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.75 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.44 (s, 6H), 0.83 (t, 3H, J=7.5Hz).

实施例1-149:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.51 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.0-7.1 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.6-2.0 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 0.78 (t, 3H, J=7.5Hz).

实施例1-150:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.50 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.0-7.1 (m, 1H), 6.8-7.0 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.75 (q, 2H, J=7.4Hz), 1.44 (s, 3H), 0.81 (t, 3H, J=7.4Hz).

实施例1-151:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.70 (bs, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.25-7.3 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H, J=2.1, 8.0Hz), 6.70 (dd, 1H, J=1.8, 8.0Hz), 6.52 (d, 1H, J=2.1Hz), 5.72 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.74 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.43 (s, 6H), 0.81 (t, 3H, J=7.5Hz).

实施例1-152:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.5 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.0-7.1 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.1-1.4 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2Hz).

实施例1-153:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.6 (bs, 1H), 8.13 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.0-7.4 (m, 10H), 5.68 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.45 (s, 6H).

实施例1-154:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.52 (bs, 1H), 7.87 (bd, 1H, J=8.1Hz), 7.58 (dd,

1H, J=8.1, 8.1Hz), 7.57 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.29 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.27-7.25 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H, J=1.8, 8.1Hz), 5.60 (bs, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.41 (bd, 1H, J=5.5 Hz), 2.64 (d, 3H, J=5.5Hz), 1.74 (q, 2H, J=7.3Hz), 1.43 (s, 6H), 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz).

5 实施例1-158:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.7 (bs, 1H), 7.7-7.9 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.1-7.55 (m, 4H), 6.9-7.1 (m, 1H), 6.3 (bs, 1H), 5.9 (bs, 1H), 5.7 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 1.77 (q, 2H, J=7.4Hz), 1.45 (s, 6H), 0.83 (t, 3H, J=7.4Hz).

实施例1-159:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.57 (bs, 1H), 7.6-7.7 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 6.9-7.1 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.19 (d, 1H, J=15Hz), 4.50 (d, 1H, J=15Hz), 3.86 (s, 3H), 1.73 (q, 2H, J=7.2Hz), 1.43 (s, 6H), 0.80 (t, 3H, J=7.2Hz).

10 实施例1-161:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.44 (bs, 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.39 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.32 (bs, 1H), 7.31 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.04 (dd, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 5.57 (bs, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.76 (q, 2H, J=7.5Hz), 1.44 (s, 6H), 0.83 (t, 3H, J=7.5Hz).

15 实施例1-166:  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  13.55 (bs, 1H), 7.58 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.51 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.4-7.5 (m, 2H), 7.35 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.27 (dd, 1H, J=1.8, 8.4Hz), 5.63 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.98 (bs, 3H), 2.88 (bs, 3H), 1.7-2.0 (m, 1H), 1.33 (s, 6H), 0.72 (d, 6H, J=7.2Hz).

20 实施例1-167:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.45 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H, J=7.9Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.05 (d, 1H, J=8.3Hz), 5.66 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 0.79 (t, 6H, J=6.7Hz).

实施例1-168:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.5 (bs, 1H), 8.02 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.34 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.05 (d, 2H, J=8.3Hz), 5.68 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 0.82 (d, 6H, J=6.8Hz).

25 实施例1-169:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.4 (bs, 1H), 8.1-8.3 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 1H), 6.8-7.0 (m, 1H), 6.6-6.8 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.9-2.2 (m, 1H), 1.41 (s, 6H), 0.81 (d, 6H, J=6.7Hz).

实施例1-170:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.51 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.85 (bs, 1H), 7.52 (dd, 1H, J=7.9, 7.9Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.25 (bd, 1H, J=8.3Hz), 7.06 (dd, 1H, J=2.3, 8.3Hz), 5.59 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 1.99 (septet, 1

H, J=6.8Hz), 1.40 (s, 6H), 0.77 (d, 6H, J=6.8Hz).

实施例1-171:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.0-8.3 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, J=8.0Hz), 5.66 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.5-1.9 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 0.79 (d, 6H, J=6.4Hz).

5 实施例1-172:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.12 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.25 (bd, 1H, J=9.4Hz), 7.07 (bd, 1H, J=7.5Hz), 5.69 (s, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.62 (dd, 1H, J=6.0, 6.0Hz), 1.90-1.84 (m, 2H), 0.82 (d, 6H, J=6.8Hz), 0.76 (d, 6H, J=6.8Hz).

10 实施例1-173:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.63 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.04 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.70 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.0-2.3 (m, 9H), 1.5-1.7 (m, 6H).

实施例1-174:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.65 (bs, 1H), 8.10 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.1-7.4 (m, 7H), 7.14 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.03 (d, 1H, J=10.2Hz), 5.69 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.80 (s, 6H).

15 实施例1-175:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.6 (bs, 1H), 8.13 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.35 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.32 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.17 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.04 (dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 5.69 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.3-2.2 (m, 8H), 1.55 (s, 3H).

20 实施例1-176:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.4 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.07 (dd, 1H, J=2.1, 8.4Hz), 5.74 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 0.91 (s, 18H).

实施例1-177:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.45 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.87 (bs, 1H), 7.52 (dd, 1H, J=7.9, 7.9Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.35 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H, J=1.9, 7.9Hz), 5.69 (s, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.59 (s, 1H), 0.89 (s, 18H).

25 实施例1-178:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.27 (bs, 1H), 8.15 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.34 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.0-7.1 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 0.78 (s, 9H).

实施例1-179:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.2 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.35 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.92 (

s, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.81 (s, 9H).

实施例1-181:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.49 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.19 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.1\text{Hz}$ ), 5.68 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.80 (q, 6H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 0.75 (t, 9H,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

5 实施例1-182:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.33 (bs, 1H), 8.15 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.18 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05 (dd, 1H,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ ), 5.63 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.9-2.2 (m, 1H), 1.1-1.6 (m, 8H), 1.45 (s, 6H).

实施例1-183:  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  7.97 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.1-7.8 (m, 5H), 5.61 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 1.9-2.3 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.6-1.0 (m, 12H).

10 实施例1-184:  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  13.41 (bs, 1H), 7.94 (bd, 1H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.78 (bs, 1H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.28 (dd, 1H,  $J=2.2, 8.1\text{Hz}$ ), 5.56 (bs, 1H), 5.02 (bs, 2H), 2.03 (septet, 2H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.32 (s, 3H), 0.75 (d, 6H,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 0.70 (d, 6H,  $J=7.0\text{Hz}$ ).

实施例1-185:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.24 (bs, 1H), 7.86 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.36 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.19 (bs, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.32 (bs, 1H), 5.87 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.90 (s, 2H), 1.49 (s, 6H), 0.85 (s, 9H).

实施例1-186:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.59 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.18 (d, 2H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.04 (dd, 1H,  $J=1.8, 8.1\text{Hz}$ ), 5.68 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.1-1.8 (m, 6H), 1.43 (s, 6H), 0.84 (t, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ).

20 实施例1-187:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.65 (bs, 1H), 8.12 (bd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.86 (bs, 1H), 7.52 (dd, 1H,  $J=7.9, 7.9\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.23 (bd, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.06 (dd, 1H,  $J=2.3, 8.3\text{Hz}$ ), 5.60 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.31-1.13 (m, 4H), 0.84 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ).

25 实施例1-188:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.40 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.39 (d, 1H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.34 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.04 (dd, 2H,  $J=2.0, 8.3\text{Hz}$ ), 5.65 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.9-2.2 (m, 1H), 1.1-1.7 (m, 8H), 1.47 (s, 6H).

实施例1-189:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.51 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.37 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33 (d, 1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.19 (d, 2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.05 (dd, 1H,  $J=1.8, 8.4\text{Hz}$ ), 5.66 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.5-1.8 (m, 5H), 1.41 (s, 6H), 0.8-1.3 (m, 6H).

