

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 11 月 1 日(01.11.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/147763 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 413/12 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/061031
- (22) 国際出願日: 2012 年 4 月 25 日(25.04.2012)
- (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 2011-098121 2011 年 4 月 26 日(26.04.2011) JP
特願 2011-127185 2011 年 6 月 7 日(07.06.2011) JP
特願 2011-274039 2011 年 12 月 15 日(15.12.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (Shionogi & Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 梶井 盛泰 (MASUI, Moriyasu) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 三岡 恭典 (MITSUOKA, Yasunori) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1

番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 吉田周平 (YOSHIDA, Syuhei) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 日下部 兼一 (KUSAKABE, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 小野寺 君裕 (ONODERA, Naohiro) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 黒瀬 規之 (KUROSE, Noriyuki) [JP/JP]; 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

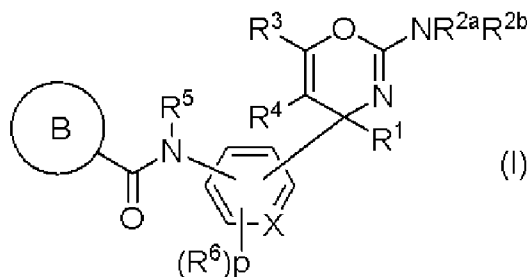
(74) 代理人: 高山 裕貢, 外 (TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

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

[続葉有]

(54) Title: OXAZINE DERIVATIVE AND BACE 1 INHIBITOR CONTAINING SAME

(54) 発明の名称: オキサジン誘導体およびそれを含有する BACE 1 阻害剤



(57) Abstract: Provided is a compound, for example a compound represented by formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt of the same, which has amyloid β production inhibitory activity, has, in particular, BACE1 inhibitor activity, and can be used as an agent for the treatment or prevention of diseases induced by the production, secretion and/or deposition of amyloid β protein. (In the formula, -X= is $\text{CR}^7=$ or $-\text{N}=\text{}$, ring B is a substituted or unsubstituted carbon ring or a substituted or unsubstituted heterocyclic ring, R^1 is a substituted or unsubstituted alkyl or similar, R^{2a} and R^{2b} are each independently a hydrogen and a substituted or unsubstituted alkyl or similar, R^3 and R^4 are each independently a hydrogen, a halogen, a substituted or unsubstituted alkyl or similar, R^5 is a hydrogen or a substituted or unsubstituted alkyl or similar, R^6 is independently a halogen, a hydroxy, a substituted or unsubstituted alkyl or similar, R^7 is a hydrogen, a halogen, a hydroxy, a substituted or unsubstituted alkyl or similar, and p is an integer 1-3.)

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2012/147763 A1



SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

アミロイドβ産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイドβタンパク質の産生、分泌および/または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な化合物、例えば式(1): (式中、-X=-CR⁷=または-N=であり、環Bは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、R¹は置換もしくは非置換のアルキル等であり、R^{2a}およびR^{2b}は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル等であり、R³およびR⁴は各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル等であり、R⁵は水素、置換もしくは非置換のアルキル等であり、R⁶は各々独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル等であり、R⁷は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル等であり、pは0~3の整数である)で示される化合物またはその製薬上許容される塩を提供する。

明 細 書

発明の名称：

オキサジン誘導体およびそれを含有する BACE 1 阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、アミロイド β 産生抑制作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] アルツハイマー症患者の脳内には、アミロイド β タンパク質と呼ばれる約 40 個のアミノ酸からなるペプチドが神経細胞外に蓄積した不溶性の斑点（老人斑）が広範に認められる。この老人斑が神経細胞を死滅させることによりアルツハイマー症が発症すると考えられており、アルツハイマー症治療剤としてアミロイド β タンパク質の分解促進剤、アミロイド β ワクチン等が研究されている。

[0003] セクレターゼはアミロイド前駆体タンパク質（APP）と呼ばれるタンパク質を細胞内で切断しアミロイド β タンパク質を生成させる酵素である。アミロイド β タンパク質のN末端の生成をつかさどる酵素は β セクレターゼ（ β -site APP-cleaving enzyme 1、BACE 1）と呼ばれており、この酵素を阻害することによりアミロイド β タンパク質生成が抑制され、アルツハイマー症治療または予防剤になり得ると考えられる。

[0004] 特許文献 1 ～ 19 には本発明と構造が類似した化合物が記載されており、アルツハイマー症、アルツハイマー関連症状または糖尿病の治療剤となり得る旨が記載されているが、実質的に開示された化合物は、いずれも本発明化合物とは異なる構造を有するものである。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第 2007/049532 号

特許文献2：国際公開第2008／133273号

特許文献3：国際公開第2008／133274号

特許文献4：国際公開第2009／151098号

特許文献5：国際公開第2010／047372号

特許文献6：国際公開第2011／058763号

特許文献7：国際公開第2010／128058号

特許文献8：国際公開第2009／134617号

特許文献9：国際公開第2011／009898号

特許文献10：国際公開第2011／009943号

特許文献11：国際公開第2011／020806号

特許文献12：国際公開第2011／070029号

特許文献13：国際公開第2011／069934号

特許文献14：国際公開第2011／138293号

特許文献15：国際公開第2007／58583号

特許文献16：国際公開第2011／154431号

特許文献17：国際公開第2011／071135号

特許文献18：国際公開第2011／071057号

特許文献19：国際公開第2011／070781号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

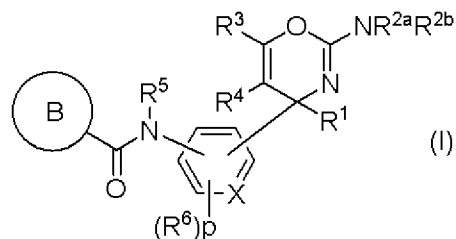
- [0006] アミロイド β 産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

- [0007] 本発明は、以下に関する。

- [0008] (1) 式(1)：

[化1]



(式中、

$-X=$ は $-C R^7=$ または $-N=$ であり、

環Bは置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環であり、

R^1 は置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアシル、シアノ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換の炭素環式基または置換若しくは非置換の複素環式基であり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルであり、

R^3 および R^4 は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニ

ルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル、置換若しくは非置換の炭素環式基、置換若しくは非置換の炭素環オキシ、置換若しくは非置換の炭素環チオ、置換若しくは非置換の炭素環アルキル、置換若しくは非置換の炭素環アルコキシ、置換若しくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の炭素環スルフィニル、置換若しくは非置換の炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の複素環式基、置換若しくは非置換の複素環オキシ、置換若しくは非置換の複素環チオ、置換若しくは非置換の複素環アルキル、置換若しくは非置換の複素環アルコキシ、置換若しくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換若しくは非置換の複素環スルホニルであり、

R⁵は水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアシルであり、

R⁶は各々独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換

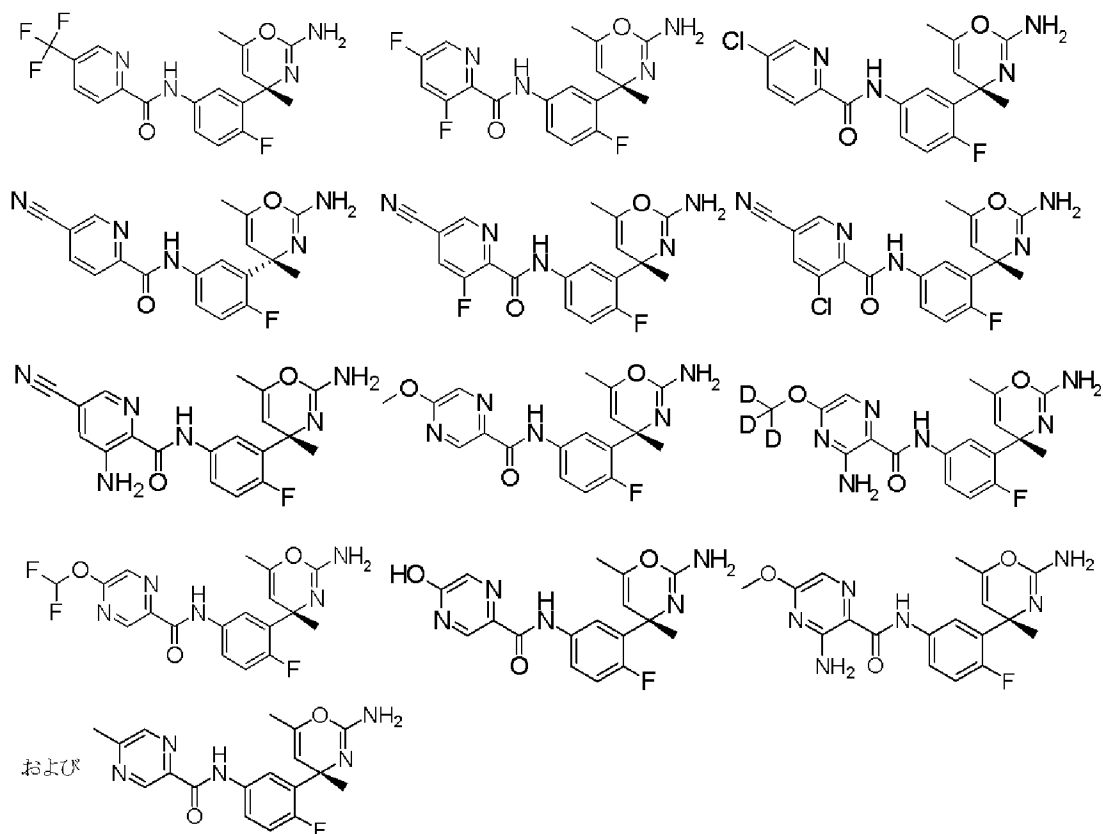
若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルスルホニルであり、

R^7 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルスルホニルであり、

pは0～3の整数である。

ただし、以下の化合物を除く。

[化2]



(式中、Dは重水素である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

(2) R^3 が水素、ハロゲン、または置換されたアルキルである、項目(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(3) R^3 がハロゲンで置換されたアルキルである、項目(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(4) R^3 がメチルであり、 $-X=$ が $-CR^7=$ であり、 p が0であり、かつ以下のいずれかの条件を満たす、項目(1)記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

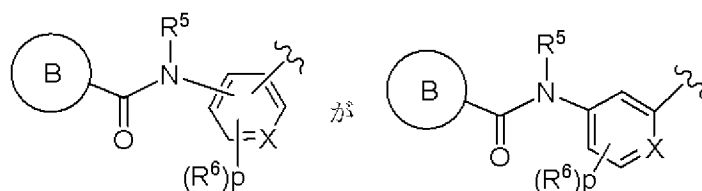
- 1) R^7 がクロロである、
- 2) R^7 がフルオロであり、環Bが置換若しくは非置換の炭素環である、または
- 3) R^7 がフルオロであり、環Bが置換複素環であり、環Bの置換基として、

少なくとも 1 個のジハロゲノアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲノエトキシまたはモノハロゲノメトキシを有する。

(4') $-X=$ が $-N=$ である、項目 (1) ~ (4) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(5)

[化3]



である、項目 (1) ~ (4) および (4') のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(6) R^1 がハロゲンで置換された炭素数 1 ~ 3 のアルキルである、項目 (1) ~ (4)、(4') および (5) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(7) R^1 が炭素数 1 ~ 3 の非置換アルキルである、項目 (1) ~ (4)、(4')、(5) および (6) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(8) 環 B が置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールである、項目 (1) ~ (4)、(4')、(5) ~ (7) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(8') 環 B が置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジンまたは置換若しくは非置換のベンゼンである、項目 (1) ~ (4)、(4')、(5) ~ (7) のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(9) 環Bが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアミノおよび置換若しくは非置換のシクロアルキルから選択される1以上の基で置換されていてもよい、項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)および(8')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(9') 環Bが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオおよび置換若しくは非置換のアミノから選択される1以上の基で置換されていてもよい、項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)および、(8')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(10) R^4 が水素である、項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)および(9')のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(11) R^{2a} および R^{2b} が共に水素である、項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)、(9')および(10)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(12) 項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)、(9')、(10)および(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、医薬組成物。

(13) 項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)

、（９'）、（１０）および（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する、BACE1阻害活性を有する医薬組成物。

[0009]（１４）項目（１）～（４）、（４'）、（５）～（８）、（８'）（９）、（９'）、（１０）および（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、BACE1活性を阻害する方法。

（１５）BACE1活性を阻害するために使用する項目（１）～（４）、（４'）、（５）～（８）、（８'）（９）、（９'）、（１０）および（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（１６）BACE1活性を阻害するための医薬を製造するための、項目（１）～（４）、（４'）、（５）～（８）、（８'）（９）、（９'）、（１０）および（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

（１７）項目（１）～（４）、（４'）、（５）～（８）、（８'）（９）、（９'）、（１０）および（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防方法。

（１８）アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のための医薬を製造するための、項目（１）～（４）、（４'）、（５）～（８）、（８'）（９）、（９'）、（１０）および（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

（１９）アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のために使用する項目（１）～（４）、（４'）、（５）～（８）、（８'）（９）、（９'）、（１０）および（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（２０）項目（１）～（４）、（４'）、（５）～（８）、（８'）（９）、（９'）、（１０）および（１１）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療

または予防方法。

(21) アルツハイマー症の治療または予防のための医薬を製造するための、項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)、(9')、(10)および(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩の使用。

(22) アルツハイマー症の治療または予防のために使用する、項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)、(9')、(10)および(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(23) 項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)、(9')、(10)および(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を製造する方法、システム、装置、キット等。

(24) 項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)、(9')、(10)および(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物を調製する方法、システム、装置、キット等。

(25) 項目(1)～(4)、(4')、(5)～(8)、(8')(9)、(9')、(10)および(11)のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を使用する方法、システム、装置、キット等。

(26) アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のための医薬である項目(12)または(13)記載の医薬組成物。

(27) アルツハイマー症の治療または予防のための医薬である項目(12)または(13)記載の医薬組成物。

発明の効果

[0010] 本発明に係る化合物は、BACE1阻害活性を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患(アルツハイマー症等)等の治療剤および／または予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0011] 以下に本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

「ハロゲノアルキル」、「ジハロゲノアルキル」、「ハロゲノアルコキシ」、「ハロゲノエトキシ」および「モノハロゲノメトキシ」のハロゲンも同様である。

[0012] 本明細書中、「アルキル」とは、炭素数1～15、例えば、炭素数1～10、例えば、炭素数1～6、例えば、炭素数1～3の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニルおよび*n*-デシル等が挙げられる。

[0013] 「アルコキシ」、「ハロゲノアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「ハロゲノアルコキシ」、「ヒドロキシアルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「ハロゲノアルコキシカルボニル」、「アルキルアミノ」、「アミノアルキル」、「アルコキシアルコキシ」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルコキシアルキニルオキシ」、「アルキルカルボニル」、「アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシアルキルカルバモイル」、「アルコキシイミノ」、「アルキルチオ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルスルホニルアルキルアミノ」、「アルキルスルホニルイミノ」、「アルキルスルフィニルアミノ」、「アルキルスルフィニルアルキルアミノ」、「アルキルスルフィニルイミノ」、「アルキルスルファモイル」、「アルキルスルフィニル」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素

環アルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルコシカルボニル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「アリーールアルキル」、「アリーールアルコキシ」、「アリーールアルキルアミノ」、「アリーールアルコシカルボニル」、「アリーールアルキルカルバモイル」、「複素環アルキル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコシカルボニル」、および「複素環アルキルカルバモイル」のアルキル部分も上記「アルキル」と同様である。

[0014] 「置換若しくは非置換のアルキル」、「置換されたアルキル」は置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい。

[0015] ここで置換基群 α とは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）からなる群である。

[0016] 「置換若しくは非置換のアルコキシ」、「置換若しくは非置換のアルコシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキルチオ」、「置換若しくは非置換のアルキルスルホニル」および「置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される 1 以上の基が挙げられる。

[0017] 「ハロゲノアルキル」の態様としては、モノフルオロメチル、ジフルオロ

メチル、トリフルオロメチル、モノクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、モノクロロエチル、ジクロロエチルおよびトリクロロエチル等が挙げられる。

「ジハロゲノアルキル」の態様としては、ジフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジクロロメチル、ジクロロエチル等が挙げられる。

[0018] 「ハロゲノアルコキシ」の態様としては、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノクロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、モノフルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、モノクロロエトキシ、ジクロロエトキシおよびトリクロロエトキシ等が挙げられる。

「ハロゲノエトキシ」の態様としては、モノフルオロエトキシ、ジフルオロエトキシ、トリフルオロエトキシ、モノクロロエトキシ、ジクロロエトキシおよびトリクロロエトキシ等が挙げられる。

「モノハロゲノメトキシ」の態様としては、モノフルオロメトキシ、モノクロロメトキシ等が挙げられる。

[0019] 「アルキリデン」とは、上記「アルキル」の2価の基を包含し、例えばメチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデンおよびヘキシリデン等である。

[0020] 「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2～15、例えば、炭素数2～10、例えば、炭素数2～6、例えば、炭素数2～4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニルおよびペンタデセニル等を包含する。

[0021] 「アルケニルオキシ」、「アルケニルオキシカルボニル」、「アルケニル

カルボニル」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルケニルチオ」、「アルケニルアミノ」、「アルケニルスルホニル」および「アルケニルスルフィニル」のアルケニル部分は上記「アルケニル」と同様である。