实施例1-190:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.43 (s, 1H), 7.83 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.38 (d, 1H,

J=8.3Hz), 7.34(d, 1H, J=1.9Hz), 7.19(d, 1H, J=1.9Hz), 7.04(d, 2H, J=1.9, 8.3Hz), 6.34(bs, 1H), 5.93(bs, 1H), 5.66(bs, 1H), 4.89(s, 2H), 2.07(septet, 1H, J=6.8Hz), 1.43(s, 6H), 0.84(d, 6H, J=6.8Hz).

5 实施例1-192:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.43(bs, 1H), 7.82(d, 1H, J=8.4Hz), 7.67(d, 1H, J=1.8Hz), 7.5-7.6(m, 2H), 7.2-7.4(m, 2H), 5.63(s, 1H), 5.01(s, 2H), 1.35-1.75(m, 3H), 1.41(s, 6H), 0.71(d, 6H, J=6.3Hz).

实施例1-194:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.60(bs, 1H), 13.23(bs, 1H), 7.96(bd, 1H, J=7.3Hz), 7.78(s, 1H), 7.62-7.52(m, 4H), 7.26(dd, 1H, J=1.8, 8.0Hz), 5.53(s, 1H), 5.01(s, 2H), 1.66-1.44(m, 3H), 1.37(s, 6H), 0.68(d, 6H, J=6.2Hz).

10 实施例1-195:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.35(bs, 1H), 7.83(d, 1H, J=8.1Hz), 7.69(s, 1H), 7.5-7.6(m, 2H), 7.2-7.4(m, 2H), 5.65(s, 1H), 5.03(s, 2H), 0.5-1.8(m, 7H), 1.38(s, 6H).

实施例1-196:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.43(bs, 1H), 8.23(d, 1H, J=8.1Hz), 7.39(d, 1H, J=8.4Hz), 7.35(d, 1H, J=2.0Hz), 7.07(dd, 1H, J=2.0, 8.2Hz), 6.89(dd, 1H, J=1.8, 8.1Hz), 6.67(s, 1H), 5.64(s, 1H), 4.91(s, 2H), 3.98(s, 3H), 1.1-1.6(m, 9H), 1.46(s, 6H).

实施例1-197:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.28(bs, 1H), 8.04(d, 1H, J=8.7Hz), 7.40(d, 1H, J=8.1Hz), 7.37(d, 1H, J=2.0Hz), 7.30(d, 1H, J=2.0Hz), 7.0-7.2(m, 2H), 5.78(s, 1H), 4.94(s, 2H), 4.62(s, 1H), 0.94(s, 18H).

20 实施例1-199:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.6(bs, 1H), 8.15(d, 2H, J=8.4Hz), 7.37(d, 1H, J=8.4Hz), 7.33(d, 1H, J=2.0Hz), 7.18(d, 2H, J=8.4Hz), 7.04(dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 5.66(s, 1H), 4.93(s, 2H), 0.7-1.7(m, 13H), 1.46(s, 6H).

实施例1-201:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.34(bs, 1H), 7.84(d, 1H, J=8.3Hz), 7.39(d, 1H, J=8.3Hz), 7.36(d, 1H, J=1.9Hz), 7.20(bs, 1H), 7.09-7.04(m, 2H), 6.31(bs, 1H), 5.94(bs, 1H), 5.73(bs, 1H), 4.91(s, 2H), 4.62(s, 1H), 0.94(s, 18H).

25 实施例1-202:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.23(bs, 1H), 8.26(d, 1H, J=8.3Hz), 7.59(bs, 1H), 7.38(d, 1H, J=8.3Hz), 7.37(bs, 1H), 7.09(dd, 1H, J=2.3, 8.3Hz), 6.83(dd, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 6.57(bs, 1H), 5.81(bs, 1H), 5.64(bs, 1H), 4.90(s, 2H), 3.86(s, 3H), 1.45(s, 6H), 0.76(s, 9H).

实施例1-203:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74(d, 1H, J=2.6Hz), 7.51(d, 1H, J=8.3Hz), 7.3

8 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.34 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.10 (dd, 1H, J=2.6, 8.3Hz), 7.05 (dd, 1H, J=1.9, 7.9Hz), 5.59 (s, 1H), 4.90 (bs, 2H), 2.02 (septet, 1H, J=6.8Hz), 1.42 (s, 6H), 0.81 (d, 6H, J=6.8Hz).

5 实施例1-204:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.52 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.34 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.07 (dd, 1H, J=2.3, 7.9Hz), 7.06 (dd, 1H, J=2.3, 8.3Hz), 5.61 (s, 1H), 4.90 (bs, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.00 (septet, 1H, J=6.8Hz), 1.41 (s, 6H), 0.79 (d, 6H, J=6.8Hz).

10 实施例1-205:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.39 (bs, 1H), 10.83 (bs, 1H), 8.26 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.39 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.07 (dd, 1H, J=2.4, 7.8Hz), 6.91 (d, 1H, J=1.8, 8.7Hz), 6.57 (bs, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.6-4.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 1.4-1.5 (m, 6H), 1.41 (s, 6H), 0.80 (d, 6H, J=6.9Hz).

实施例1-206:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.31 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.10 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.7), 6.69 (bs, 1H), 5.75 (bs, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 0.92 (s, 18H).

15 实施例1-207:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.39 (bs, 1H), 10.64 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.34 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.07 (dd, 1H, J=1.8, 8.4Hz), 6.90 (d, 1H, J=1.8, 8.4Hz), 6.64 (bs, 1H), 5.67 (bs, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.19 (q, 2H, J=6.9Hz), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.53 (t, 3H, J=6.9Hz), 1.42 (s, 6H), 0.80 (d, 6H, J=6.9Hz).

20 实施例1-208:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.51 (bs, 1H), 10.62 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.34 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.06 (dd, 1H, J=1.8, 8.1Hz), 6.89 (d, 1H, J=1.8, 8.4Hz), 6.63 (bs, 1H), 5.67 (bs, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.19 (q, 2H, J=7.2Hz), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.60 (d, 2H, J=6.3Hz), 1.54 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.47 (s, 6H), 0.81 (d, 6H, J=6.3Hz).

25 实施例1-209:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.51 (bs, 1H), 8.05 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.34 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.29 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.04 (dd, 2H, J=2.1, 8.7Hz), 5.70 (bs, 1H), 4.91 (s, 2H), 1.77-1.32 (m, 13H), 1.30-1.04 (m, 4H), 0.94-0.73 (m, 2H).

实施例1-210:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.52 (bs, 1H), 8.25 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.33 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.07 (dd, 1H, J=2.1, 8.4Hz), 6.91 (dd, 1H, J=1.8, 8.4Hz), 6.56 (bs, 1H), 5.66 (bs, 1H), 4.91 (bs, 2H), 4.64 (septet, 1H, J=6.3Hz), 1.79-1.6

3 (m, 1H), 1.59 (d, 2H, J=6.3Hz), 1.47 (s, 6H), 1.41 (d, 6H, J=6.3Hz), 0.80 (d, 6H, J=6.3Hz).

实施例1-211:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.61 (bs, 1H), 8.15 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.05 (dd, 2H, J=2.1, 8.4Hz), 5.67 (bs, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.86-1.29 (m, 15H), 1.04-0.85 (m, 2H).

实施例1-212:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.52 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.39 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.34 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.29 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.04 (dd, 2H, J=1.8, 8.1Hz), 5.71 (bs, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.93-1.23 (m, 15H), 1.09-0.85 (m, 2H).

实施例1-213:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.67 (bs, 1H), 8.12 (bd, 1H, J=7.5Hz), 7.86 (bs, 1H), 7.52 (dd, 1H, J=7.9, 7.9Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.32 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.23 (bd, 1H, J=7.5Hz), 7.06 (dd, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 5.60 (s, 1H), 4.93 (bs, 2H), 1.80-1.37 (m, 9H), 1.46 (s, 6H), 1.00-0.89 (m, 2H).

实施例1-214:  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  13.22 (bs, 1H), 7.97 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.55 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.28 (dd, 1H, J=1.8, 8.4Hz), 5.71 (bs, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 1.43 (bs, 4H), 0.97 (s, 6H), 0.64 (s, 6H).

实施例1-215:  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  13.46 (bs, 1H), 13.09 (bs, 1H), 7.82 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.71 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.58 (d, 1H, J=2.7Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.38 (dd, 1H, J=2.1, 8.4Hz), 7.30 (dd, 1H, J=2.1, 8.4Hz), 5.74 (bs, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 1.45 (bs, 4H), 0.98 (s, 6H), 0.68 (s, 6H).

实施例1-216:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.31 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.37 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.09 (dd, 1H, J=2.1, 8.1Hz), 6.91 (dd, 1H, J=2.1, 8.1Hz), 6.69 (bs, 1H), 5.75 (bs, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.03 (s, 6H), 0.76 (s, 6H).

实施例1-217:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.27 (bs, 1H), 10.53 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.36 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.08 (dd, 1H, J=2.0, 8.7Hz), 6.91 (d, 1H, J=2.0, 8.7Hz), 6.65 (bs, 1H), 5.75 (bs, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.18 (q, 2H, J=7.1Hz), 1.52 (t, 3H, J=7.1Hz), 0.92 (s, 18H).

实施例1-218:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.17 (bs, 1H), 10.54 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H, J=8.7Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.08 (dd, 1H, J=2.0, 8.1Hz), 6.89 (d

d, 1H, J=2.0, 8.7Hz), 6.63 (bs, 1H), 5.62 (bs, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.18 (q, 2H, J=7.1Hz), 1.52 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.46 (s, 6H), 0.79 (s, 9H).

实施例1-219:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.37 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.07 (dd, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 5.76 (bs, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 1.57-1.16 (m, 6H), 0.79 (s, 6H), 0.78 (s, 6H).

实施例1-220:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.25 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.37 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.30 (bs, 1H), 7.08 (dd, 2H, J=2.1, 8.4Hz), 5.79 (bs, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 1.46-1.24 (m, 6H), 0.82 (s, 6H), 0.79 (s, 6H).

实施例1-221:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.29 (bs, 1H), 10.35 (bs, 1H), 8.23 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.40 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.38 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.10 (dd, 1H, J=2.3, 8.3Hz), 6.92 (d, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 6.69 (bs, 1H), 5.77 (bs, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.54-1.17 (m, 6H), 0.79 (s, 6H), 0.78 (s, 6H).

实施例1-223:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.41 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.87 (bs, 1H), 7.52 (dd, 1H, J=7.9, 7.9Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.35 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.09 (dd, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 5.71 (s, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.53 (s, 1H), 1.58-1.16 (m, 6H), 0.76 (s, 6H), 0.75 (s, 6H).

实施例1-224:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.32 (bs, 1H), 7.79 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.35 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.29 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 4.90 (bs, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 0.76 (s, 9H).

实施例1-225:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.4 (bs, 1H), 8.13 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.85 (bs, 1H), 7.52 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H, J=2.4, 8.0Hz), 5.54 (s, 1H), 4.95 (bs, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.18 (q, 2H, J=7.6Hz), 0.70 (t, 3H, J=7.6Hz), 0.67 (s, 6H).

实施例1-226:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.33 (bs, 1H), 8.14 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.06 (dd, 1H, J=2.0, 8.2Hz), 5.61 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.33-1.10 (m, 2H), 0.78-0.58 (m, 9H).

实施例1-227:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  13.27 (bs, 1H), 10.3 (bs, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.39 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.36 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.08 (dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 6.89 (dd, 1H, J=2.0, 8.4Hz), 6.66 (bs, 1H), 5.61 (bs, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.46 (s, 6H),

1. 20 (q, 2H, J=7.6Hz), 0.71 (t, 3H, J=7.6Hz), 0.70 (s, 6H).

实施例1-228:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.52 (s, 1H), 7.46 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.33 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.11-7.04 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.13 (bs, 3H), 3.00 (bs, 3H), 1.47 (s, 6H), 0.82 (s, 9H).

5 实施例1-229:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.31 (bs, 1H), 7.98 (d, 1H, J=2.7Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.31 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.00-7.15 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 4.89 (bs, 2H), 4.10 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 0.81 (s, 9H).

实施例1-230:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.48 (bs, 2H), 13.21 (bs, 1H $\times$ 0.9), 8.45 (bs, 1H $\times$ 0.9), 8.40 (bs, 1H $\times$ 0.1), 8.01 (d, 2H $\times$ 0.9, J=1.1Hz), 7.99 (d, 2H $\times$ 0.1, J=1.5Hz),  
10 ), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 5.48 (s, 1H $\times$ 0.9), 5.04 (s, 2H $\times$ 0.9), 4.91 (s, 2H $\times$ 0.1), 3.64 (s, 2H $\times$ 0.1), 1.44 (s, 6H $\times$ 0.1), 1.36 (s, 6H $\times$ 0.9), 0.91 (s, 9H $\times$ 0.1), 0.62 (s, 9H $\times$ 0.9).

实施例1-231:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.34 (bs, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 2H), 6.39 (dd, 1H, J=1.9, 1.9Hz), 5.67 (s, 1H), 4.88 (bs, 2H), 2.94 (s, 6H), 1.45 (s, 6H),  
15 0.75 (s, 9H).

实施例1-232:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.56 (bs, 1H), 7.46 (dt, 2H, J=2.0, 8.4Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.34 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.06 (dd, 1H, J=2.0, 8.0Hz), 5.77 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (s, 1H), 3.12 (bs, 3H), 2.98 (bs, 3H), 1.40-1.55 (m, 4H), 1.03 (s, 6H), 0.76 (s, 6H).

20 实施例1-233:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.41 (bs, 1H), 8.00 (d, 1H, J=2.7Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.31 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.13 (dd, 1H, J=2.4, 8.4Hz), 7.0-7.1 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.40-1.70 (m, 4H), 1.03 (s, 6H), 0.79 (s, 6H).

实施例1-234:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  13.42 (bs, 2H), 13.13 (bs, 1H $\times$ 0.9), 8.42 (bs, 1H), 8.05 (bs, 2H $\times$ 0.9), 8.01 (bs, 2H $\times$ 0.1), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H, J=1.9, 8.3Hz), 5.64 (s, 1H $\times$ 0.9), 5.07 (s, 2H $\times$ 0.9), 4.92 (s, 2H $\times$ 0.1), 4.46 (s, 1H $\times$ 0.1), 4.35 (s, 1H $\times$ 0.9), 3.71 (bs, 2H $\times$ 0.1), 1.46-1.54 (m, 4H $\times$ 0.1), 1.41 (s, 4H $\times$ 0.9), 1.02 (s, 6H $\times$ 0.1), 0.94 (s, 6H $\times$ 0.9), 0.85 (s, 6H $\times$ 0.1), 0.58 (s, 6H $\times$ 0.9).

实施例1-235:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.38 (bs, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.14-7.11 (m,

2H), 6.40 (dd, 1H, J=2.0, 2.0Hz), 5.80 (s, 1H), 4.90 (bs, 2H), 4.49 (s, 1H), 2.94 (s, 6H), 1.53-1.41 (m, 4H), 1.01 (s, 6H), 0.74 (s, 6H).

实施例1-236:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.43 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.17 (bs, 1H), 7.06 (dd, 1H, J=2.0, 8.1Hz), 7.00 (bd, 1H, J=8.1Hz), 5.68 (bs, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 0.85 (s, 9H).

实施例1-237:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.54 (bs, 1H), 7.37 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.35 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.26 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.09 (dd, 1H, J=2.0, 8.1Hz), 6.70 (dd, 1H, J=2.0, 8.1Hz), 6.52 (bs, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 0.84 (s, 9H).