[0022] 「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2～10、例えば、炭素数2～8、例えば、炭素数3～6の直鎖または分枝状のアルキニルを包含する。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニルおよびデシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。

[0023] 「アルキニルオキシ」、「アルキニルオキシカルボニル」、「アルキニルカルボニル」、「アルコキシアルキニルオキシ」、「アルキニルチオ」、「アルキニルスルフィニル」、「アルキニルスルホニル」および「アルキニルアミノ」のアルキニル部分は上記「アルキニル」と同様である。

[0024] 「置換若しくは非置換のアルケニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルチオ」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルキニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルチオ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル」および「置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0025] 「置換若しくは非置換のアミノ」、「置換若しくは非置換のカルバモイル」、「置換若しくは非置換のチオカルバモイル」および「置換若しくは非置換のスルファモイル」の置換基としては、アルキル、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、炭素環式基および複素環式基等から選択される1～2個の基が挙げられる。

[0026] 「アシル」とは、ホルミル、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルを包含

する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、ベンゾイル、シクロヘキサンカルボニル、ピリジンカルボニル、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ベンゾチアゾールカルボニル、ピラジンカルボニル、ピペリジンカルボニルおよびチオモルホリノ等が例示される。

[0027] 「アシルオキシ」、「アシルアミノ」のアシル部分も上記「アシル」と同様である。

[0028] 「置換若しくは非置換のアシル」および「置換若しくは非置換のアシルオキシ」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。また、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルの環部分は、アルキル、置換基群 α および置換基群 α から選択される1以上の基により置換されたアルキルから選択される1以上の基により置換されていてもよい。

[0029] 「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等包含する。

[0030] 「シクロアルキル」とは炭素数3～10、例えば、炭素数3～8、例えば、炭素数4～8の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

「シクロアルカン」とは炭素数3～10、例えば、炭素数3～8、例えば、炭素数4～8の炭素環であり、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナンおよびシクロデカン等を包含する。

[0031] 「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルチオ」、「シクロアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルスルファモイル」、「シクロアルキルスルホニル」、「シクロアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニ

ル」および「シクロアルキルオキシカルボニル」のシクロアルキル部分も上記「シクロアルカン」と同様である。

[0032] 「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に 1 以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

「シクロアルケン」とは、上記シクロアルカンの環中の任意の位置に 1 以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンおよびシクロヘキサジエン等が挙げられる。

[0033] 「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが挙げられる。

「芳香族炭素環」とは、ベンゼン、ナフタレン、アントラセンおよびフェナントレンを包含する。

[0034] 「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルカン」、「シクロアルケン」および「芳香族炭素環」から選択される 2 個以上の環が縮合した非芳香族基であり、少なくとも 1 個の環が「シクロアルカン」または「シクロアルケン」である。具体的にはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。

[0035] 「非芳香族炭素環」の炭素環部分は上記「シクロアルカン」、「シクロアルケン」または「非芳香族縮合炭素環式基」の環部分と同様であり、より具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、インダン、インデン、テトラヒドロナフタレン、フルオレン等を包含する。

「炭素環」、「炭素環オキシ」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環チオ」、「炭素環アミノ

」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環カルボニル」、「炭素環スルファモイル」、「炭素環スルホニル」、「炭素環カルバモイル」、「炭素環アルキルカルバモイル」、「炭素環オキシカルボニル」および「炭素環スルフィニル」の炭素環部分も「炭素環式基」と同様である。

[0036] 「アリールアルキル」、「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールアルコキシカルボニル」、「アリールチオ」、「アリールアミノ」、「アリールアルコキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールスルファモイル」、「アリールカルバモイル」および「アリールアルキルカルバモイル」のアリール部分も上記「アリール」と同様である。

[0037] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に1以上有する、単環または2環以上の複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリルおよびチアジアゾリル等の5～6員のヘテロアリール；

ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ジオキサラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキサリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニルおよびチアジニル等の非芳香族複素環式基；

インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノピラゾリル、チエノピラジニル、フロピロリル、フロピリジル、チエノチエニル、イミダゾピリジル、イミダゾピラゾリル、ピラゾロピリジル、ピラゾロピラジニル、チアゾロピリジル、オキサゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアニル、ピリダゾロピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニルおよびジヒドロチエノジオキシニル等の2環の縮合複素環式基；

カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル、テトラヒドロカルバゾリル、等の3環の縮合複素環式基等を包含する。例えば、5～6員のヘテロアリールまたは非芳香族複素環式基である。

[0038] 「複素環」、「複素環アルキル」、「複素環オキシ」、「複素環チオ」、「複素環カルボニル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アミノ」、「複素環スルファモイル」、「複素環スルホニル」、「複素環カルバモイル」、「複素環オキシカルボニル」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコキシカルボニル」、「複素環アルキルカルバモイル」および「複素環スルフィ

ニル」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。

「非芳香族複素環」の複素環部分は、上記「非芳香族複素環式基」の複素環部分と同様であり、より具体的にはジオキサン、チイラン、オキシラン、オキセタン、オキサチオラン、アゼチジン、チアン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピンおよびテトラヒドロピリダジン等を包含する。

[0039] 上記「複素環式基」の結合手はいずれの環に位置していてもよい。

[0040] 「ヘテロアリール」とは、上記「複素環式基」のうち、芳香族環式基であるものを包含する。

[0041] 環Bにおける「置換若しくは非置換の炭素環」、「置換若しくは非置換の複素環」、「置換若しくは非置換のベンゼン」、「置換若しくは非置換のピリジン」、「置換若しくは非置換のピリミジン」、「置換若しくは非置換のピラジン」、「置換若しくは非置換のオキサゾール」、「置換若しくは非置換のチアゾール」、「置換若しくは非置換のピラゾール」、「置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール」または「置換若しくは非置換のベンゾチアゾール」の置換基としては、

置換基群 α から選択される基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、アミノ、シアノ、アルキルアミノおよび／またはアルキルチオ等）；

置換基群 α 、ヒドロキシイミノおよびアルコキシイミノから選択される1以上の基で置換されたアルキル（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシおよび／またはアルコシカルボニル等）、若しくは非置換アルキル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアミノアルキル（ここで

置換基としては例えば、アシル、アルキルおよび／またはアルコキシ等）；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニル（ここで置換基としては例えば、アルコキシカルボニル、ハロゲンおよび／またはハロゲンアルコキシカルボニル等）、若しくは非置換アルケニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニル（ここで置換基としては例えば、アルコキシカルボニル等）、若しくは非置換アルキニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、カルバモイル、アルキルカルバモイルおよび／またはヒドロキシアルキルカルバモイル等）；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシアルコキシ；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルオキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノおよび／またはアルキルアミノ等）、若しくは非置換アルケニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシアルケニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルオキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲンおよび／またはヒドロキシ等）、若しくは非置換アルキニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシアルキニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルチオ、若しくは非置換アルキルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルチオ、若しくは非置換アルケニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルチオ、若しくは非置換アルキニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルアミノ；

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニルアミノ；
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニルアミノ；
置換基群 α およびアルキリデンから選択される 1 以上の基で置換されたアミノオキシ、若しくは非置換アミノオキシ；
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアシル；
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルカルバモイル；
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシカルボニル；
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルホニル、若しくは非置換アルキルスルホニル；
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルフィニル、若しくは非置換アルキルスルフィニル；
置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルファモイル；
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される 1 以上の基で置換された炭素環式基（例えばシクロアルキル、アリール等）；
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される 1 以上の基で置換された複素環式基；
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される 1 以上の基で置換された炭素環アルキル（例えばシクロアルキルアルキル、アリールアルキル等）、若しくは非置換炭素環アルキル；
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される 1 以上の基で置換された複素環アルキル、若しくは非置換複素環アルキル；
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される 1 以上の基で置換された炭素環オキシ（例えばシクロアルキルオキシ、アリールオキシ等）、若しくは非置換炭素環オキシ（例えばシクロアルキルオキシ、アリールオキシ等）；
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される 1 以上の基で置換された複素環オキシ、若しくは非置換複素環オキシ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アルコキシ（例えばシクロアルキルアルコキシ、アリールアルコキシ等）、若しくは非置換炭素環アルコキシ（例えばシクロアルキルアルコキシ、アリールアルコキシ等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換されが複素環アルコキシ、若しくは非置換複素環アルコキシ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アルコキシカルボニル（例えばシクロアルキルアルコキシカルボニル、アリールアルコキシカルボニル等）、若しくは非置換炭素環アルコキシカルボニル（例えばシクロアルキルアルコキシカルボニル、アリールアルコキシカルボニル等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アルコキシカルボニル、若しくは非置換複素環アルコキシカルボニル；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環チオ（例えばシクロアルキルチオ、アリールチオ等）、若しくは非置換炭素環チオ（例えばシクロアルキルチオ、アリールチオ等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環チオ、若しくは非置換複素環チオ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アミノ（例えばシクロアルキルアミノ、アリールアミノ等）、若しくは非置換炭素環アミノ（例えばシクロアルキルアミノ、アリールアミノ等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アミノ、若しくは非置換複素環アミノ；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アルキルアミノ（例えばシクロアルキルアルキル

アミノ、アリールアルキルアミノ等)、若しくは非置換炭素環アルキルアミノ(例えばシクロアルキルアルキルアミノ、アリールアルキルアミノ等); 置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アルキルアミノ、若しくは非置換複素環アルキルアミノ;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環スルファモイル(例えばシクロアルキルスルファモイル、アリールスルファモイル等)、若しくは非置換炭素環スルファモイル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環スルファモイル、若しくは非置換複素環スルファモイル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環スルホニル(例えばシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル等)、若しくは非置換炭素環スルホニル(例えばシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル等);

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環スルホニル、若しくは非置換複素環スルホニル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環カルバモイル(例えばシクロアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル等)、若しくは非置換炭素環カルバモイル(例えばシクロアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル等);

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環カルバモイル、若しくは非置換複素環カルバモイル;

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環アルキルカルバモイル(例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル)、若しくは非置換炭

素環アルキルカルバモイル（例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環アルキルカルバモイル、若しくは非置換複素環アルキルカルバモイル；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環オキシカルボニル（例えばシクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル等）、若しくは非置換炭素環オキシカルボニル（例えばシクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル等）；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環オキシカルボニル、若しくは非置換複素環オキシカルボニル；

ハロゲンで置換されたアルキレンジオキシ、若しくは非置換アルキレンジオキシ；

オキソ；および

アジド等が挙げられる。環Bにおける上述の環式基は、これらから選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0042] 環Bにおける「置換若しくは非置換の炭素環」、「置換若しくは非置換のベンゼン」、「置換若しくは非置換の複素環」、「置換若しくは非置換のピリジン」、「置換若しくは非置換のピリミジン」、「置換若しくは非置換のピラジン」、「置換若しくは非置換のオキサゾール」、「置換若しくは非置換のチアゾール」、「置換若しくは非置換のピラゾール」、「置換若しくは非置換のベンゾオキサゾール」または「置換若しくは非置換のベンゾチアゾール」の置換基としては、例えば、

ハロゲン；

シアノ；

ヒドロキシ；

ニトロ；

カルボキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル；

非置換アルキル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニル；

非置換アルケニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニル；

非置換アルキニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシ；

非置換アルコキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルオキシ；

非置換アルケニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルオキシ；

非置換アルキニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルチオ；

非置換アルキルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルチオ；

非置換アルケニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルチオ；

非置換アルキニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアミノ；

非置換アミノ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルアミノ；

非置換アルキルアミノ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたシクロアルキルアミノ；

非置換シクロアルキルアミノ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたカルバモイル；

非置換カルバモイル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルカルバモイル；
非置換アルキルカルバモイル；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシカルボニル；
非置換アルコキシカルボニル；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α から選択される1以上の基で置換された炭素環式基；
非置換炭素環式基；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α から選択される1以上の基で置換された複素環式基；および
非置換複素環式基
から選択される1以上の基が挙げられる。

[0043] より具体的には、例えば

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびシクロアルキルから選択される1以上の基が挙げられる。

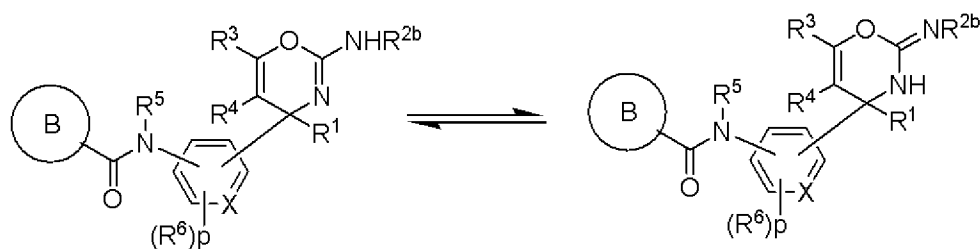
[0044] 上記の環B以外において「置換若しくは非置換の炭素環式基」、「置換若しくは非置換の炭素環チオ」、「置換若しくは非置換の炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の複素環式基」、「置換若しくは非置換の炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の炭素環スルフィニル」、「置換若しくは非置換の炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の炭素環」、「置換若しくは非置換の炭素環アルキル」、「置換若しくは非置換の炭素環アルコキシ」、「置換若しくは非置換の複素環式基」、「置換若しくは非置換の複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の複素環チオ」、「置換若しくは非置換の複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の複素環スルフィ

ニル」、「置換若しくは非置換の複素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の複素環」、「置換若しくは非置換の複素環アルキル」および「置換若しくは非置換の複素環アルコキシ」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0045] 「アルキレンジオキシ」のアルキレン部分は、炭素数1～10、例えば、炭素数1～6、例えば、炭素数1～3の直鎖状または分枝状の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはメチレンジオキシおよびジメチレンジオキシ等である。

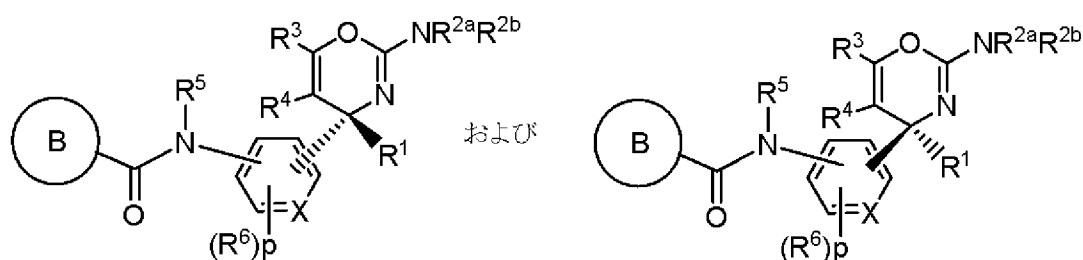
[0046] 式(1)で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（例えば、ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等）、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。例えば R^{2a} が水素である式(1)で示される化合物は、以下のような互変異性体を包含する。

[0047] [化4]



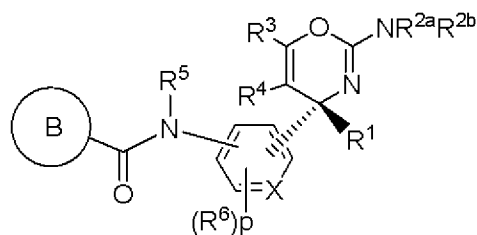
[0048] また、式(1)で示される化合物は、不斉炭素原子を有しており、以下のような光学異性体のいずれをも包含する。

[化5]



好ましくは

[化6]



である。

式（I）の化合物の光学異性体は、キラルクロマトグラフィー、または光学活性な酸若しくは塩基からのジアステレオマー塩の形成のような、既知の技術によって得ることができる。

[0049] 式（I）で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³Iおよび³⁶C Iのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式（I）で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式（I）で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

式（I）で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（I）で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（I）で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式（I）で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するた

めの適切な方法としては、文書 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987年)を参照にできる。 ^{14}C -標識化合物は、 ^{14}C 炭素有する原料を用いることによって調製できる。

[0050] 式(1)で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式(1)で示される化合物と、アルカリ金属(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、カルシウム、バリウム等)、マグネシウム、遷移金属(例えば、亜鉛、鉄等)、アンモニア、有機塩基(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等)およびアミノ酸との塩、または無機酸(例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等)、および有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

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

多形を形成する場合がある。

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

式（１）で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $t\text{-BuCOO}-$ 、 $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$ 、 $\text{PhCOO}-$ 、 $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$ 、 $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$ 、 CH_3SO_3- 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 CF_3SO_3- 、 $\text{CH}_2\text{F}\text{SO}_3-$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3-$ 、 $p\text{-CH}_3\text{-O-PhSO}_3-$ 、 PhSO_3- 、 $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3-$ が挙げられる。

[0051] 本発明に係る式（１）で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。また、抽出、精製等は、有機化学の実験で行う通常の処理を行えばよい。