10 实施例5-57:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.53 (bs, 1H $\times$ 0.7), 9.01 (d, 2H $\times$ 0.3, J=5.0Hz), 8.84 (d, 2H $\times$ 0.7, J=5.0Hz), 7.3-8.0 (m, 12H), 6.21 (s, 1H $\times$ 0.7), 5.22 (s, 2H $\times$ 0.7), 5.06 (s, 2H $\times$ 0.3), 4.05 (s, 2H $\times$ 0.3), 2.5-3.0 (m, 6H).

实施例5-69:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.57 (s, 1H $\times$ 0.8), 8.86 (d, 2H $\times$ 0.2, J=4.8Hz), 8.72 (d, 2H $\times$ 0.8, J=4.8Hz), 6.9-7.9 (m, 12H), 6.28 (s, 1H $\times$ 0.8), 5.19 (s, 2H $\times$ 0.8), 5.08 (s, 2H $\times$ 0.2), 4.7-4.9 (m, 1H), 4.06 (s, 2H $\times$ 0.2), 1.2-1.4 (m, 3H).

实施例5-138:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.55 (s, 1H $\times$ 0.7), 9.02 (d, 2H $\times$ 0.3, J=5.4Hz), 8.85 (d, 2H $\times$ 0.7, J=4.8Hz), 7.3-8.0 (m, 12H), 6.21 (s, 1H $\times$ 0.7), 5.22 (s, 2H $\times$ 0.7), 5.06 (s, 2H $\times$ 0.3), 4.8 (bs, 1H), 4.05 (s, 2H $\times$ 0.3), 2.6-3.8 (m, 7H).

20 实施例5-166:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.25 (bs, 1H), 8.57 (d, 1H, J=5.7Hz), 7.9-8.0 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.63 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 1H), 6.98 (d, 1H, J=5.7Hz), 6.22 (bs, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

实施例5-167:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.27 (s, 1H $\times$ 0.7), 13.1 (bs, 1H $\times$ 0.7), 8.71 (d, 1H $\times$ 0.3, J=5.7Hz), 8.53 (d, 1H $\times$ 0.7, J=5.7Hz), 7.6-8.0 (m, 6H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.15 (d, 1H $\times$ 0.3, J=5.7Hz), 6.96 (d, 1H $\times$ 0.7, J=5.7Hz), 6.2 (bs, 1H $\times$ 0.7), 5.26 (s, 2H $\times$ 0.7), 5.10 (s, 2H $\times$ 0.3), 4.04 (bs, 2H $\times$ 0.3), 3.95 (s, 3H $\times$ 0.3), 3.81 (s, 3H $\times$ 0.7).

实施例5-168:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  14.51 (s, 1H $\times$ 0.7), 9.03 (d, 2H $\times$ 0.3, J=4.8Hz), 8.87 (d, 2H $\times$ 0.7, J=4.9Hz), 7.3-8.0 (m, 13H), 6.25 (bs, 1H $\times$ 0.7), 5.24 (s, 2H $\times$ 0.7), 5.08 (s, 2H $\times$ 0.3), 4.04 (bs, 2H $\times$ 0.3).

实施例5-192:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.21 (bs, 1H $\times$ 0.8), 8.97 (d, 2H, J=4.5Hz), 8.91

(d, 2H×0.2, J=4.9Hz), 8.72 (d, 2H×0.8, J=4.9Hz), 7.84-7.68 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H, J=1.9, 1.9Hz), 7.61 (dd, 1H, J=8.3, 8.3Hz), 7.52 (dd, 1H, J=4.9, 4.9Hz), 7.47-7.34 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 2H), 6.20 (bs, 1H×0.8), 6.14 (q, 1H, J=6.8Hz), 5.31 (bd, 1H×0.8, J=14.0Hz), 5.17 (bd, 1H×0.2, J=14.3Hz), 4.78 (bd, 1H×0.8, J=14.0Hz), 4.70 (bd, 1H×0.2, J=14.3Hz), 3.98 (bs, 2H×0.2), 1.47 (d, 3H, J=6.8Hz).

实施例5-199:  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.87-7.63 (m, 4H), 7.58 (d, 1H×0.5, J=8.3Hz), 7.56 (d, 1H×0.5, J=8.3Hz), 7.50 (d, 1H, J=2.3Hz), 7.28 (dd, 1H, J=2.3, 8.3Hz), 5.59 (bs, 1H×0.5), 5.07 (bs, 2H×0.5), 4.95 (bs, 2H×0.5), 3.86 (bs, 2H×0.5), 3.41 (septet, 1H×0.5, J=6.8Hz), 3.31 (septet, 1H×0.5, J=6.8Hz), 2.39 (bs, 3H×0.5), 2.28 (s, 3H×0.5), 1.06 (d, 6H×0.5, J=6.8Hz), 1.01 (d, 6H×0.5, J=6.8Hz).

实施例5-202:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.12 (s, 1H×0.8), 8.92 (d, 2H×0.2, J=4.9Hz), 8.75 (d, 2H×0.8, J=4.9Hz), 8.06 (bd, 1H×0.8, J=8.3Hz), 8.03-7.97 (m, 2H×0.2), 7.83 (bs, 1H×0.8), 7.76 (dd, 1H×0.8, J=8.3, 8.3Hz), 7.72-7.66 (m, 2H×0.2), 7.59 (bd, 1H×0.8, J=8.3Hz), 7.53-7.28 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H×0.8, J=2.3, 8.3Hz), 7.07-7.03 (m, 1H×0.2), 6.19 (bs, 1H×0.8), 5.01 (s, 2H×0.8), 4.91 (s, 2H×0.2), 3.97 (bs, 2H×0.2).

实施例5-205:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.95 (bs, 1H×0.8), 8.53 (d, 1H×0.2, J=5.7Hz), 8.44 (d, 1H×0.8, J=5.7Hz), 7.87 (bd, 1H×0.8, J=7.9Hz), 7.82 (bd, 1H×0.2, J=7.5Hz), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.39 (d, 1H×0.8, J=8.3Hz), 7.37 (d, 1H×0.2, J=7.9Hz), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.13 (dd, 1H×0.8, J=8.3Hz), 7.13-7.09 (m, 1H×0.2), 6.85 (d, 1H×0.2, J=5.7Hz), 6.67 (d, 1H×0.8, J=5.7Hz), 6.12 (bs, 1H×0.8), 5.01 (s, 2H×0.8), 4.91 (s, 2H×0.2), 4.04 (s, 3H×0.2), 4.00 (bs, 2H×0.2), 3.80 (s, 3H×0.8), 3.13 (septet, 1H×0.8, J=6.8Hz), 3.12-3.07 (m, 1H×0.2), 1.21 (d, 6H×0.8, J=6.8Hz), 1.19 (d, 6H×0.2, J=8.3Hz).

实施例5-206:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.20 (bs, 1H), 8.75 (d, 2H, J=4.5Hz), 8.08 (bs, 1H), 7.98 (bd, 1H, J=7.9Hz), 7.74-7.29 (m, 5H), 7.13 (dd, 1H, J=2.3, 8.3Hz), 6.22 (bs, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).

实施例5-239:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.34 (s, 1H×0.9), 8.92 (d, 2H×0.1, J=4.8Hz), 8.75 (d, 2H×0.9, J=4.8Hz), 8.12 (d, 1H×0.9, J=7.8Hz), 7.98-7.91 (m, 1H), 7.56-7.1

0 (m, 7H×0.9+8H×0.1), 6.17 (s, 1H×0.9), 4.99 (s, 2H×0.9), 4.90 (s, 2H×0.1), 4.02 (s, 2H×0.1).

实施例5-246:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  14.23 (bs, 1H×0.6), 7.47-7.27 (m, 4H), 7.17-7.00 (m, 3H), 5.76 (bs, 1H×0.6), 5.13 (bs, 2H×0.6), 4.67 (bs, 2H×0.4), 3.94 (bs, 2H×0.4), 3.11 (s, 3H×0.6), 3.11 (s, 3H×0.4), 2.83 (s, 3H×0.6), 2.72 (s, 3H×0.4), 2.45 (s, 3H×0.4), 2.40 (s, 3H×0.6).

实施例5-247:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  14.13 (bs, 1H×0.5), 7.74 (bs, 1H×0.5), 7.67 (bs, 1H×0.5), 7.57 (dd, 1H×0.5,  $J=1.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.53 (dd, 1H×0.5,  $J=1.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.41-7.28 (m, 4H), 7.14 (dd, 1H×0.5,  $J=1.9, 8.3\text{Hz}$ ), 7.08 (dd, 1H×0.5,  $J=1.9, 8.3\text{Hz}$ ), 5.72 (bs, 1H×0.5), 4.95 (bs, 2H×0.5), 4.91 (bs, 2H×0.5), 3.93 (bs, 2H×0.5), 3.08 (s, 3H), 2.87 (bs, 3H×0.5), 2.77 (bs, 3H×0.5), 2.49 (s, 3H×0.5), 2.42 (s, 3H×0.5).

实施例5-301:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  14.28 (bs, 1H×0.8), 10.11 (bs, 1H×0.8), 10.08 (bs, 1H×0.2), 8.97 (d, 2H×0.2,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.96 (d, 2H×0.8,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.94 (d, 2H×0.2,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.73 (d, 2H×0.8,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.02 (bs, 1H×0.2), 7.91 (dd, 1H×0.8,  $J=1.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.87 (dd, 1H×0.8,  $J=1.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.73 (bs, 1H×0.2), 7.54 (dd, 1H×0.8,  $J=4.9, 4.9\text{Hz}$ ), 7.46 (dd, 1H×0.2,  $J=4.9, 4.9\text{Hz}$ ), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 2H), 6.93 (bs, 1H×0.2), 6.87 (bs, 1H×0.8), 6.31 (bs, 1H×0.8), 5.03 (bs, 2H×0.8), 4.93 (bs, 2H×0.2), 4.11 (s, 2H×0.2), 3.08 (s, 3H), 2.88 (s, 3H×0.8), 2.84 (s, 3H×0.2).

实施例5-338:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  14.26 (s, 1H×0.9), 8.88 (d, 2H×0.1,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.73 (d, 2H×0.9,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.00 (dd, 2H×0.9,  $J=2.0, 6.4\text{Hz}$ ), 7.92 (d, 2H×0.1,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.45 (m, 2H×0.1), 7.36 (ddd, 2H×0.9,  $J=2.0, 2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 7.25-7.21 (m, 3H×0.9+4H×0.1), 7.09 (dd, 1H×0.9,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 6.25 (bs, 1H×0.9), 4.98 (s, 2H×0.9), 4.88 (s, 2H×0.1), 4.10 (s, 2H×0.1), 2.62 (s, 3H×0.9), 2.56 (s, 3H×0.1).

实施例5-359:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  14.17 (bs, 1H×0.9), 8.93 (d, 2H×0.1,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 8.74 (d, 2H×0.9,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.50-7.25 (m, 4H), 7.15 (dd, 2H×0.9,  $J=2.3, 8.3\text{Hz}$ ), 7.06 (d, 2H×0.1,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.18 (bs, 1H×0.9), 4.95 (s, 2H×0.9), 4.86 (s, 2H×0.1), 4.05 (s, 2H×0.1), 3.15 (s, 3H×0.9), 3.06 (s, 3H×0.1), 2.67 (s, 6H×0.9), 2.58 (s, 6H×0.1).

実施例5-390:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.34 (bs, 1H), 8.85 (d, 2H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.85 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.81 (s, 1H), 7.67 (t, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.59 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.57-7.49 (m, 5H), 7.28 (dd, 1H,  $J=1.9, 8.3\text{Hz}$ ), 6.14 (s, 1H), 5.05 (s, 2H).

5 実施例5-395:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.98 (bs,  $1\text{H}\times 0.6$ ), 13.14 (bs, 1H), 8.27 (d,  $1\text{H}\times 0.4$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.14 (d,  $1\text{H}\times 0.6$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.95 (d,  $1\text{H}\times 0.6$ ,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.87 (d,  $1\text{H}\times 0.4$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.80 (s, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.32-7.20 (m, 1H), 6.80 (d,  $1\text{H}\times 0.4$ ,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.64 (d,  $1\text{H}\times 0.6$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.00 (s,  $1\text{H}\times 0.6$ ), 5.05 (s,  $2\text{H}\times 0.6$ ), 4.90 (s,  $2\text{H}\times 0.4$ ), 3.89 (s,  $2\text{H}\times 0.4$ ), 3.06 (s,  $6\text{H}\times 0.4$ ), 2.93 (s,  $6\text{H}\times 0.6$ ).

10 実施例5-411:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.13 (bs,  $1\text{H}\times 0.7$ ), 13.16 (bs, 1H), 8.67 (d,  $1\text{H}\times 0.3$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 8.53 (d,  $1\text{H}\times 0.7$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.96 (d,  $1\text{H}\times 0.7$ ,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.87 (d,  $1\text{H}\times 0.3$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.82 (s, 1H), 7.65-7.40 (m, 4H), 7.35-7.15 (m, 1H), 7.14 (d,  $1\text{H}\times 0.3$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.95 (d,  $1\text{H}\times 0.7$ ,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.10 (s,  $1\text{H}\times 0.7$ ), 5.06 (s,  $2\text{H}\times 0.7$ ), 4.90 (s,  $2\text{H}\times 0.3$ ), 3.95 (s,  $2\text{H}\times 0.3$ ), 3.95 (s,  $3\text{H}\times 0.3$ ), 3.77 (s,  $3\text{H}\times 0.7$ ).

15 実施例5-412:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.90 (bs,  $1\text{H}\times 0.6$ ), 13.03 (bs, 1H), 8.29 (d,  $1\text{H}\times 0.4$ ,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.14 (d,  $1\text{H}\times 0.6$ ,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.00 (d,  $2\text{H}\times 0.6$ ,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.91 (d,  $2\text{H}\times 0.4$ ,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.65-7.35 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.79 (d,  $1\text{H}\times 0.4$ ,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.64 (d,  $1\text{H}\times 0.6$ ,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.10 (s,  $1\text{H}\times 0.6$ ), 5.06 (s,  $2\text{H}\times 0.6$ ), 4.92 (s,  $2\text{H}\times 0.4$ ), 3.95 (s,  $2\text{H}\times 0.4$ ), 3.06 (s,  $6\text{H}\times 0.4$ ), 2.95 (s,  $6\text{H}\times 0.6$ ).

20 実施例5-417:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.90 (bs,  $1\text{H}\times 0.9$ ), 7.98 (d,  $1\text{H}\times 0.1$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.77 (d,  $1\text{H}\times 0.9$ ,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.55-7.28 (m, 4H), 7.23-7.03 (m, 3H), 6.62 (d,  $1\text{H}\times 0.1$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.40 (d,  $1\text{H}\times 0.9$ ,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.08 (s,  $1\text{H}\times 0.9$ ), 4.94 (s,  $2\text{H}\times 0.9$ ), 4.86 (s,  $2\text{H}\times 0.1$ ), 3.87 (s,  $2\text{H}\times 0.1$ ), 3.09 (s, 3H), 2.87 (s,  $3\text{H}\times 0.9$ ), 2.84 (s,  $3\text{H}\times 0.1$ ).

25 実施例5-418:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13.86 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.99 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.59 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.30 (d, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.77 (d, 1H,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 6.07 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.30 (s, 9H).