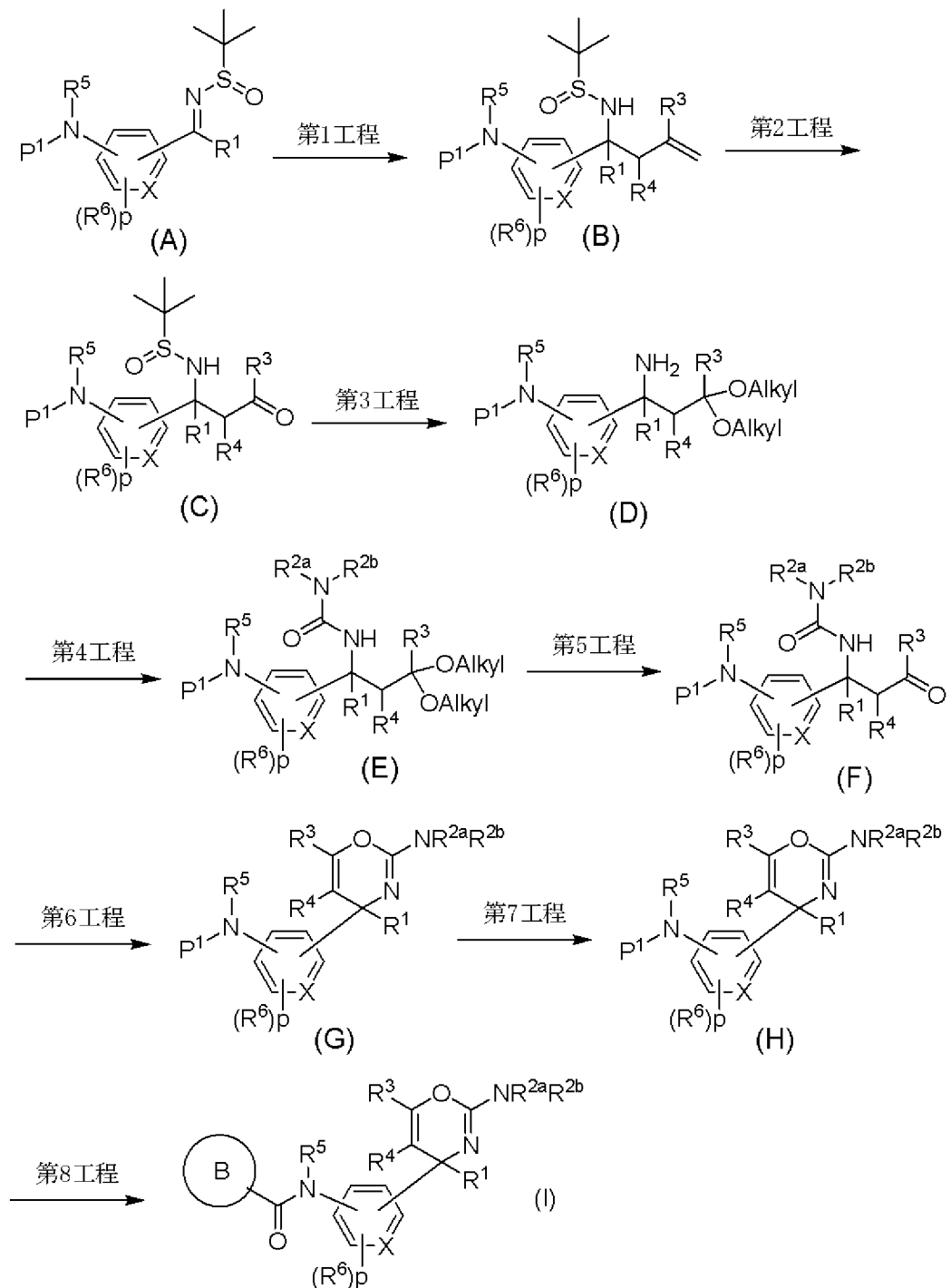
本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

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

また、下記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。反応時間、反応温度、溶媒、試薬、保護基等は全て単なる例示であり、反応に支障が無い限り、特に限定されない。

[0052] （一般合成法1）

[化7]



(式中、 P^1 はアミノ保護基であり、Alkylはアルキルであり、その他の各記号は前記と同義である。)

一般合成法 1 は、公知化合物または公知の方法で合成できる原料 (A) より、式 (I) で示される化合物を合成する方法である。

第1工程：

本工程は原料（A）と、アリルグリニャー試薬誘導体を反応させることにより、式（B）で示される化合物を得る工程である。アミノ保護基は *tert*-ブチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2-ヨウ化エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル等、アセチル、ベンゾイル、メタンスルホニル、トルエンスルホニル、4-*tert*-ブチルベンゼンスルホニルなど、文献Aなどに記載されている公知のものを適宜使用できる。

反応溶媒は、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサンなどエーテル系のものが好ましい。反応は、通常約-80℃～約0℃、好ましくは約-80℃～約-45℃で、約0.1時間～約24時間、好ましくは約30分～約3時間で行なう。本反応は、スルフィニルイミンにグリニャー試薬を付加させる通常の条件（例えばChem. Rev. 2010, 110, 3600-3740.に記載の方法）を用いても同様に行なうことができる。

第2工程：

本工程は式（B）で示される化合物からオゾン分解反応により式（C）で示される化合物を得る工程である。反応溶媒として、通常メタノールなどのアルコール系溶媒、またはジクロロメタンなどのハロゲン系溶媒を用いればよく、反応温度は約-80℃～0℃、好ましくは約-80℃～約-45℃である。反応時間は、オゾンの吹き込み量や、用いる式（B）の化合物の量にも依存するが、通常約0.1時間～約24時間、好ましくは約30分～約2時間程度である。

第3工程：

本工程は式（C）で示される化合物のスルフィニル基を除去し、同時にカルボニル基を保護することにより式（D）で示される化合物を得る工程である。本反応は、化合物（C）に市販の塩酸／アルコール（メタノールなど）

溶液を加えることにより実施できる。反応温度は約 -30°C ～室温付近、好ましくは約 0°C ～室温付近であり、反応時間は通常約0.1時間～約24時間、好ましくは約10分～約2時間である。

第4工程：

本工程は式(D)で示される化合物をイソシアネートに変換した後に、式： $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ で示されるアミンと反応させることにより、式(E)で示される化合物を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基、またはトリエチルアミンなどの有機塩基存在下、THF、酢酸エチル、アセトニトリル、またはそれらと水との混合溶媒中、式(D)で示される化合物にトリホスゲンを加えて反応させることによりイソシアネートを得ることができる。得られたイソシアネートに式： $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ で示されるアミンを反応させることにより式(E)で示される化合物が得られる。反応温度は約 -30°C ～室温付近、好ましくは約 0°C ～室温付近であり、反応時間は通常約0.1時間～約24時間、好ましくは約30分～約1時間である。

[0053] 第5工程：

本工程では、式(E)で示されるアセタール、またケタールを脱保護することにより式(F)で示される化合物を得る工程である。本反応は公知の方法であり、例えば文献Aに記載の方法などを用いることで実施できる。

第6工程：

本工程は、式(F)で示される化合物の分子内環化反応により式(G)で示される化合物を得る工程である。本反応は、公知の脱水剤を用いることができるが、好ましくは、バージェス試薬、または五酸化ニリンが挙げられる。反応溶媒は、用いる脱水剤が失活しないものであれば特に限定されないが、THFなどのエーテル溶媒、酢酸エチル、またはアセトニトリルなどが好ましい。バージェス試薬を用いる場合は、反応促進のためにピリジニウム-p-トルエンスルホネートなどの酸を添加してもよい。反応温度は、反応の進行により適宜調節してよいが、通常約 0°C ～約 150°C 、好ましくは室温付近～約 120°C である。反応時間は通常約0.1時間～約24時間、好ま

しくは約4時間～約12時間である

第7工程：

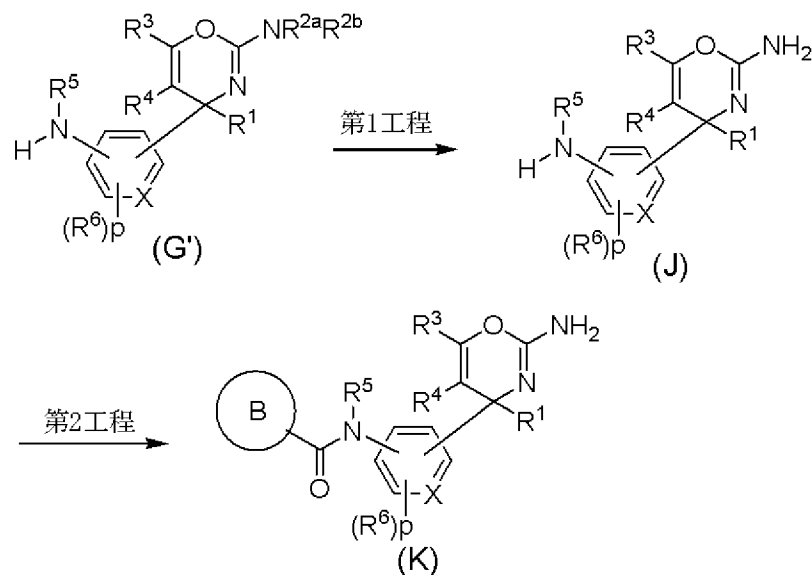
本工程は式（G）で示される化合物の保護基P¹を脱保護し、式（H）で示される化合物を得る工程である。アミノ基の保護基の脱保護は、公知の方法、例えば文献Aに記載の方法などを用いることで実施できる。

第8工程：

本工程は式（H）で示される化合物を、環B-CO₂Hまたは環B-COC₁で示される化合物と反応させて式（I）で示される化合物を得る工程である。式（H）で示されるアミンと環B-CO₂Hまたは環B-COC₁で示されるカルボン酸、または酸クロライドの反応は公知の条件下で実施すればよい。環B-CO₂Hで示されるカルボン酸との縮合反応の場合、縮合剤として好ましくは、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（WSCD）、O-(ベンゾトリアゾル-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）、及びジフェニルホスホリルクロライドなどが挙げられる。また反応促進のためにN,N-ジメチル-4-アミノピリジン（DMAPI）などの添加剤を添加してもよい。反応は、通常約-30℃～室温付近、好ましくは約0℃～室温付近で約0.1時間～約24時間、好ましくは約30分～約3時間行なう。得られた式（I）のR^{2a}および／またはR^{2b}がアミノ基の保護基である場合、例えば文献Aに記載の方法などを用いて適宜除去することもできる。

[0054]（一般合成法2）

[化8]



(式中、各記号は前記と同義である。)

一般合成法 2 は、特に R^{2a} および R^{2b} が水素の場合、上記に記載の式 (G') で示される化合物を出発原料として、式 (K) で示される化合物を合成する方法である。

第 1 工程：

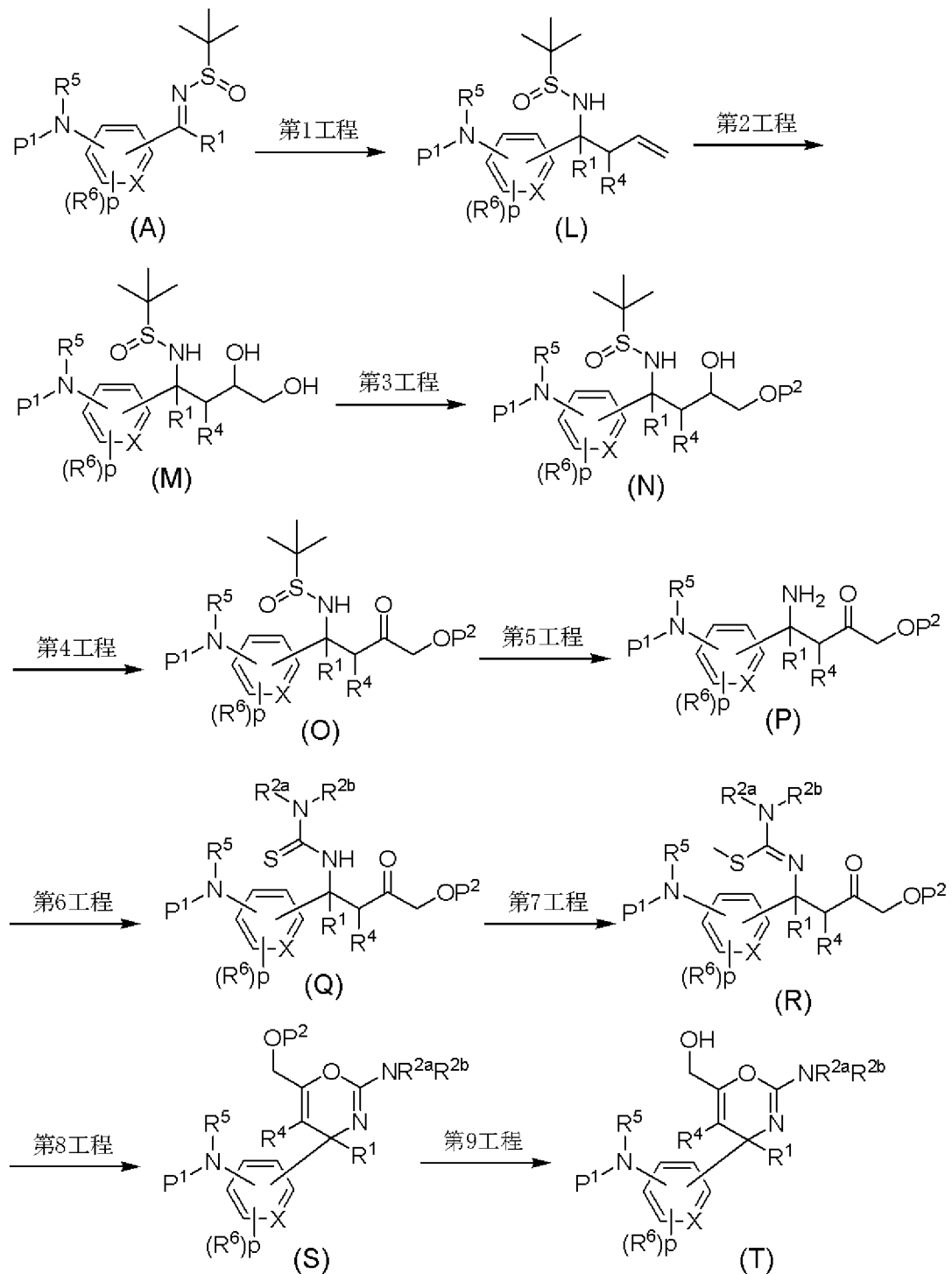
本工程は式 (G') で示される化合物の R^{2a} 、および R^{2b} を除去して、式 (J) で示される化合物を合成する方法である。 R^{2a} および／または R^{2b} がアミノ基の保護基である場合、例えば文献 A に記載の方法などを用いて適宜除去することもできる。本反応に際し、酸を使用した場合、式 (J) で示される化合物の対応する塩として得ることもできる。

第 2 工程：

本工程は、式 (J) で示される化合物を、式 (K) で示される化合物に変換する工程である。本工程は、一般合成法 1 の第 8 工程と同様に実施できる。

[0055] (一般合成法 3)

[化9]



(式中、 P^2 はヒドロキシ保護基であり、その他の各記号は前記と同義である。)

一般合成法3は、上記記載の式(A)示される化合物を出発原料として、式(T)で示される中間体を合成する方法である。得られた中間体は、一般

合成法 1 に記載の方法に従って式 (I) で示される化合物に変換できる。

第 1 工程：

本工程は、式 (A) で示される化合物を、式 (L) で示される化合物に変換する工程である。本工程は、一般合成法 1 で記載の方法と同様に実施できる。

第 2 工程：

本工程は、式 (L) で示される化合物を、ジヒドロキシル化することにより式 (M) で示される化合物を得る工程である。オレフィンのジヒドロキシル化反応は公知の方法であり、文献（例えば March' s Advanced Organic Chemistry, Jerry March (John Wiley & Sons) (以下、文献 B とする等) に記載の方法に従って実施すれば良い。触媒量のカリウムオスメート 2 水和物に N-メチルモルホリン-N-オキシドなどの再酸化剤を共存させ、反応溶媒としてアセトン／水などの溶媒を用いて実施することもできる。反応は通常約 -30℃～室温付近、好ましくは室温付近で約 0.1 時間～約 24 時間、好ましくは約 0.5 時間～約 2 時間行なえばよい。

第 3 工程：

本工程は式 (M) で示される化合物のヒドロキシを保護基 P² で保護することにより、式 (N) で示される化合物を得る工程である。本反応は公知の方法であり、例えば文献 A に記載の条件に従って実施すれば良い。保護基としては、例えば tert-ブチル、トリフェニルメチル、ベンジル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、トリベンジルシリル、メトキシメチル、1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ベンジルオキシメチル、メタンスルホニル、p-トルエンスルホニルまたはアセチルなど公知のものを使用すればよい。

P² が例えばアセチルである場合、反応溶媒としてピリジン等を用いて、必要に応じて触媒量の 4,4-ジメチルアミノピリジン存在下、約 0℃～室温付近、好ましくは室温付近にて無水酢酸を加えることにより保護することが

できる。反応時間は通常約0.1時間～約24時間、好ましくは約10分～約2時間である。

第4工程：

本工程は、式(N)で示される化合物のヒドロキシを酸化して、式(O)で示される化合物を得る工程である。本反応は公知の方法であり、例えば文献Bに記載の方法に従って実施すれば良い。本反応は、例えば、デスマーチン試薬存在下、ジクロロメタン等の溶媒中、約0.1時間～約24時間、好ましくは約0.5時間～約2時間で約10℃～約40℃、好ましくは室温付近で行なえばよい。

第5工程：

本工程は、式(O)で示される化合物の t -ブチルスルフィニル基を脱保護して、式(P)で示される化合物を得る工程である。本反応は、一般合成法1の第3工程に記載の方法と同様にして実施できる。