#### 産業上の利用可能性

上記結果から明らかな様に、本発明の化合物はH I Vインテグラーゼに対し高い阻害活性を示す。

よって、これら化合物は、H I Vインテグラーゼ阻害活性を有する抗H I V剤

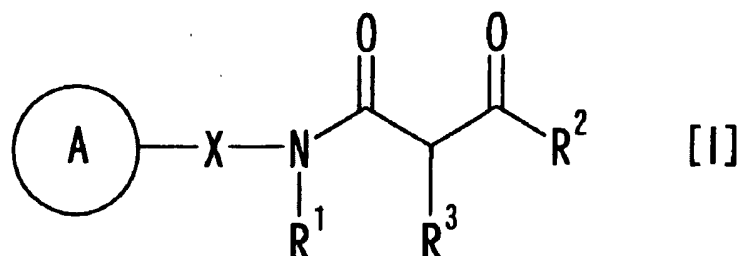
として、エイズの予防若しくは治療に有効な薬剤となり得る。また、プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤等の他の抗H I V剤との併用により、更に有効な抗H I V剤となり得る。また、インテグラーゼに特異的な高い阻害活性を有することは、人体に対し安全な副作用の少ない薬剤となり得る。

5

本出願は、日本で出願された特願2001-247346、特願2001-372066及び特願2002-151232を基礎としており、それらの内容は本明細書に包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 [I] で表される  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。



5 [式中、

環Aは、

下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基、又は、下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基であり、

10 ここで、該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する。

グループA：

ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C2-10アルケニル基、下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10アルキル基、  
 15 下記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基、下記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基、  
 $-\text{OR}^{a1}$ 、 $-\text{SR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{a4}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C1-6アルキレン}-\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{COCO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{SO}_2$   
 20  $\text{R}^{a4}$ 、及び、 $-\text{NR}^{a5}\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 。

グループB：

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、C1-10アルコキシカルボニル基、C1-10アルコキシ基、C1-4アルコキシC1-4アルコキシ基、C1-10アルキルアミノ基、ジ(C1-10アルキル)アミノ基、下記グループCから選ばれる1乃至  
 25 5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基、及び、下記グループCから

選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基。

ここで、該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する。

グループ C :

5 水酸基、ハロゲン原子、C1-10 アルキル基、及び、C1-10 アルコキシ基。

ここで、 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{a3}$ 、 $R^{a4}$  及び  $R^{a5}$  は、それぞれ同一若しくは異なって、

水素原子、上記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい C1-10 アルキル基、上記グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい C3-10 炭素環基、又は、上記グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。）であり、

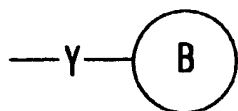
X は、

結合、C1-6 アルキレン、C2-6 アルケニレン、又は、 $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-*$  {ここで、Z は、 $-O-$ 、 $-NR^4-$ （式中、 $R^4$  は、水素原子又は C1-4 アルキル基である。）、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、又は、 $-SO_2-$  であり、m は、  
15 0 又は 1 乃至 4 の整数を示し、n は、1 乃至 4 の整数を示し、当該置換基は、\* 側で  $\beta$ -ケトアミドの窒素原子と結合する。}

であり、

$R^1$  は、

C1-10 アルキル基、C2-10 アルケニル基、又は、



20

（式中、Y は X と同義であり、環 B は環 A と同義である。また、Y と X 及び環 B と環 A は、それぞれ同一であっても異なってもよい。）であり、

$R^2$  は、

$-CO_2R^5$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-COR^8$ 、又は、上記グループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。ただし、  
25 当該複素環基は炭素原子でアミドの  $\beta$  位のカルボニル基と結合する。）であり、

ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、及び、 $R^8$  は、それぞれ同一若しくは異なって、

水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。）であり、

5 R<sup>3</sup>は、

水素原子、ハロゲン原子、C1-4 アルキル基、C1-4 アルコキシ基、-COR<sup>9</sup>、-O-COR<sup>9</sup>、又は、-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>（ここで、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 及びR<sup>11</sup> は、それぞれ同一若しくは異なって、水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基である。）である。

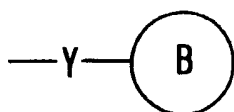
ただし、β-オキソ-N, N-ビス（フェニルメチル）-2-チオフェンプロパンアミドを除く。]

2. 環Aが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基である請求項1記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

3. Xが、結合又はC1-6 アルキレンである請求項1又は2記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

4. XがC1-6 アルキレンである請求項3記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

20 5. R<sup>1</sup>が、



（式中、各記号は請求項1記載の通りである。）である請求項1乃至4のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

6. Yが、結合である請求項5記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

7. 環Bが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基である請求項5又は6記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上

許容されるその塩。

8. 環Bが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基であって、該C3-10炭素環基が少なくとも1つの置換基で置換され、該置換基の少なくとも一つが水酸基、シアノ基、C2-10アルケニル基、  
5 グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a4}$ 、 $-SO_2-C1-6$ アルキレン $-COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}COCO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}SO_2R^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}CONR^{a2}R^{a3}$ （式中、各記号は請求項1記載の通りである。）から選ばれる置換基であ  
10 る請求項7記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

9. 環Bが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基であって、該C3-10炭素環基が少なくとも1つの置換基で置換され、該置換基の少なくとも一つが $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、及び、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ （式中、各記号は請求項1記載の通りである。）から選ばれる置換  
15 基である請求項8記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

10. 環Bが、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基であって、該C3-10炭素環基が少なくとも1つの置換基で置換され、該置換基の少なくとも一つが $-CO_2R^{a1}$ （式中、 $R^{a1}$ は請求項1記載の  
20 通りである。）である請求項9記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

11.  $R^2$ が、 $-CO_2R^5$ （ $R^5$ は請求項1記載の通りである。）である請求項1乃至10のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

12.  $R^2$ が、 $-CO_2R^5$ であり、 $R^5$ が、グループBから選ばれる1乃至3  
25 個の置換基で置換されてもよいC1-10アルキル基である請求項11記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

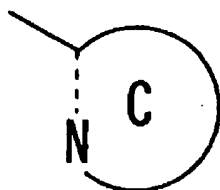
13.  $R^2$ が、 $-CO_2R^5$ であり、 $R^5$ が、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基である請求項11記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

1 4.  $R^2$ が、 $-CONR^6R^7$  ( $R^6$ 及び $R^7$ は、請求項1記載の通りである。)である請求項1乃至10のいずれかに記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

1 5.  $R^2$ が、 $-COR^8$  ( $R^8$ は請求項1記載の通りである。)である請求項1乃至10のいずれかに記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

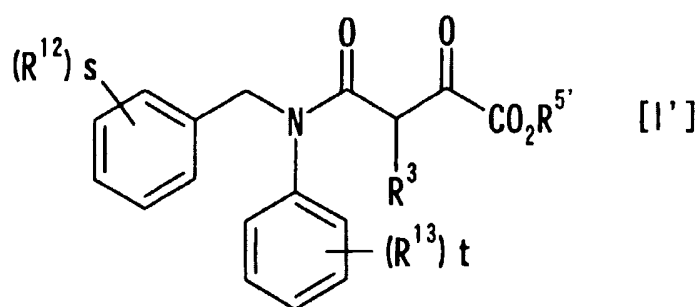
1 6.  $R^2$ が、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基である請求項1乃至10のいずれかに記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

10 1 7.  $R^2$ が、グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基であって、該複素環基が



(ここで、環Cは、炭素原子で $\beta$ -ケトアミドの $\beta$ 位のカルボニル基と結合する基であって、当該炭素原子の $\alpha$ 位の少なくとも1つが窒素原子であり、環C内の破線は該炭素-該窒素原子間の結合を示し、該結合は単結合又は二重結合であり、更に、炭素原子、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる原子により構成される複素環基である。)で表される請求項16記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

1 8. 下記一般式[I']で表される請求項1記載の $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。