第6工程：

本工程は、式(P)で示される化合物を、チオイソシアネートに変換した後に、式： $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ で示されるアミンと反応させることにより、式(Q)で示される化合物を得る工程である。炭酸カリウムなどの無機塩基、またはトリエチルアミンなどの有機塩基存在下、通常、THF、酢酸エチル、アセトニトリル、またはそれらと水との混合溶媒中、式(P)で示される化合物にチオホスゲンを加えて反応させることによりイソシアネートを得ることができる。得られたイソシアネートに式： $\text{NHR}^{2a}\text{R}^{2b}$ で示されるアミンを反応させることにより式(Q)で示される化合物が得られる。反応温度は約-30℃～室温付近、好ましくは約0℃～室温付近であり、反応時間は通常約0.1時間～約24時間、好ましくは約30分～約1時間である。反応溶媒は、チオイソシアネートが反応しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、酢酸エチル、及びアセトニトリルなどが好ましい。

第7工程：

本工程は、式(Q)で示される化合物のチオカルボニル基をメチル化する

ことにより、式（R）で示される化合物を得る工程である。本反応は公知の方法であり、各種文献記載の方法で行なえばよい。通常N，N-ジイソプロピルエチルアミンなど有機塩基、または炭酸カリウムなどの無機塩基存在下、式（Q）で示される化合物をヨウ化メチルと反応させることにより実施できる。反応溶媒は、基質と反応しなければ特に限定はされないが、アセトニトリル、THFなどのエーテル系溶媒、または酢酸エチルなどが好ましい。反応温度は通常約0℃～100℃、好ましくは室温付近～約50℃であり、反応時間は約0.1時間～約24時間、好ましくは約7時間～約24時間である。

第8工程：

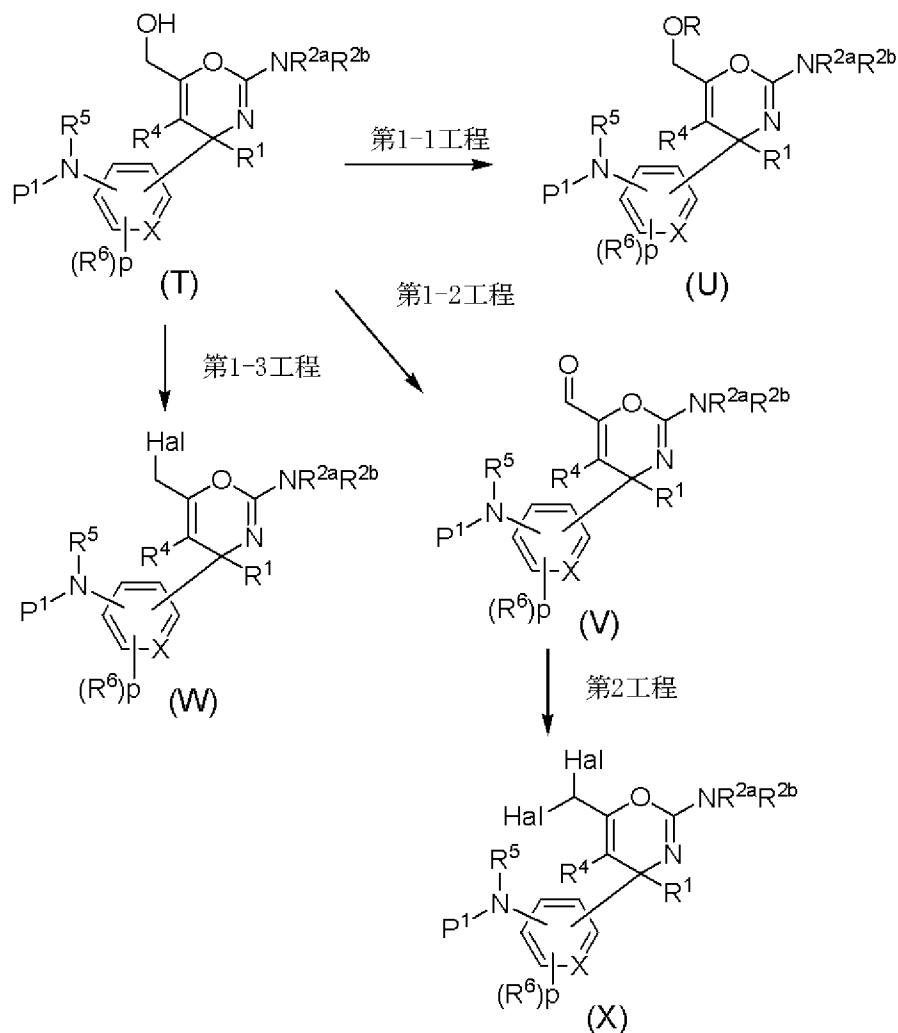
本工程は、式（R）で示される化合物の分子内環化反応により式（S）で示される化合物を得る工程である。本反応は、式（R）で示される化合物に酢酸やトシル酸などの酸を添加し、t-ブタノールなどの溶媒中、室温付近～約100℃、好ましくは約100℃で加温することにより実施できる。反応時間は、約10時間～50時間、好ましくは約20時間～約40時間であるが、反応の進行により適宜変更すれば良い。

第9工程：

本反応は、式（S）で示される化合物の保護基P²を脱保護することにより、式（T）で示される化合物を得る工程である。本反応は公知の方法であり、例えば文献Aに記載の条件に従って実施すれば良い。例えば、P²がアセチルである場合、通常、式（S）で示される化合物の水／メタノールの混合溶液に炭酸カリウムを添加することで実施できる。反応時間は約0.1時間～約24時間、好ましくは約2時間～約6時間であり、反応温度は約0℃～約50℃、好ましくは室温であるが、反応の進行により適宜変更すれば良い。

[0056]（一般合成法4）

[化10]



(式中、Rはアルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシ等であり、Halはハロゲンであり、その他の各記号は前記と同義である。)

一般合成法4は、上記記載の式(T)で示される化合物を出発原料として、式(U)、(V)、(W)または(X)で示される中間体を合成する方法である。これらの中間体は、一般合成法1に記載の方法に従って式(I)に示される化合物に変換できる。

第1-1工程：

本工程は式(T)で示される化合物のヒドロキシにR基を導入し、式(U)で示される化合物を得る工程である。ヒドロキシと各種求電子剤との反応

は公知の方法であり、特定の求電子剤に限定されるものではないが、例えばアルキルハライド、酸クロリド、及びアリアルハライドなどが挙げられる。反応条件は、反応時間は約0.1時間～約24時間、好ましくは約1時間～約5時間であり、反応温度は約0℃～約80℃、好ましくは0℃～室温付近であるが、各種文献、例えば文献Bに記載の方法に従って適宜実施すればよい。

また、化合物(T)のヒドロキシに、例えば、メタンスルホニル基などの脱離基を導入した後、各種求核剤と反応させることもできる。求核剤としては金属アルコキシドなどが挙げられ、対応するアルコール溶媒中で、約0℃～約100℃、好ましくは室温付近～約50℃で反応させることにより実施できる。反応時間は、反応時間は約0.1時間～約24時間、好ましくは約0.5時間～約2時間であるが、反応の進行により適宜選択できる。

第1-2工程：

本工程は、式(T)で示される化合物のヒドロキシを酸化することによりアルデヒドに変換し、式(V)で示される化合物を得る工程である。本反応は公知の方法であり、例えば文献Bに記載の方法に従って実施すれば良い。本反応は、例えば、デスマーチン試薬存在下、ジクロロメタン等の溶媒中、約10℃～約40℃、好ましくは室温付近で実施できる。反応時間は約0.1時間～約24時間、好ましくは約0.5時間～約4時間である。

第1-3工程：

本工程は、式(T)で示される化合物のヒドロキシをハロゲン化することにより、式(W)で示される化合物を得る工程である。ハロゲンがフッ素である場合、例えば三フッ化N，N-ジエチルアミノ硫黄(DAST)やビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリドなどを用いて、文献(例えばSynthesis 2002, 2561)等に記載の公知の方法で実施できる。

第2工程：

本工程は、式(V)で示される化合物のホルミル基をハロゲン化することにより、式(X)で示される化合物を得る工程である。本反応は、上記第1-

3工程と同様の方法で実施できる。

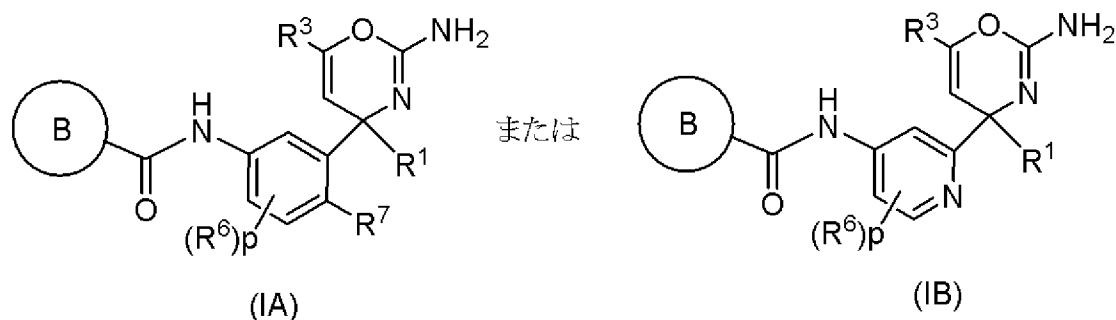
[0057] 上記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。

[0058] 式(Ⅰ)で示される化合物の光学活性体は、光学活性な出発原料を用いる、適当な段階で不斉合成を行い光学活性な中間体を得る、またはラセミ体である中間体若しくは最終物を適当な段階で光学分割することにより製造することができる。光学分割の手法としては、光学活性カラムを用いて光学異性を分離する方法、酵素反応等を利用した速度論的光学分割、キラルな酸、キラルな塩基を用いての塩形成によるジアステロマーの晶析分割、優先晶出法等がある。

[0059] 本発明の具体的実施形態を、以下に例示する。

式(ⅠA)または(ⅠB)：

[0060] [化11]



(式中、各記号は前記と同義である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[0061] 以下に、環B、R¹、R³およびR⁷の具体的例を示す。式(ⅠA)および式(ⅠB)で示される化合物としては、これら具体例の全ての組合せが例示される。

環Bとしては、置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環が挙げられる。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換の複素環である。

環Bとしては、例えば置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置

換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールである。

環Bとしては、例えば、それぞれ以下の基から選択される1以上の基で置換されていてもよい、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾールまたはベンゾチアゾールである。

ハロゲン；

シアノ；

ヒドロキシ；

ニトロ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル；

非置換アルキル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニル；

非置換アルケニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニル；

非置換アルキニル；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシ；

非置換アルコキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルオキシ；

非置換アルケニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルオキシ；

非置換アルキニルオキシ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルチオ；

非置換アルキルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルケニルチオ；

非置換アルケニルチオ；

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキニルチオ；
非置換アルキニルチオ；
非置換アミノ；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルアミノ；
非置換アルキルアミノ；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたシクロアルキルアミノ；
非置換シクロアルキルアミノ；
非置換カルバモイル；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキルカルバモイル；
非置換アルキルカルバモイル；
置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルコキシカルボニル；
非置換アルコキシカルボニル；
置換基群 α 、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された炭素環式基；
非置換炭素環式基；
置換基群 α 、アルキルおよびハロゲノアルキルから選択される1以上の基で置換された複素環式基；および
非置換複素環式基。

[0062] 環Bとしては、例えば、それぞれ以下の基から選択される1以上の基で置換されていてもよいピリジン、ピリミジン、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゼン、ベンゾオキサゾールまたはベンゾチアゾールである。

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シアノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、シアノアルキルチオ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびシクロアルキル。

[0063] 環Bとしては、例えば、それぞれ以下の基から選択される1以上の基で置換されていてもよいピリジン、ピラジン、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ベンゾオキサゾールまたはベンゾチアゾールである。

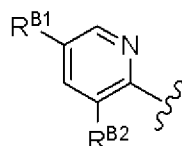
ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびシクロアルキル。

[0064] 環Bとしては、例えば、それぞれ以下の基から選択される1以上の基で置換されていてもよいピリジンまたはピラジンである。

ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルケニル、ハロゲノアルケニル、アルキニル、ハロゲノアルキニル、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびシクロアルキル。

[0065] 環Bとしては、例えば、以下の式で示される基である。

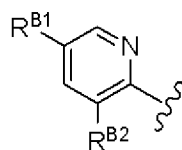
[化12]



(式中、 R^{B1} はシアノであり、 R^{B2} は(i)ヒドロキシ、(ii)置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアルキル、(iii)アルコキシ、(iv)アルキニル、(v)アルキルアミノ、(vi)シクロアルキルアミノまたは(vii)シクロアルキルである)

環Bとしては、例えば、以下の式で示される基である。

[化13]

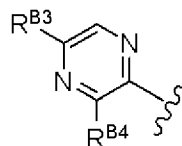


(式中、 R^{B1} はシアノであり、 R^{B2} はヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアル

キル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルキニル、アルキルアミノまたはシクロアルキルである)

環Bとしては、例えば、以下の式で示される基である。

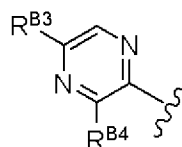
[化14]



(式中、R^{B3}はアルキル、ハロゲノアルキルまたはハロゲノアルコキシであり、R^{B4}は水素、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである)

環Bとしては、例えば、以下の式で示される基である。

[化15]



(式中、R^{B3}はアルキル、ハロゲノアルキルまたはハロゲノアルコキシであり、R^{B4}はヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノである)

[0066] R³としては、例えば、水素、ハロゲンまたは置換若しくは非置換のアルキルである。

R³としては、例えば、水素、ハロゲンまたは置換されたアルキルである。

R³としては、例えば、水素、ハロゲン、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルである。

R³としては、例えば、水素、ハロゲン、ハロゲノアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルである。

R³としては、例えば、ハロゲン、ハロゲノアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルである。

R³としては、例えば、ハロゲノアルキルである。

[0067] R¹としては、例えば、メチルである。

R¹としては、例えば、エチルである。

R¹としては、例えば、ハロゲノメチルである。

[0068] pとしては、例えば、0である。

pとしては、例えば、1であり、R⁶としては例えばハロゲン、アルキルまたはシアノである。

[0069] R⁷としては、例えば、水素である。

R⁷としては、例えば、ハロゲンである。

R⁷としては、例えば、クロロである。

R⁷としては、例えば、フルオロである。

R⁷としては、例えば、シアノである。

R⁷としては、例えば、ハロゲノメチルである。

R⁷としては、例えば、メトキシメチルである。

[0070] 式 (I A) または式 (I B) で示される化合物の置換基の好ましい組合せとして、以下の化合物が挙げられる。

1) 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールであり、

R³が水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルであり、

R¹がメチルまたはハロゲノメチルであり、

pが1であり、R⁶がハロゲン、アルキルまたはシアノであり、かつ存在する場合には、R⁷が水素またはハロゲンである化合物。

2) 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換

若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールであり、

R^3 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

p が1であり、 R^6 がハロゲン、アルキルまたはシアノであり、かつ

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

[0071] 3) 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールであり、

R^3 が水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルであり、

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

p が0であり、かつ

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

4) 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールであり、

R^3 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

5) 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換

若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールであり、

R^3 がメチルまたはハロゲノメチルであり

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

ただし、 R^3 および R^1 は同時にメチルではなく、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

6) 環Bが置換若しくは非置換のピリジンまたは置換若しくは非置換のピラジンであり、

R^3 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

ただし、 R^3 および R^1 は同時にメチルではなく、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

7) 環Bが置換若しくは非置換のピリジンまたは置換若しくは非置換のピラジンであり、

ここで置換基はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびシクロアルキルから選択される1以上の基であり、

R^3 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

ただし、 R^3 および R^1 は同時にメチルではなく、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

8) 環Bが置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換

若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールであり、

R^3 がハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルであり、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

9) 環Bが置換若しくは非置換のピリジンまたは置換若しくは非置換のピラジンであり、

R^3 がハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルであり、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

10) 環Bが置換若しくは非置換のピリジンまたは置換若しくは非置換のピラジンであり、

ここで置換基はハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルキニル、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノおよびシクロアルキルから選択される1以上の基であり、

R^3 がハロゲノメチルであり、

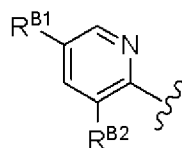
R^1 がメチルであり、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

11) 環Bが

[化16]



(式中、 R^{B1} はシアノであり、 R^{B2} は(i)ヒドロキシ、(ii)置換基群 α から選

択される 1 以上の基で置換されていてもよいアルキル、(iii)アルコキシ、(iv)アルキニル、(v)アルキルアミノ、(vi)シクロアルキルアミノまたは(vii)シクロアルキルである)

であり、

R^3 が水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルであり、

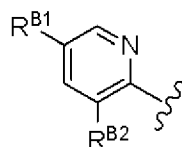
R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

p が 0 であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

1 2) 環 B が

[化17]



(式中、 R^{B1} はシアノであり、 R^{B2} はヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルコキシ、アルキニル、アルキルアミノまたはシクロアルキルである)

であり、

R^3 が水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルであり、

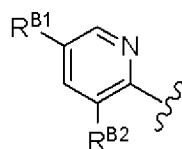
R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

p が 0 であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

1 3) 環 B が

[化18]



(式中、 R^{B1} はシアノであり、 R^{B2} はアルキル、ハロゲノアルキル、シクロアルキルアルキル、アルキニルまたはシクロアルキルである)

であり、

R^3 が水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルであり、

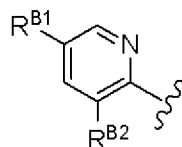
R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

14) 環Bが

[化19]



(式中、 R^{B1} はシアノであり、 R^{B2} は(i)ヒドロキシ、(ii)置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよいアルキル、(iii)アルコキシ、(iv)アルキニル、(v)アルキルアミノ、(vi)シクロアルキルアミノまたは(vii)シクロアルキルである)

であり、

R^3 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

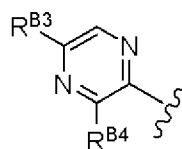
ただし、 R^3 および R^1 は同時にメチルではなく、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

15) 環Bが

[化20]



(式中、 R^{B3} はアルキル、ハロゲノアルキルまたはハロゲノアルコキシであり、 R^{B4} はヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである)

であり、

R^3 が水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルであり、

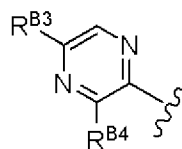
R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

16) 環Bが

[化21]



(式中、 R^{B3} はアルキル、ハロゲノアルキルまたはハロゲノアルコキシであり、 R^{B4} はヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである)

であり、

R^3 が水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルまたはハロゲノアルコキシアルキルであり、

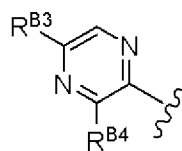
R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

p が0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

17) 環Bが

[化22]



(式中、 R^{B3} はアルキル、ハロゲノアルキルまたはハロゲノアルコキシであり、 R^{B4} は水素、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである)

であり、

R^3 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

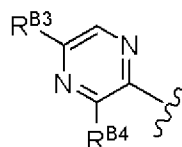
ただし、 R^3 および R^1 は同時にメチルではなく、

pが0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

18) 環Bが

[化23]



(式中、 R^{B3} はアルキル、ハロゲノアルキルまたはハロゲノアルコキシであり、 R^{B4} はヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである)

であり、

R^3 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

R^1 がメチルまたはハロゲノメチルであり、

ただし、 R^3 および R^1 は同時にメチルではなく、

pが0であり、

存在する場合には、 R^7 が水素またはハロゲンである化合物。

[0072] 本発明化合物は、BACE1阻害作用を有するため、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患、例えばアルツハイマー型認知症（アルツハイマー症、アルツハイマー型老年認知症等）、ダウン症、記憶障害、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病等）、軽度認知障害（MCI）、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他

の変性認知症、混合型認知症(たとえばアルツハイマー症と血管性認知症の併発など)、パーキンソン病に随伴する認知症、進行性核上麻痺に随伴する認知症、皮質基底核変性症に随伴する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病、加齢黄斑変性症、パーキンソン病、アミロイドアンジオパシー等の治療剤、予防剤および／または症状改善剤として有用である。

「アルツハイマー症の治療」という場合、MCIの重症化の予防、および家族性アルツハイマー症の発症予防等を包含する。「アルツハイマー症治療用医薬組成物」という場合、MCIの重症化を予防するための医薬組成物、および家族性アルツハイマー症の発症を予防するための医薬組成物等を包含する。

[0073] 本発明化合物は、BACE 1 阻害活性のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記のいずれか、あるいは全ての優れた特徴を有している。

- a) CYP 酵素 (例えば、CYP 1A2、CYP 2C9、CYP 2C19、CYP 2D6、CYP 3A4 等) に対する阻害作用が弱い。
- b) 高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。
- c) 代謝安定性が高い。
- d) CYP 酵素 (例えば、CYP 3A4) に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。
- e) 変異原性を有さない。
- f) 心血管系のリスクが低い。
- g) 高い溶解性を示す。
- h) 脳移行性が高い。
- i) 経口吸収性が高い。
- j) 半減期が長い。
- k) 非タンパク結合率が高い。
- l) Ames 試験が陰性である。

本発明化合物は、BACE 1 に対する阻害活性が高い、および／または他の酵素に対する選択性が高いため、副作用が軽減された医薬品となりうる。

さらに細胞系でのアミロイド β 産生抑制効果が高い、とりわけ脳内でのアミロイド β 産生抑制効果が高いため、優れた医薬品となりうる。また、適切な立体化学を有する光学活性体とすることで、副作用に対するより安全マージンの広い医薬品となりうる。

[0074] 本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与製剤は、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に常法に従って調製して投与すればよい。非経口投与製剤は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

[0075] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

[0076] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常0.05～100mg/kg/日であり、好ましくは0.1～10mg/kg/日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常0.005～10mg/kg/日であり、好ましくは0.01～1mg/kg/日の範囲内である。これを1日1回～数回に分けて投与すれば良い。

本発明化合物は、該化合物の作用の増強または該化合物の投与量の低減等を目的として、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤等の他のアルツハイマー症治療剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0.01 ~ 100 重量部用いればよい。

併用薬剤としては、例えば、塩酸ドネペジル、タクリン、ガランタミン、リバスチグミン、ザナペジル、メマンチン、ビンポセチン等が挙げられる。

実施例

[0077] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0078] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

Me メチル

Boc tert-ブトキシカルボニル

Ms メタンスルホニル

Ac アセチル

TFA トリフルオロアセチル

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

DMAp 4-ジメチルアミノピリジン

DMSO ジメチルスルホキシド

EDC 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

WSCD·HCl 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

DAST (ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド

HOBt 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0079] 各実施例で得られたNMR分析は300MHzで行い、DMSO-d₆、CDCl₃を用いて測定した。

また、¹H-NMRは重クロロホルム(CDCl₃)溶媒中、テトラメチルシランを内部標準として測定した。あるいは、重ジメチルスルホキシド(DMSO-d₆)中で

測定した。 δ 値はppmで、結合定数(J)はHzで標記した。データ中、sは一重線、dは二重線、tは三重線、mは多重線、brは幅広線、brsは幅広一重線を意味する。

[0080] 表中にRTとあるのは、LC/MS：液体クロマトグラフィー／質量分析でのリテンションタイムを表し、以下の条件で測定した。

条件A

カラム：X B r i d g e（登録商標）C 1 8（ $5\mu\text{m}$ 、i. d. $4.6\times 50\text{mm}$ ）（W a t e r s）

流速：3 mL／分

UV検出波長：254 nm

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

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

条件B

カラム：S h i m－p a c k X R－O D S（ $2.2\mu\text{m}$ 、i. d. $50\times 3.0\text{mm}$ ）（S h i m a d z u）

流速：1.6 mL／分

カラムオーブン：50℃

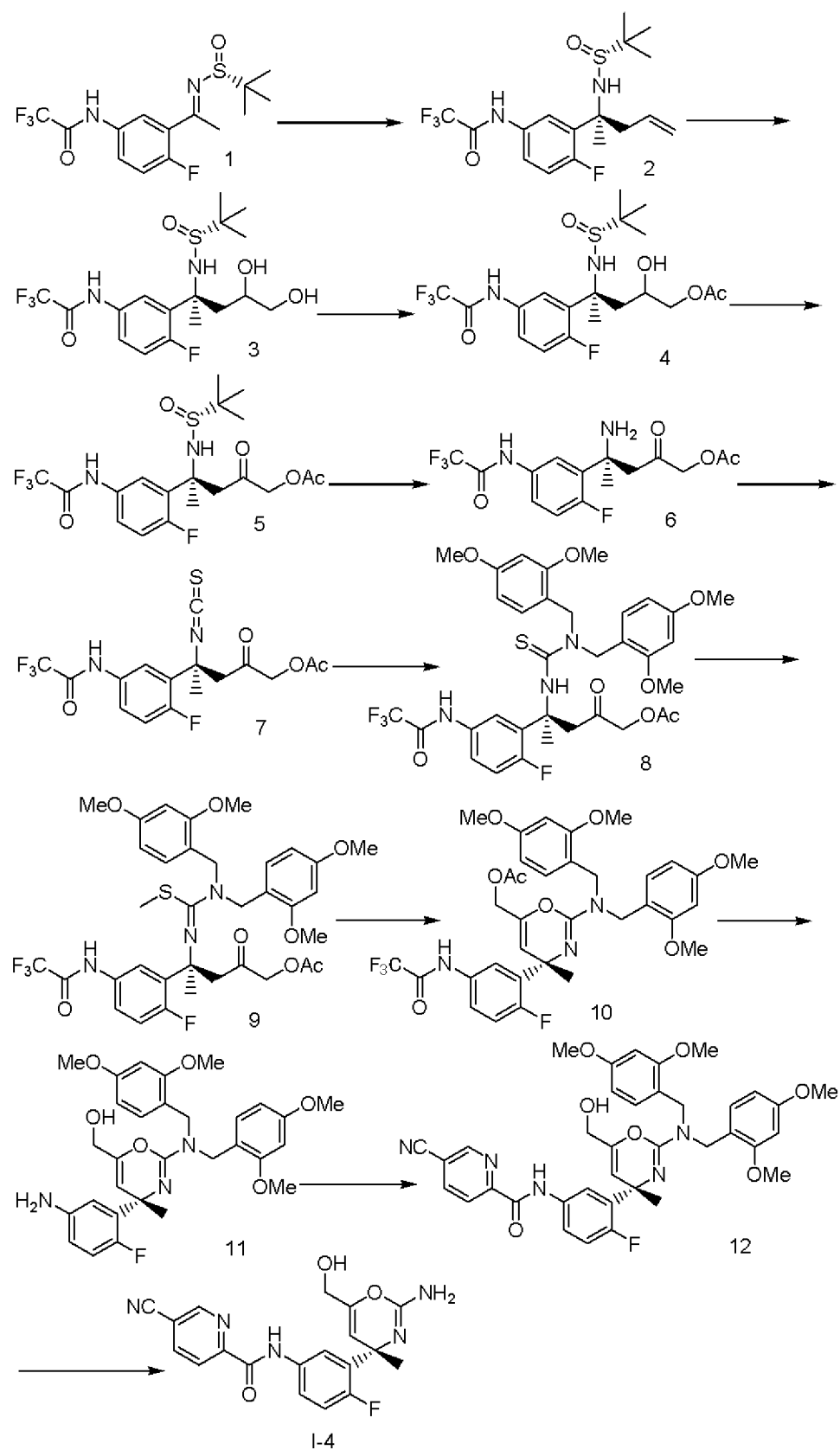
UV検出波長：254 nm

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

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

[0081] 実施例1 化合物（I－4）の合成

[化24]



[0082] 第一工程

アリルマグネシウムブロミド(100 ml、1.0 M エーテル溶液)をテトラヒドロフラン(100 ml)で希釈し、-78度にて化合物(1)(11.0 g)のテトラヒドロフラン溶液(50 ml)を加え、45分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニア水、酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(2)(6.1 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24 (9H, s), 1.69 (3H, s), 2.82 (1H, dd, $J = 13.6$, 7.1 Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 13.6$, 6.6 Hz), 4.12 (1H, s), 5.13–5.20 (2H, m), 5.59–5.70 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 11.6$, 9.1 Hz), 7.55–7.63 (2H, m), 9.20 (1H, s).

第二工程

化合物(2)(6.52 g)をアセトン(99 ml)と水(33 ml)に溶解し、室温にてN-メチルモルホリン-N-オキシド(4.65 g)とカリウムオスメート二水和物(244 mg)を加え、6.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、ジアステレオ混合物(3)(8.30 g)を得た。

第三工程

ジアステレオ混合物(3)(8.30 g)をジクロロメタン(105 ml)に溶解し、室温にて4-ジメチルアミノピリジン(202 mg)とピリジン(1.73 ml)を加え、10分間攪拌した。室温にて反応液に無水酢酸(1.72 ml)のジクロロメタン(7.0 ml)溶液を加え、40分間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニア水、酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、ジアステレオ混合物(4)(6.20 g)を得た。

第四工程

デスマーチン試薬(5.71 g)をジクロロメタン(50 ml)に懸濁し、室温下、ジアステレオ混合物(4)(5.28 g)のジクロロメタン(25 ml)溶液を加え、40分間

攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去し、粗生成物(5) (5.13 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 1.79 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.35 (1H, d, $J = 18.2$ Hz), 3.54 (1H, d, $J = 18.2$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.15 (1H, s), 7.01–7.06 (1H, m), 7.54–7.55 (1H, m), 7.63–7.65 (1H, m), 8.49 (1H, s).

第五工程

粗生成物(5) (4.98 g)をメタノール(30 ml)に溶解し、室温にて4.0M 塩酸水溶液(3.99 ml)を加え、1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して酢酸エチルを加え、水で抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、粗生成物(6) (2.62 g)を得た。

[0083] 第六工程

粗生成物(6) (2.62 g)を酢酸エチル(40 ml)に溶解し、0度にて炭酸カリウム(1.99 g)の水(7.0 ml)溶液とチオホスゲン(827 μl)の酢酸エチル(11 ml)溶液を加え、30分間攪拌した。反応液に水、次いで酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、粗生成物(7) (2.96 g)を得た。

第七工程

粗生成物(7) (2.96 g)をジクロロメタン(40 ml)に溶解し、室温下、ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミン(2.62 g)を加え、一晩攪拌した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(8) (2.50 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.34 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 3.79–3.80 (14H, m), 4.50 (1H, d, $J = 16.7$ Hz), 4.66–4.78 (4H, m), 6.46–6.50 (4H, m), 6.74 (1H, s), 6.97–7.04 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J =$

8.6 Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.19 (1H, s).

第八工程

化合物(8)(2.39 g)をアセトニトリル(17 ml)に溶解し、室温にてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.15 ml)とヨウ化メチル(413 μ l)を加え、20時間攪拌した。さらにヨウ化メチル(413 μ l)を加え、7時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、1.0 M塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗生成物(9)(2.43 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.82 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.75–3.81 (14H, m), 4.48–4.59 (5H, m), 4.90 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 6.45–6.48 (4H, m), 6.99–7.10 (4H, m), 7.74–7.75 (1H, m), 8.20 (1H, br s).

第九工程

粗生成物(9)(4.50 g)をt-ブタノール(90 ml)に溶解し、室温にて酢酸 (6.98 ml)を加え、90度で2時間半攪拌した。その後、溶媒を減圧留去して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで酢酸エチルを加え、水および食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(10)(2.34 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 1.92 (3H, s), 3.76–3.79 (12H, m), 4.31 (2H, d, $J = 15.2$ Hz), 4.44 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 13.1$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 15.2$ Hz), 5.68 (1H, s), 6.44–6.46 (4H, m), 6.97–7.02 (1H, m), 7.14–7.18 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.82–7.84 (1H, m).

第十工程

化合物(10)(60.5 mg)をテトラヒドロフラン(0.6 ml)、メタノール(0.6 ml)と水(0.6 ml)に溶解し、室温下、炭酸カリウム(48.5 mg)を加え、50度にて3時間半攪拌した。次いで水、酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(11)(38.2 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (3H, s), 3.22 (2H, br s), 3.77 (6H, s), 3.80 (6H, s), 3.97 (2H, s), 4.32 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.81 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.58 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 8.4, 3.5$ Hz), 6.45–6.49 (4H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 11.4, 8.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

[0084] 第十一工程

5-シアノピコリン酸一水和物(37.0 mg)をメタノール(0.35 ml)に溶解し、室温にてDMT-MM (24.8 mg)を加え、15分間攪拌した。化合物(11)(35.0 mg)のメタノール(0.7 ml)溶液を加え、8時間攪拌した。その後、水、次いで酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(12)(20.9 mg)を得た。

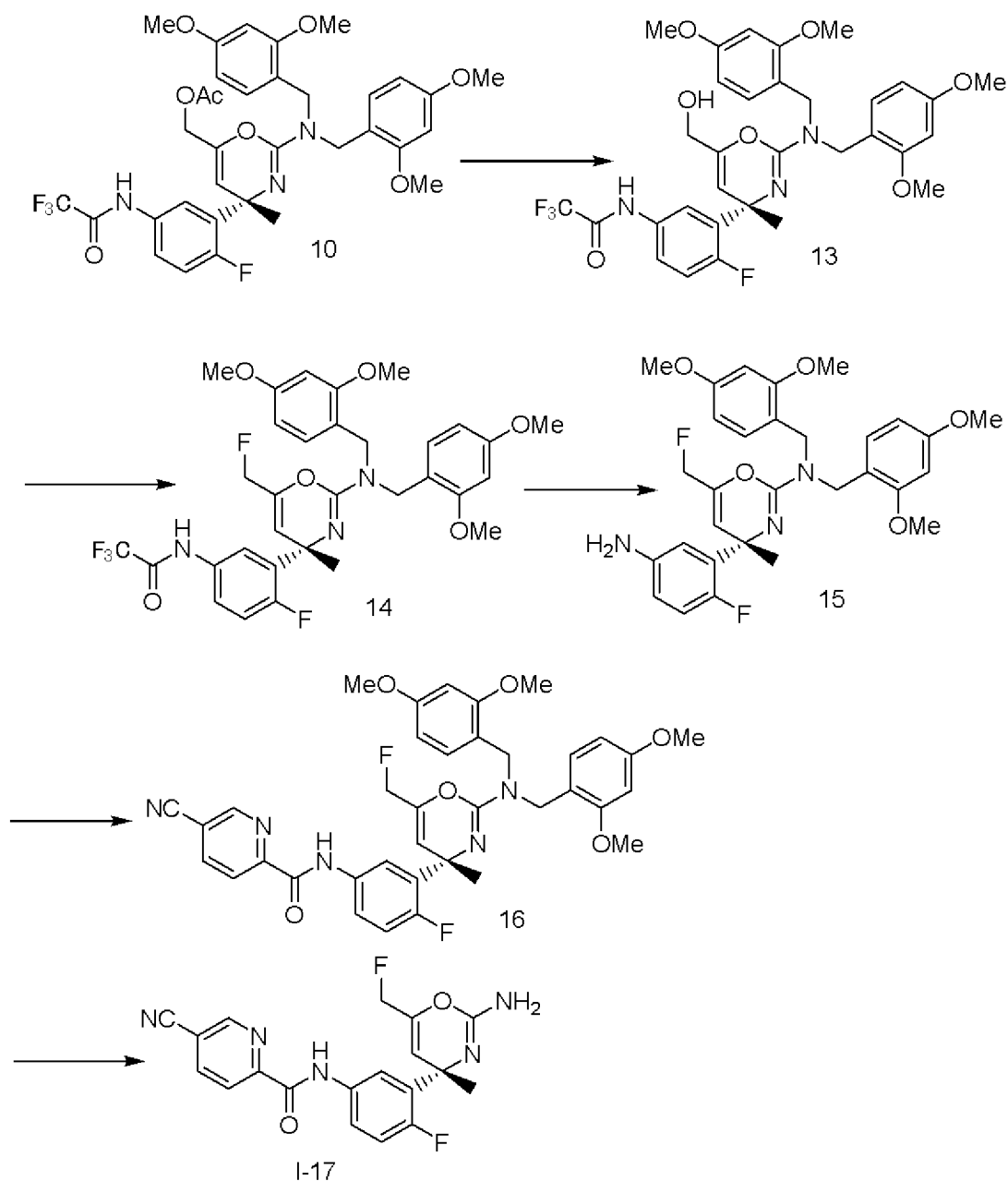
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.78 (6H, s), 3.99 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.37 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.78 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.63 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.42–6.45 (4H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 11.1, 8.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 6.7, 2.7$ Hz), 8.04–8.09 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.51 (1H, s).