(式中、 $R^{5'}$  は、グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい C1-10 アルキル基又はグループ A から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい C3-10 炭素環基であり、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  は、それぞれ同一若しくは異な  
5 なって、グループ A から選ばれる置換基であり、 $s$  及び  $t$  は、それぞれ同一若しくは異な  
って、0 又は 1 乃至 5 の整数であり、 $R^3$  は、請求項 1 記載の通りである。)

1 9.  $t$  が 1 乃至 5 の整数であり、 $R^{13}$  の少なくとも一つが、水酸基、シアノ基、C2-10 アルケニル基、グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換  
10 されてもよい複素環基、 $-SR^{a1}$ 、 $-NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$ 、 $-COR^{a4}$ 、 $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-SO_2R^{a4}$ 、 $-SO_2-C1-6$  アルキレン- $CO$   
 $R^{a4}$ 、 $-NR^{a5}COR^{a4}$ 、 $-NR^{a5}CO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}COCO_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a5}SO_2R^{a4}$ 、及び、 $-NR^{a5}CONR^{a2}R^{a3}$  (式中、各記号は請求項 1 記載の通りである。) から選ばれる置換基である請求項 1 8 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製  
15 薬上許容されるその塩。

2 0.  $R^{13}$  の少なくとも一つが  $-CO_2R^{a1}$ 、 $-CONR^{a2}R^{a3}$  又は  $-SO_2NR^{a2}R^{a3}$  (式中、各記号は、請求項 1 記載の通りである。) である請求項 1 8 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

2 1.  $R^{13}$  の少なくとも一つが  $-CO_2R^{a1}$  である請求項 1 8 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。  
20

2 2.  $R^3$  が、水素原子である請求項 1 乃至 2 1 のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

2 3. 以下の化合物からなる群より選ばれる請求項 1 8 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

実施例 1-105、1-108、1-110、1-111、1-112、1-117、1-119、1-120、1-121、1-122、1-123、1-125、1-130、1-132、1-133、1-134、1-135、1-138、1-139、1-140、1-141、1-142、1-143、1-144、1-145、1-146、1-147、1-148、1-151、1-154、1-155、1-156、1-157、1-160、1-161、1-162、1-163、1-164、1-165、1-166、1-185、1-190、1-191、1-193、1-200、1-201、1-202 及び 1-222。

- 10 24. 以下の化合物からなる群より選ばれる請求項 20 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

実施例 1-3、1-109、1-126 及び 1-127。

25 25. 以下の化合物からなる群より選ばれる請求項 21 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

- 15 実施例 1-114、1-115、1-118、1-129、1-137、1-149、1-150、1-152、1-153、1-159、1-167、1-168、1-169、1-170、1-171、1-172、1-174、1-176、1-177、1-178、1-179、1-181、1-182、1-183、1-184、1-186、1-187、1-188、1-189、1-192、1-194、1-195、1-196、1-197、1-199、1-203、1-204、1-205、1-206、1-207、1-208、1-209、1-210、1-211、1-212、1-213、1-217、1-218、1-224、1-225、1-226、1-227、1-228、1-229、1-230、1-231 及び 1-232。

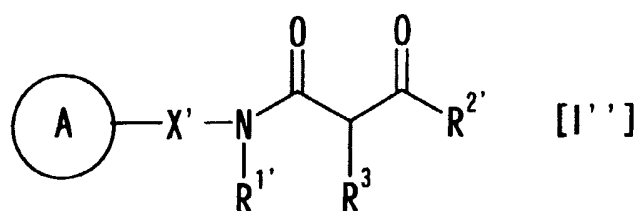
- 25 26. 以下の化合物からなる群より選ばれる請求項 21 記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

実施例 1-116、1-173、1-175、1-214、1-215、1-216、1-219、1-220、1-221、1-223、1-233、1-234 及び 1-235。

27. 以下の化合物からなる群より選ばれる請求項10記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩。

実施例1-78、1-100、1-124、1-128、1-136、1-153、2-77、2-82、3-5、3-6、4-5、4-6、4-7、4-8、  
 5 4-9、4-10、4-11、4-13、5-1、5-8、5-10、5-12、  
 5-79、5-87、5-92、5-93、5-143、5-155、5-167、5-170、5-239、5-260、5-284、5-289、5-323、5-327、5-340、5-348、5-378、5-379、5-380、5-381、5-395、5-401、5-402、5-404、5-410、5-411、5-412、5-418及び5-419。

28. 下記一般式[I'']で表されるβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含んで成る抗HIV剤。



[式中、

15 環Aは、

下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基、又は、下記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基であり、

20 ここで、該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する。

グループA：

ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C2-10アルケニル基、下記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10アルキル基、下記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10炭素環基、下記グループCから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基、  
 25  $-\text{OR}^{a1}$ 、 $-\text{SR}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-$

$\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{a4}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C1-6}$  アルキレン- $\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{COR}^{a4}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{CO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{COCO}_2\text{R}^{a1}$ 、 $-\text{NR}^{a5}\text{SO}_2\text{R}^{a4}$ 、及び、 $-\text{NR}^{a5}\text{CONR}^{a2}\text{R}^{a3}$ 。

グループ B :

- 5      ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、C1-10 アルコキシカルボニル基、C1-10 アルコキシ基、C1-4 アルコキシC1-4 アルコキシ基、C1-10 アルキルアミノ基、ジ (C1-10 アルキル) アミノ基、下記グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい C3-10 炭素環基、及び、下記グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基。
- 10      ここで、該複素環基は、炭素原子の他に、窒素原子、酸素原子、及び、硫黄原子から選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を包含する。

グループ C :

水酸基、ハロゲン原子、C1-10 アルキル基、及び、C1-10 アルコキシ基。

ここで、 $\text{R}^{a1}$ 、 $\text{R}^{a2}$ 、 $\text{R}^{a3}$ 、 $\text{R}^{a4}$  及び  $\text{R}^{a5}$  は、それぞれ同一若しくは異なって、

- 15      水素原子、上記グループ B から選ばれる 1 乃至 3 個の置換基で置換されてもよい C1-10 アルキル基、上記グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい C3-10 炭素環基、又は、上記グループ C から選ばれる 1 乃至 5 個の置換基で置換されてもよい複素環基 (上記定義と同義。) であり、

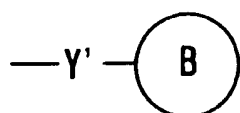
$\text{X}'$  は、

- 20      結合、C1-6 アルキレン、C2-6 アルケニレン、又は、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}-(\text{CH}_2)_{n'}$ 、 $-*$  {ここで、Z は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^4-$  (式中、 $\text{R}^4$  は、水素原子又は C1-4 アルキル基である。)、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、又は、 $-\text{SO}_2-$  であり、m 及び  $n'$  は、それぞれ同一若しくは異なって、0 又は 1 乃至 4 の整数を示し、当該置換基は、\* 側で  $\beta$ -ケトアミドの窒素原子と結合する。}

- 25      であり、

$\text{R}^{1'}$  は、

C1-10 アルキル基、C2-10 アルケニル基、又は、



(式中、Y'はX'と同義であり、環Bは環Aと同義である。また、Y'とX'及び環Bと環Aは、それぞれ同一であっても異なってもよい。)であり、

R<sup>2'</sup>は、

- 5      -CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、-COR<sup>8</sup>、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。）であり、  
 ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、及び、R<sup>8</sup>は、それぞれ同一若しくは異なって、

- 水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換  
 10      されてもよいC3-10 炭素環基、又は、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよい複素環基（上記定義と同義。）であり、

R<sup>3</sup>は、

- 水素原子、ハロゲン原子、C1-4 アルキル基、C1-4 アルコキシ基、-COR<sup>9</sup>、-O-COR<sup>9</sup>、又は、-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>（ここで、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、そ  
 15      れぞれ同一若しくは異なって、水素原子、上記グループBから選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいC1-10 アルキル基、上記グループAから選ばれる1乃至5個の置換基で置換されてもよいC3-10 炭素環基である。）である。]