第十二工程

化合物(12)(37.6 mg)をトリフルオロ酢酸(1.1 ml)に溶解し、室温にてアニソール (42 μl)を加え、80度で19時間半攪拌した。その後、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(8.5 ml)、次いで酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル、*n*-ヘキサンで固体を析出させろ取し、化合物(1-4)(13.8 mg)を得た。

[0085] 実施例2 化合物(1-17)の合成

[化25]



第一工程

化合物(10)(1.27 g)をメタノール(12.7 ml)に溶解し、室温下、ナトリウムメトキシド(1.8 ml、1.0 M メタノール溶液)を加え、1時間半撹拌した。次いで飽和塩化アンモニア水、酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(13)(1.05 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 3.77–3.79 (13H, m), 3.99 (2H, s), 4.3

3 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.80 (2H, d, $J = 15.7$ Hz), 5.60 (1H, s), 6.44–6.47 (4H, m), 6.98 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 7.16–7.17 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.81–7.82 (1H, m).

第二工程

化合物(13) (278 mg) をジクロロメタン (4.2 ml) に溶解し、0度にてDAST (85 μ l) を加え、35分間攪拌した。さらにDAST (57 μ l) を加え、室温にて2時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水、酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(14) (113 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 3.76 (6H, s), 3.79 (6H, s), 4.34 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.64–4.81 (4H, m), 5.77 (1H, s), 6.44–6.46 (4H, m), 6.99 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.14–7.16 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.84 (1H, br s).

第三工程

化合物(14) (93.5 mg) をテトラヒドロフラン (0.9 ml)、メタノール (0.9 ml) と水 (0.9 ml) に溶解し、室温下、炭酸カリウム (39.8 mg) を加え、50度にて5時間攪拌した。次いで水、酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(15) (72.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.76 (6H, s), 3.80 (6H, s), 4.33 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.67 (2H, d, $J = 47.9$ Hz), 4.79 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 4.7, 3.2$ Hz), 6.37 (1H, dt, $J = 8.5, 3.2$ Hz), 6.45–6.48 (4H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 11.6, 8.5$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.19 (1H, s).

第四工程

化合物(15) (60.5 mg) のジメチルホルムアミド (1.0 ml) 溶液に5-シアノピコリン酸一水和物 (21.8 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物 (20.1 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (1.3 mg) とWSCD $\cdot$ HCl (25.1 mg) を加え、50分

間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水、次いで酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(16)(72.9 mg)を得た。

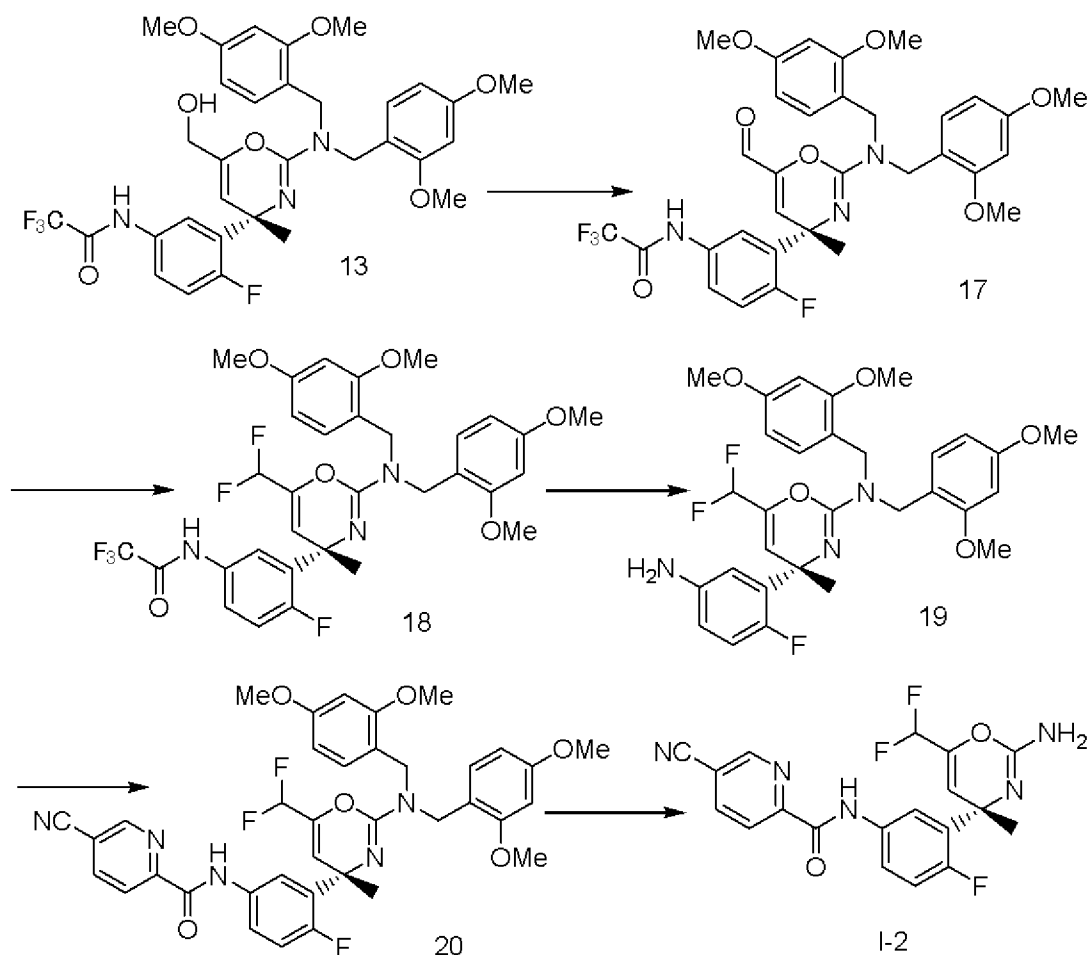
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.77 (6H, s), 4.39 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.70 (4H, d, $J = 48.1$ Hz), 4.77 (4H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.80 (1H, dd, $J = 4.7, 3.1$ Hz), 6.41–6.44 (4H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.18 (2H, s), 7.21 (2H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz), 8.06–8.11 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.50 (1H, s).

第五工程

化合物(16)(60.1 mg)をトリフルオロ酢酸(1.8 ml)に溶解し、室温にてアニソール (67 μl)を加え、80度で14時間攪拌した。その後、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(13.5 ml)、次いで酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル、*n*-ヘキサンで固体を析出させろ取し、化合物(1-17)(21.7 mg)を得た。

[0086] 実施例3 化合物(1-2)の合成

[化26]



[0087] 第一工程

化合物(13) (296 mg)をジクロロメタン(4.5 mL)に溶解し、室温にてデスマーチン試薬(252 mg)を加え、1時間半撹拌した。さらにデスマーチン試薬(97 mg)を加え、2時間撹拌した。再度、デスマーチン試薬(97 mg)を加え、30分間撹拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(17) (289 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65 (3H, s), 3.76 (6H, s), 3.78 (6H, s), 4.41 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.82 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.41–6.46 (4H, m), 6.59 (1H, s), 7.03 (1H, t, $J = 9.9$ Hz), 7.15–7.20 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 9.20 (1H, s).

第二工程

化合物(17)(269 mg)をジクロロメタン(4.0 ml)に溶解し、0度にてDAST(137 μ l)を加え、室温下、2時間半撹拌した。さらにDAST(55 μ l)を加え、室温にて2時間撹拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水、酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(18)(82 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, s), 3.76 (6H, s), 3.79 (6H, s), 4.35 (2H, d, $J = 16.7$ Hz), 4.76 (2H, d, $J = 16.7$ Hz), 5.79–6.06 (2H, m), 6.43–6.46 (4H, m), 7.01 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 7.13 (3H, s), 7.15 (3H, s), 7.45 (1H, s), 7.84 (1H, s).

第三工程

化合物(18)(77.7 mg)をテトラヒドロフラン(0.8 ml)、メタノール(0.8 ml)と水(0.8 ml)に溶解し、室温下、炭酸カリウム(32.2 mg)を加え、50度にて5時間撹拌した。次いで水、酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(19)(63.3 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.56 (3H, s), 3.22 (2H, br s), 3.76 (6H, s), 3.80 (6H, s), 4.34 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.89 (1H, t, $J = 54.0$ Hz), 5.95–5.97 (1H, m), 6.38 (1H, dt, $J = 8.4, 3.4$ Hz), 6.44–6.47 (4H, m), 6.52 (1H, dd, $J = 6.8, 3.0$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 11.4, 8.5$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.18 (1H, s).

第四工程

化合物(19)(54.8 mg)のジメチルホルムアミド(0.82 ml)溶液に5-シアノピコリン酸一水和物(19.1 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(17.6 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(1.2 mg)とWSCD $\cdot$ HCl(22.1 mg)を加え、40分間撹拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水、次いで酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去

した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(20)(59.0 mg)を得た。

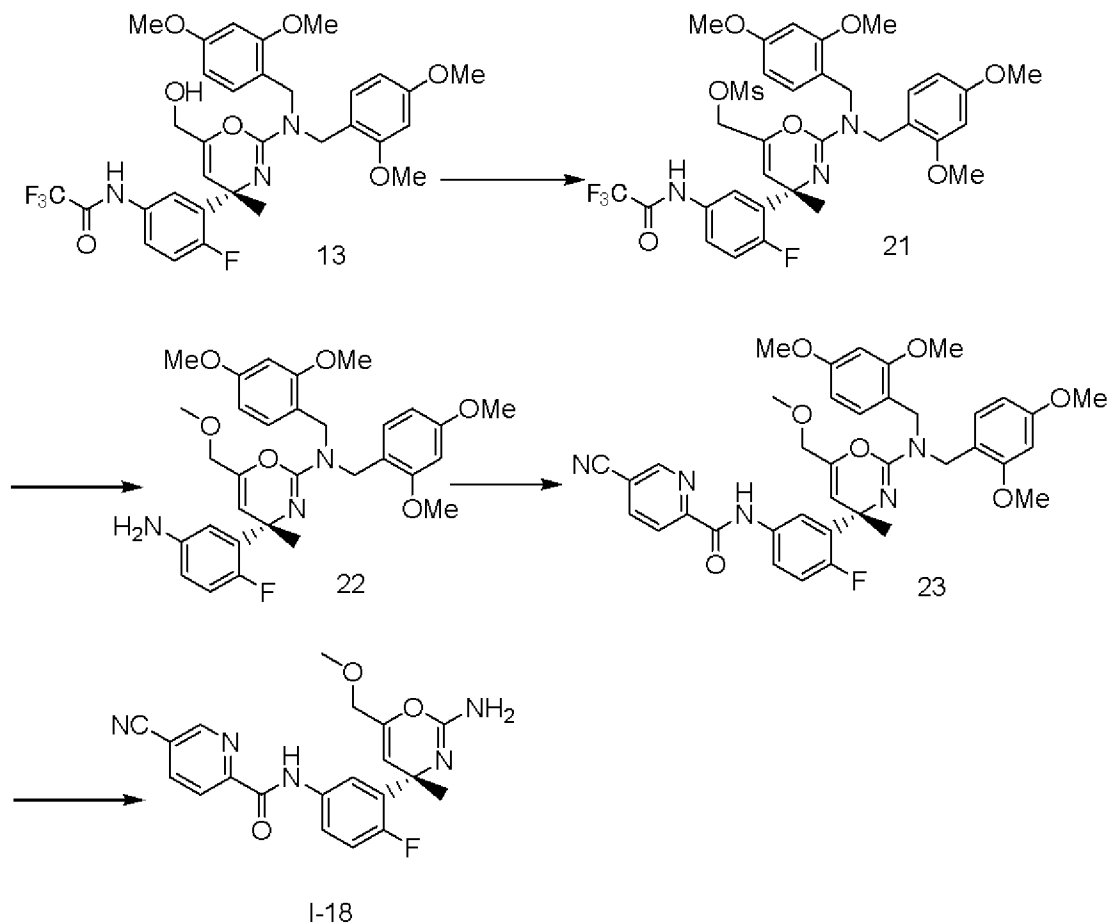
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.77 (6H, s), 4.40 (2H, d, $J = 15.9$ Hz), 4.74 (2H, d, $J = 15.9$ Hz), 5.92 (1H, t, $J = 54.0$ Hz), 6.01–6.02 (1H, m), 6.41–6.44 (4H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 11.1, 8.8$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 6.9, 2.7$ Hz), 8.06–8.12 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.51 (1H, s).

第五工程

化合物(20)(50.8 mg)をトリフルオロ酢酸(1.5 ml)に溶解し、室温にてアニソール (55 μl)を加え、80度で15時間攪拌した。その後、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(11.3 ml)、次いで酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル、*n*-ヘキサンで固体を析出させろ取し、化合物(1-2)(17.6 mg)を得た。

[0088] 実施例4 化合物(1-18)の合成

[化27]



[0089] 第一工程

化合物(13)(246 mg)をジクロロメタン(3.7 ml)に溶解し、室温にてトリエチルアミン(79 μ l)とメタンスルホニルクロライド(44 μ l)を加え、30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水、酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗生成物(21)(284 mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.77 (6H, s), 3.79 (6H, s), 4.35 (2H, d, J = 16.2 Hz), 4.57 (2H, s), 4.79 (2H, d, J = 16.2 Hz), 5.83 (1H, s), 6.44–6.46 (4H, m), 7.01 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.14–7.19 (3H, m), 7.48 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 7.1 Hz).

第二工程

化合物(21) (263 mg) をメタノール(2.6 ml)に溶解し、室温下、ナトリウム

メトキシド(710 μ l、1.0 M メタノール溶液)を加え、40度にて3時間攪拌した。さらにナトリウムメトキシド(1.1 ml、1.0 M メタノール溶液)を加え、40度にて1時間半攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン(2.6 ml)、水(2.6 ml)と炭酸カリウム(100 mg)を加え、50度にて6時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(22)(172 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (3H, s), 3.21 (2H, br s), 3.26 (3H, s), 3.75–3.81 (14H, m), 4.33 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 4.79 (2H, d, $J = 16.2$ Hz), 5.59 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.36 (1H, dt, $J = 8.5, 3.2$ Hz), 6.43–6.47 (4H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 6.9, 3.1$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 11.4, 8.5$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.21 (1H, s).

第三工程

化合物(22)(142 mg)のジメチルホルムアミド(2.1 ml)溶液に5-シアノピコリン酸一水和物(50.1 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール一水和物(46.2 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(3.1 mg)とWSCD $\cdot$ HCl(57.8 mg)を加え、1時間半攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水、次いで酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(23)(162 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.71 (6H, s), 3.76 (6H, s), 3.83 (2H, s), 4.38 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 16.0$ Hz), 5.64 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.40–6.43 (4H, m), 7.01 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 6.7, 2.7$ Hz), 8.05–8.10 (1H, m), 8.17 (1H, dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.89–8.90 (1H, m), 9.49 (1H, s).

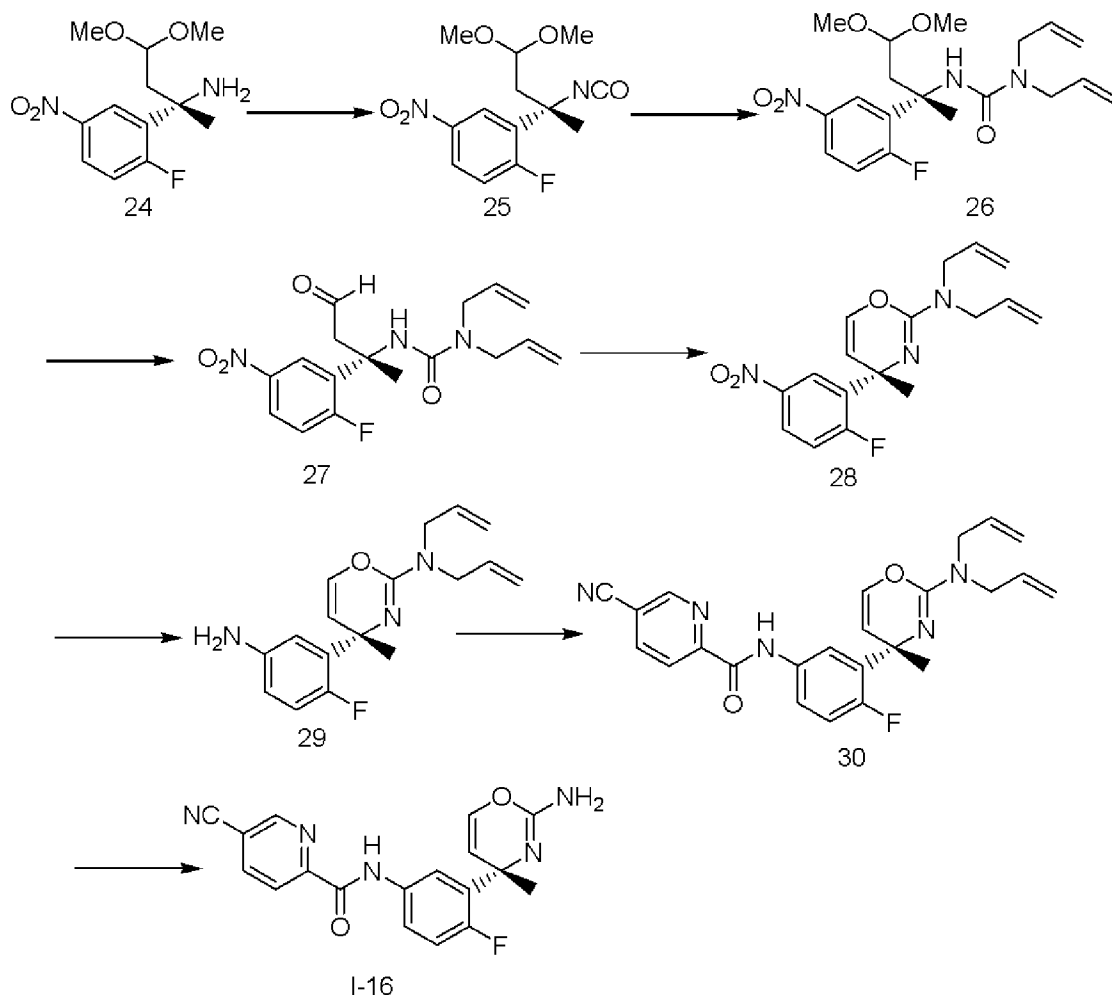
第四工程

化合物(23)(129 mg)をトリフルオロ酢酸(3.8 ml)に溶解し、室温にてアニ

ソール (142 μ l)を加え、80度で14時間攪拌した。その後、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(29 ml)、次いで酢酸エチルを加え、水及び食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製した後、酢酸エチル、n-ヘキサンで固体を析出させる取し、化合物(I-18)(49.9 mg)を得た。

[0090] 実施例5 化合物(I-16)の合成

[化28]



第一工程

特許文献2または4に記載の方法に準じて調製される化合物(24)(441 mg)を酢酸エチル(8 ml)に溶解し、炭酸カリウム(672 mg)、水(4 ml)を加え、氷浴で冷却した。トリホスゲン(481 mg)の酢酸エチル(2 ml)溶液を加え、0℃で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層

を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、化合物 (25) (481 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (s, 3H), 2.26 (dd, $J = 14.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 14.2, 6.1$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.38 (dd, $J = 6.1, 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 11.1, 9.1$ Hz, 1H), 8.18–8.23 (m, 1H), 8.52–8.55 (m, 1H).

第二工程

化合物(25) (480 mg) のテトラヒドロフラン(10 ml) 溶液にジアリルアミン (188 mg)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 (26) (602 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98 (s, 3H), 2.05 (dd, $J = 14.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 14.7, 4.6$ Hz, 1H), 3.27 (s, 6H), 3.29 (s, 6H), 3.82–3.94 (m, 4H), 4.19 (dd, $J = 6.1, 4.6$ Hz, 1H), 5.21–5.28 (m, 4H), 5.78–5.88 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.14 (dd, $J = 11.2, 9.1$ Hz, 1H), 8.09–8.14 (m, 1H), 8.19–8.23 (m, 1H).

第三工程

化合物 (26) (400 mg) のアセトン (8 ml) 溶液に1mol/L硫酸 (3.03 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し化合物 (27) (351 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.83–3.94 (m, 4H), 5.22–5.30 (m, 5H), 5.79–5.89 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 11.2, 9.1$ Hz, 1H), 8.12–8.18 (m, 1H), 8.22–8.28 (m, 1H), 9.74 (s, 1H).

[0091] 第四工程

化合物 (27) (263 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に五酸化ニリン (1.60 g) を加え、2時間還流した。反応液に氷を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水で反応液をアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 (28) (51.8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (s, 3H), 3.85 (dd, $J = 15.7, 5.6$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J = 15.7, 5.6$ Hz, 2H), 5.17–5.22 (m, 4H), 5.54 (dd, $J = 6.1, 3.5$ Hz, 1H), 5.84–5.95 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 10.6, 8.6$ Hz, 1H), 8.06–8.11 (m, 1H), 8.63–8.66 (m, 1H).

第五工程

化合物 (28) (55 mg) のトルエン (5 ml) 溶液に鉄粉 (93 mg)、塩化アンモニウム (53.3 mg)、水 (1 ml) を加え、100°C で18時間攪拌した。反応液に水、炭酸カリウムを加えアルカリ性とした後、セライトを用いてろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、化合物 (29) (50.9 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (s, 3H), 3.49 (br, 2H), 3.86 (dd, $J = 15.7, 5.6$ Hz, 2H), 4.05 (dd, $J = 15.7, 5.6$ Hz, 2H), 5.13–5.21 (m, 4H), 5.55 (dd, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 1H), 5.81–5.92 (m, 2H), 6.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.43–6.48 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 11.7, 8.6$ Hz, 1H), 6.98–7.01 (m, 1H).

第六工程

化合物 (29) (50.9 mg)、5-シアノピコリン酸水和物 (33.7 mg)、HOBt 水和物 (31.0 mg)、DMA P (2.1 mg) をDMF (1 ml) に溶解した。EDC 塩酸塩 (38.9 mg) をDMF (0.5 ml) と共に加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマ

トグラフィーで精製して化合物 (30) (66.9 mg)を得た。

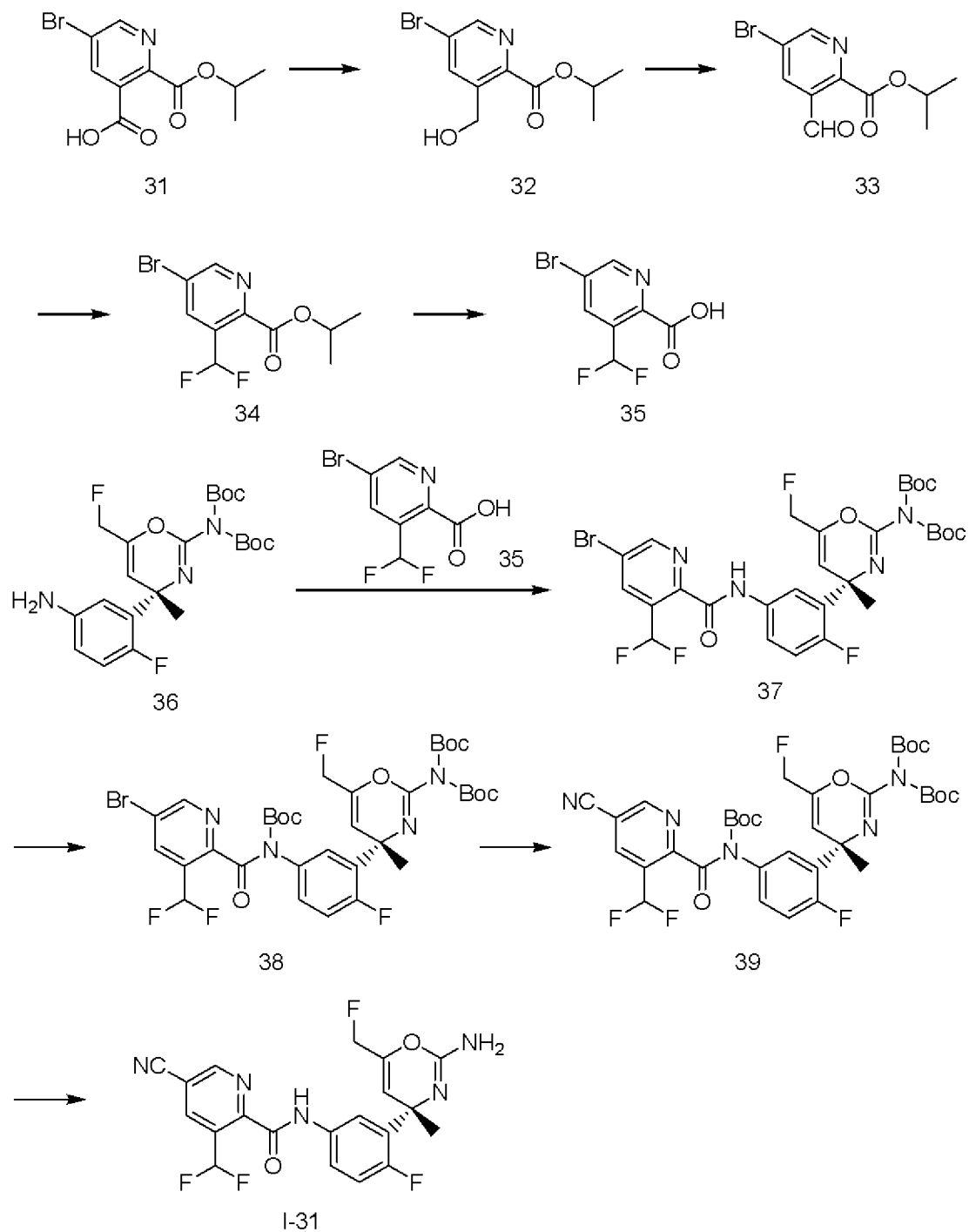
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (s, 3H), 3.85 (dd, $J = 16.2, 5.6$ Hz, 2H), 4.15 (dd, $J = 16.2, 5.6$ Hz, 2H), 5.20–5.26 (m, 4H), 5.58 (dd, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 1H), 5.88–5.99 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 11.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.74–7.77 (m, 1H), 7.92–7.97 (m, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 9.79 (brs, 1H).

第七工程

化合物 (30) (66.9 mg)、1,3-ジメチルバルビツール酸 (145 mg) のジクロロメタン (1 ml) 溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (17.9 mg) を加え、系内を脱気、窒素置換した。窒素雰囲気下、4時間還流した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (17.9 mg) を加え、さらに2時間還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 (1-16) (31.8 mg) を得た。

[0092] 実施例 6 化合物 (1-31) の合成

[化29]



第一工程

窒素雰囲気下、化合物 31 (WO 2005077050参照) を (1.15g、3.99 mmol) テトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.67 mL、4.79 mmol)、クロロギ酸イソブチル (0.63 mL、

4. 79 mmol) を氷冷下に加え、30分攪拌した。析出した塩をろ取し、濾液を減圧留去した。残渣をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (317 mg、8.38 mmol) の水溶液 (5 mL) を -10°C で5分間かけて滴下した。同温度で1時間攪拌した後に、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル = 1 : 1 にて溶出する部分を集め、化合物32 (763 mg、収率70%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 3.37 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.33 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 0.3, 2.4$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 0.3, 2.1$ Hz, 1H).

第二工程

化合物32 (763 mg、2.78 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、二酸化マンガン (2.5 g、27.8 mmol) を加え室温で20時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル = 3 : 1 にて溶出する部分を集め、化合物33 (638 mg、収率84%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 5.93 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 0.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 10.58 (t, $J = 0.3$ Hz, 1H).

第三工程

化合物33 (638 mg、2.34 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷下ビス (2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (1.73 mL、9.37 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル = 5 : 1 にて溶出する部分を集め、化合物34 (596

mg、収率86%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 5.34 (q, 6.3 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.87 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H).

第四工程

化合物34 (596 mg、2.02 mmol) をテトラヒドロフラン／メタノール (9 mL、10 : 1) に溶解し、2 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液 (4.05 mL、8.10 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を2 mol/Lの塩酸で酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後減圧濃縮し、化合物35 (489 mg、収率96%) を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.49 (t, $J = 54.6$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H).

第五工程

化合物35 (93 mg、0.369 mmol) と化合物36 (152 mg、0.335 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (62 mg、0.402 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (4.1 mg、0.034 mmol)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (77 mg、0.402 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル = 3 : 1 にて溶出する部分を集め、化合物37 (236 mg、収率99%) を得た。

MS: $m/z = 688.9$ [(M+H) $^+$].

第六工程

化合物37 (236 mg、0.343 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.1 mL、0.412

mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(4.1mg、0.034mmol)を加え、室温で30分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1にて溶出する部分を集め、化合物38(259mg、収率96%)を得た。

MS: $m/z = 788.4 [(M+H)^+]$.

第七工程

窒素雰囲気下、化合物38(259mg、0.329mmol)とシアン化亜鉛(58mg、0.494mmol)をN-メチルピロリドン(4mL)に溶解し、亜鉛(12.9mg、0.198mmol)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(50.5mg、0.099mmol)を加え、100℃で1.5時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1にて溶出する部分を集め、化合物39(177mg、収率73%)を得た。

MS: $m/z = 734.1 [(M+H)^+]$.

第八工程

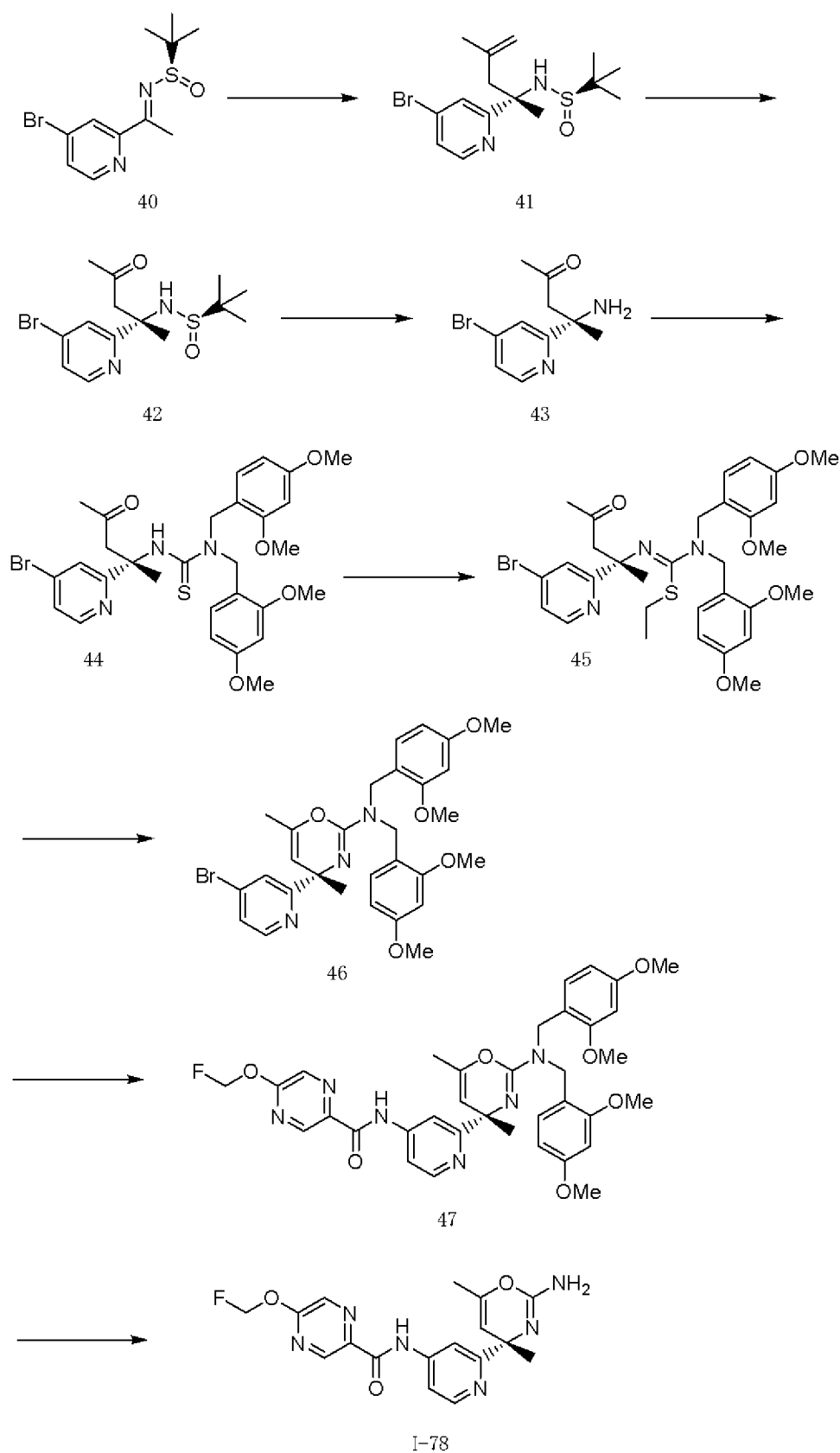
化合物39(177mg、0.241mmol)をギ酸(0.92mL)に溶解させ、室温で16時間撹拌した。反応液を氷冷下飽和炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン-酢酸エチルを加え固体を析出させた後、ろ取することにより化合物1-31(90.5mg、収率87%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52 (3H, s), 4.83 (2H, d, $J = 47.7$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J = 2.1, 5.1$ Hz), 5.94 (2H, s), 7.15 (1H, dd, $J = 9.0, 11.7$ Hz), 7.70 (1H, t, $J = 54.6$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 3.3, 5.7$ Hz), 7.89 (1H, 2.7, 6.6 Hz), 8.85 (1H, s), 9.31 (1H, d, $J = 0.9$ Hz), 10.95 (1H, s).