29.      請求項1乃至27のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩と製薬上許容される担体を含むなる医薬組成物。

- 20      30.      請求項1乃至28のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含むなるインテグラーゼ阻害剤。

31.      請求項1乃至28のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含むなる抗ウイルス剤。

32.      請求項1乃至28のいずれかに記載のβ-ケトアミド化合物又は製薬上  
 25      許容されるその塩、及び、他の一種類以上の抗HIV活性物質を有効成分として含むなる抗HIV組成物。

33.      他の抗HIV剤との多剤併用療法のための、請求項1乃至28のいずれ

かに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を有効成分として含有してなる抗HIV剤。

34. 抗HIV剤を製造するための、請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

5 35. インテグラーゼ阻害剤を製造するための、請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

36. 抗ウイルス剤を製造するための、請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩の使用。

37. 有効量の請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は  
10 は製薬上許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む、HIV感染症の予防又は治療方法。

38. 有効量の少なくとも一種の他の抗HIV活性物質を当該哺乳動物に投与することをさらに含む、請求項37記載のHIV感染症の予防又は治療方法。

39. 有効量の請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は  
15 は製薬上許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む、インテグラーゼの阻害方法。

40. 有効量の請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩を哺乳動物に投与することを含む、ウイルス感染症の予防又は治療方法。

20 41. 請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体含有してなる抗HIV組成物。

42. 請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体含有してなるインテグラーゼ阻害用医薬組成物。

25 43. 請求項1乃至28のいずれかに記載の  $\beta$ -ケトアミド化合物又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される担体含有してなる抗ウイルス剤組成物。

44. 請求項41記載の組成物、及び該組成物をHIV感染症の予防又は治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該組成物

に関する記載物を含む商業パッケージ。

45. 請求項42記載の組成物、及び該組成物をインテグラーゼの阻害用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

- 5 46. 請求項43記載の組成物、及び該組成物をウイルス感染症の予防又は治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した該組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

SEQUENCE LISTING

<110> Japan Tobacco Inc.

<120> Beta-Ketoamide Compound and Use Thereof as Pharmaceutical Agent

<130> 09489

<150> JP 2001-247346

<151> 2001-08-16

<150> JP 2001-372066

<151> 2001-12-05

<150> JP 2002-151232

<151> 2002-05-24

<160> 4

<210> 1

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Donor plus strand for activity determination of HIV integrase.

<400> 1

acccttttag tcagtgtgga aaatctctag ca

32

<210> 2

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Donor minus strand for activity determination of HIV  
integrase.

<400> 2

actgctagag attttccaca ctgactaaaa g

31

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Target plus strand for activity determination of HIV  
integrase.

<400> 3

tgaccaaggg ctaattcact

20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Target minus strand for activity determination of HIV  
integrase.

<400> 4

agtgaattag cccttggtca

20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08211

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl <sup>7</sup> C07C235/80, 237/42, 311/46, 317/40, C07D213/30, 213/68, 213/75, 215/12, 215/38, 231/12, 233/64, 239/26, C07D241/12, 249/08, 257/04, 261/08, 263/14, 271/10, 277/24, 277/46,<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl <sup>7</sup> C07C235/80, 237/42, 311/46, 317/40, C07D213/30, 213/68, 213/75, 215/12, 215/38, 231/12, 233/64, 239/26, C07D241/12, 249/08, 257/04, 261/08, 263/14, 271/10, 277/24, 277/46,<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>WPI, CAPLUS (STN) |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                     | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| P, X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | WO 01/96283 A2 (Bristol-Myers Squibb Company),<br>20 December, 2001 (20.12.01),<br>Claims; examples<br>& US 2002/0123527 A1                            | 1-36, 41-46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | WO 99/62520 A1 (Merck & Co., Inc.),<br>09 December, 1999 (09.12.99),<br>Claims<br>& AU 9942254 A & EP 1082121 A1<br>& US 6380249 B1 & JP 2002-516863 A | 1-36, 41-46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | JP 7-267903 A (Nagase & Co., Ltd.),<br>17 October, 1995 (17.10.95),<br>Claims<br>(Family: none)                                                        | 1-36, 41-46                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed       |                                                                                                                                                        | "I" 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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search<br>30 October, 2002 (30.10.02)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                        | Date of mailing of the international search report<br>19 November, 2002 (19.11.02)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                        | Authorized officer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Facsimile No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                        | Telephone No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/08211

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: 37-40

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

The inventions as set forth in claims 37 to 40 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

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

3. ☐ Claims Nos.:

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

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/08211

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

Int.Cl<sup>7</sup> 295/18, 295/22, 307/81, 317/66, 401/12, 403/12, C07D417/12,  
A61K31/197, 31/216, 31/343, 31/36, 31/40, 31/41, 31/415,  
31/4164, 31/4196, 31/42, 31/421, A61K31/4245, 31/426,  
31/428, 31/44, 31/4402, 31/47, 31/4965, 31/505, 31/506,  
31/5375, A61K31/5377, A61P31/12, 31/18, 43/00

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

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 295/18, 295/22, 307/81, 317/66, 401/12, 403/12, C07D417/12,  
A61K31/197, 31/216, 31/343, 31/36, 31/40, 31/41, 31/415,  
31/4164, 31/4196, 31/42, 31/421, A61K31/4245, 31/426,  
31/428, 31/44, 31/4402, 31/47, 31/4965, 31/505, 31/506,  
31/5375, A61K31/5377, A61P31/12, 31/18, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C235/80, 237/42, 311/46, 317/40, C07D213/30, 213/68, 213/75, 215/12, 215/38, 231/12, 233/64, 239/26, C07D241/12, 249/08, 257/04, 261/08, 263/14, 271/10, 277/24, 277/46, 295/18, 295/22, 307/81, 317/66, 401/12, 403/12, C07D417/12,

## 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.<sup>7</sup> C07C235/80, 237/42, 311/46, 317/40, C07D213/30, 213/68, 213/75, 215/12, 215/38, 231/12, 233/64, 239/26, C07D241/12, 249/08, 257/04, 261/08, 263/14, 271/10, 277/24, 277/46, 295/18, 295/22, 307/81, 317/66, 401/12, 403/12, C07D417/12,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI, CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| PX              | WO 01/96283 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2001. 12. 20<br>特許請求の範囲, 実施例 & US 2002/0123527 A1                                 | 1-36, 41-46      |
| A               | WO 99/62520 A1 (MERCK & CO., INC.) 1999. 12. 09 特許請求の範囲<br>& AU 9942254 A & EP 1082121 A1 & US 6380249 B1<br>& JP 2002-516863 A | 1-36, 41-46      |
| A               | JP 7-267903 A (長瀬産業株式会社) 1995. 10. 17 特許請求の範囲<br>(ファミリーなし)                                                                      | 1-36, 41-46      |

☐ 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

30. 10. 02

国際調査報告の発送日

19.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

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

1. ☒ 請求の範囲 37-40 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲 37-40 は治療方法に関する発明であるから、PCT第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第2 ページA. 欄の続き

A61K31/197, 31/216, 31/343, 31/36, 31/40, 31/41, 31/415, 31/4164, 31/4196, 31/42, 31/421,  
A61K31/4245, 31/426, 31/428, 31/44, 31/4402, 31/47, 31/4965, 31/505, 31/506, 31/5375,  
A61K31/5377, A61P31/12, 31/18, 43/00

## 第2 ページB. 欄の続き

A61K31/197, 31/216, 31/343, 31/36, 31/40, 31/41, 31/415, 31/4164, 31/4196, 31/42, 31/421,  
A61K31/4245, 31/426, 31/428, 31/44, 31/4402, 31/47, 31/4965, 31/505, 31/506, 31/5375,  
A61K31/5377, A61P31/12, 31/18, 43/00