MS: $m/z = 434.3 [(M+H)^+]$.

[0093] 実施例 7 化合物 (1-78) の合成

[化30]



第一工程

窒素雰囲気下、2-メチルアリルマグネシウムクロライド（200 mL、100 mmol）のテトラヒドロフラン溶液をドライアイス-アセトンで -50°C に冷却した。そこへ、化合物40（9.41 g、31.0 mmol）をテトラヒドロフラン（38 mL）に溶解して滴下し、 -50°C で30分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製して化合物41（5.56 g、収率50%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.75 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 7.37 (dd, $J = 5.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

第二工程

化合物41（14.3 g、39.7 mmol）をテトラヒドロフラン（214 mL）と水（143 mL）の混合溶媒に溶解し 0°C に冷却した。そこへ、過ヨウ素酸ナトリウム（18.7 g、87 mmol）、及びオスミウム(VI)酸カリウム二水和物（732 mg、1.99 mmol）を順に加え 0°C で3時間撹拌した。過ヨウ素酸ナトリウム（2.55 g、11.9 mmol）を追加し、更に 0°C で30分間撹拌した後、析出した固体をろ過除去し、濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、化合物42（11.7 g、収率82%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (s, 9H), 1.58 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 5.3$ Hz,

1H).

第三工程

化合物42 (11.7 g、32.3 mmol) をメタノール (70 mL) に溶解し、4 mol/L 塩酸メタノール溶液 (64.7 mL、129 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去することにより化合物43 (8.37 g、収率94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 5.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H).

第四工程

化合物43 (8.24 g、32.0 mmol) を酢酸エチル (82 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (13.5 g、160 mmol)、水 (80 mL) を加えて0℃で激しく攪拌し、クロロチオノギ酸フェニル (5.19 mL、38.5 mmol) を滴下し、0℃で1時間攪拌した。そこへ、ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミン (12.2 g、38.5 mmol) を加えて、0℃で45分間攪拌した後、室温に昇温し15分間攪拌した。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、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物44 (14.9 g、収率76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 4.02 (s, 2H), 4.91 (s, 4H), 6.44–6.56 (m, 4H), 7.11–7.28 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

第五工程

化合物44 (14.9 g、24.1 mmol) をジメチルホルムアミド (170 mL) に溶解し、炭酸カリウム (8.34 g、60.3 mmol)、

ヨウ化エチル（9.75 mL、121 mmol）を加えて80℃で7時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、化合物45（13.7 g、収率88%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 2.48–2.69 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.81 (s, 6H), 4.49 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 6.45–6.49 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.18–7.22 (m, 2H), 8.27–8.31 (m, 1H).

第六工程

化合物45（13.7 g、21.3 mmol）を t -ブチルアルコール（480 mL）に溶解し、酢酸（24.4 mL、426 mmol）を加えて100℃で1時間攪拌した。反応液を2倍に減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）により精製し、化合物46（5.56 g、収率45%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 3.83 (s, 6H), 4.46 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 6.45–6.53 (m, 4H), 7.17–7.29 (m, 3H), 7.73 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

第七工程

4, 5'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9'-ジメチルキサンテン（120 mg、0.208 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（63.4 mg、0.069 mmol）をジオキサン（10 mL）に溶解し、脱気した後に室温で15分攪拌し、炭酸セシウム（271 mg、0.831 mmol）を加え、化合物46（429 mg、0.692 mmol）と、5-フルオロメトキシピラジン-2-カルボキサミド

(118 mg、0.692 mmol) をジオキサン (5.0 mL) に懸濁して加え、80℃で3時間、90℃で7時間攪拌した。不溶の固体をセライトろ過により除去し、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物47 (361 g、収率78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 4.44 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 16.1$ Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 6.08–6.15 (m, 1H), 6.26–6.32 (m, 1H), 6.44–6.52 (m, 4H), 7.20–7.28 (m, 2H), 7.30–7.33 (m, 1H), 8.03–8.09 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).

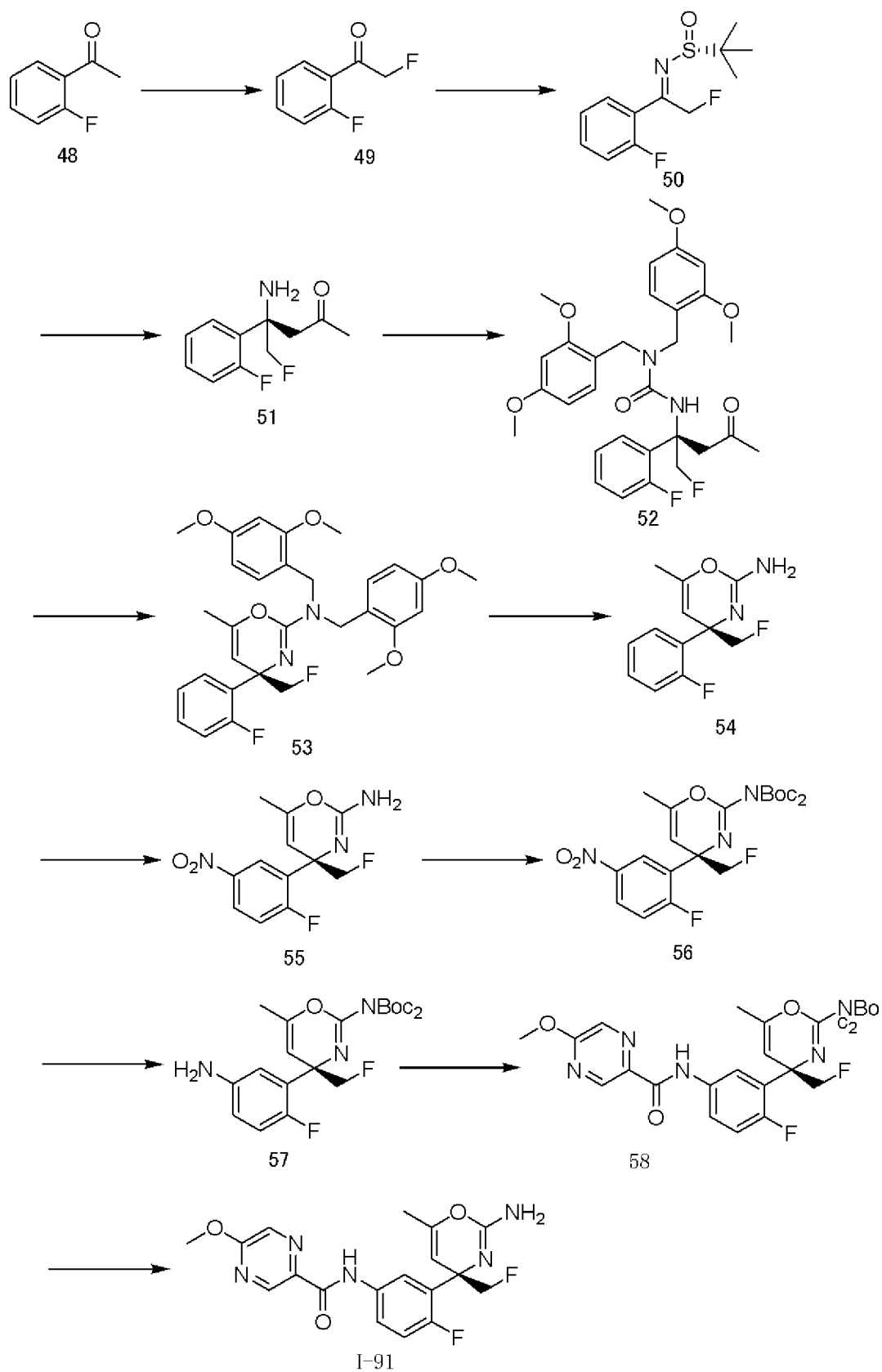
第八工程

化合物47 (347 mg、0.516 mmol) を、トリフルオロ酢酸 (11.9 mL、154 mmol) に溶解し、アニソール (0.395 mL、3.61 mmol) を加えて80℃で7時間攪拌した。反応液を1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液に加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、化合物1-78 (132 mg、収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 51.0$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 5.4, 2.3$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).

[0094] 実施例8 化合物 (1-91) の合成

[化31]



第一工程

窒素雰囲気下、ピリジニウムブロミドペルブロミド（25.7 g）にトルエン（60 mL）を加え、氷温下で10分間攪拌した後、化合物48（10 g）を加えた。室温で3.5時間攪拌した後、炭酸ナトリウム水溶液を用いてクエンチした。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル（100 mL）に溶解し、フッ化カリウム（16.82 g）、18-クラウン-エーテル（1.91 g）を加えて90℃で12時間攪拌した。さらに100℃で23時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機相を食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物49（3.80 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.36 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 5.51 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 11.1, 8.3$ Hz), 7.30 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.56–7.63 (1H, m), 8.00–8.06 (1H, m).

第二工程

窒素雰囲気下、化合物49（1.52 g）をトルエン（7.6 mL）に溶解し、(R)-2-メチルプロパン-2-スルホンアミド（1.30 g）、オルトチタン酸テトラエチル（13.75 mL）を加えた。80℃で70分間攪拌した後、アセトニトリルで希釈した。水（1.12 mL）を加え、セライト濾過した。濾液を減圧下濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物50（1.59 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.19 (9H, s), 5.60 (2H, dd, $J = 129.8, 46.2$ Hz), 7.27–7.32 (2H, m), 7.48–7.57 (2H, m).

第三工程

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン（15.02 mL）をテトラヒドロフラン（80 mL）に溶解し、 -78°C で10分間攪拌した後、同温にてn-ブチルリチウムヘキサン溶液（1.65 mol/L、63.9 mL）を滴

下した。氷温にて30分間攪拌した後、再び -78°C で10分間攪拌した。同温にてアセト酢酸 t-ブチル (8.6 mL) のテトラヒドロフラン (34 mL) 溶液を滴下し、10分間攪拌した。同温にてクロロチタニウムトリイソプロポキシド (34.3 g) のテトラヒドロフラン (33 mL) 溶液を滴下し、5分間攪拌した。同温にて化合物50 (6.83 g) のテトラヒドロフラン (33 mL) 溶液を滴下し、30分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を用いてクエンチした後、酢酸エチルにて抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物 (8.75 g) を塩酸1,4-ジオキサン溶液 (4 mol/L、87 mL) に溶解し、 60°C で50分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を塩酸水溶液 (6 mol/L、87 mL) に溶解した。 85°C で105分間攪拌した後、氷温下で水酸化ナトリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液を用いて中和した。酢酸エチルにて抽出し、有機相を食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、抽出液を濾過した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物51 (3.89 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05 (3H, s), 2.29 (2H, s), 3.17 (2H, dd, $J = 136.4$, 17.2 Hz), 4.55 (2H, ddd, $J = 47.5$, 41.5, 9.0 Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 12.8$, 8.1 Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.5$, 7.5 Hz), 7.23–7.31 (1H, m), 7.62–7.68 (1H, m).

第四工程

化合物51 (3.69 g) を酢酸エチル (64 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (5.08 g) を水 (31 mL) に溶解した水溶液を加えた。氷温にてクロロギ酸4-ニトロフェニル (3.83 g) を加え、同温で20分間攪拌した。同温にてビス (2,4-ジメチルベンジル) アミン (6.58 g) を加え、20分間攪拌した。さらに室温で50分間攪拌した後、水を加えた。分液した有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、抽出液を濾過した。濾液を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製

して、化合物 5 2 (9 . 7 5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.04 (3H, s), 3.17–3.66 (2H, m), 3.74 (6H, s), 3.80 (6H, s), 4.41 (4H, dd, $J = 43.2, 16.2$ Hz), 5.11 (2H, ddd, $J = 47.2, 12.8, 9.1$ Hz), 6.31 (1H, s), 6.44–6.47 (4H, m), 6.97–7.15 (4H, m), 7.20–7.33 (2H, m).

第五工程

化合物 5 2 (9 . 6 2 g) をテトラヒドロフラン (1 9 2 m L) に溶解し、バージェス試薬 (8 . 2 4 g) を加えた。2 5 分間還流撹拌した後、室温で冷水を加えた。酢酸エチルにて抽出し、食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、抽出液を濾過した。濾液を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物 5 3 (6 . 7 1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (3H, s), 3.74 (6H, d, $J = 0.6$ Hz), 3.80 (6H, d, $J = 0.8$ Hz), 4.40 (2H, ddd, $J = 122.1, 48.0, 8.1$ Hz), 4.55 (4H, dd, $J = 54.9, 15.9$ Hz), 5.26–5.27 (1H, m), 6.42–6.45 (4H, m), 6.92–7.02 (2H, m), 7.17 (3H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (1H, t, $J = 7.9$ Hz).

第六工程

化合物 5 3 (6 . 7 1 g) をトリフルオロ酢酸 (6 7 m L) に溶解し、アニソール (9 . 5 2 m L) を加えた。8 0 °C で 1 7 時間撹拌した後、炭酸ナトリウム水溶液を用いて中和した。酢酸エチルにて抽出し、食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、抽出液を濾過した。濾液を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物 5 4 (2 . 8 9 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 4.22–4.72 (4H, m), 5.21–5.22 (1H, m), 7.00 (1H, ddd, $J = 12.1, 8.1, 1.3$ Hz), 7.14 (1H, td, $J = 7.5, 1.3$ Hz), 7.20–7.27 (1H, m), 7.63 (1H, td, $J = 7.8, 1.9$ Hz).

第七工程

氷温下、化合物 5 4 (3 0 5 m g) をトリフルオロ酢酸 (1 . 8 m L) に溶解し、− 1 8 °C で 3 分間撹拌した。同温にて濃硫酸 (0 . 4 5 m L) 、硝

酸 (74 μ L) をそれぞれ滴下した。−13℃にて20分間攪拌した後、炭酸ナトリウム水溶液を用いて中和した。酢酸エチルにて抽出し、食塩水で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、抽出液を濾過した。濾液を減圧下留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物55 (317 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 (3H, s), 4.27–4.66 (4H, m), 5.17–5.18 (1H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 10.2, 9.0$ Hz), 8.15 (1H, ddd, $J = 9.0, 4.0, 2.8$ Hz), 8.60 (1H, dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz).

第八工程

化合物55 (1.28 g) をテトラヒドロフラン (12 mL) に溶解し、室温にて Boc_2O (2.62 mL)、DMA P (55 mg) を加えた。同温で20.5時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物56 (2.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (18H, s), 1.91 (3H, s), 4.35–4.73 (2H, m), 5.13–5.14 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J = 9.8, 8.9$ Hz), 8.19 (1H, ddd, $J = 8.9, 3.6, 2.9$ Hz), 8.58 (1H, dd, $J = 6.6, 2.9$ Hz).

第九工程

化合物56 (2.15 g) をテトラヒドロフラン (10.5 mL) に溶解し、エタノール (21 mL)、還元鉄 (1.99 g) を加えた。塩化アンモニウム (2.85 g) を水 (10.5 mL) に溶解した水溶液をこれに加え、60℃にて95分間攪拌した。反応液をろ過し、酢酸エチルにて抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物57 (1.53 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (18H, s), 1.88 (3H, s), 3.54 (2H, br s), 4.49 (2H, ddd, $J = 80.2, 47.7, 8.8$ Hz), 5.16–5.17 (1H, m), 6.52 (1H, dt, $J = 8.5, 3.3$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 11.4, 8.5$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 6.3, 3.3$ Hz).

第十工程

化合物 57 (110 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解し、室温にて 5-メトキシピラジニン-2-カルボン酸アミド (44.9 mg)、HOBt-水和物 (44.6 mg)、DMAP (2.96 mg)、EDC 塩酸塩 (55.8 g) を加えた。同温で 40 分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を用いてクエンチし、酢酸エチルにて抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過し、濾液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、化合物 58 (132 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (18H, s), 1.90 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.55 (2H, ddd, $J = 80.7, 47.4, 8.9$ Hz), 5.19–5.21 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 11.1, 9.0$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 6.5, 2.7$ Hz), 8.08–8.09 (1H, m), 8.23 (1H, ddd, $J = 9.0, 4.2, 2.7$ Hz), 8.99 (1H, s), 9.58 (1H, s).

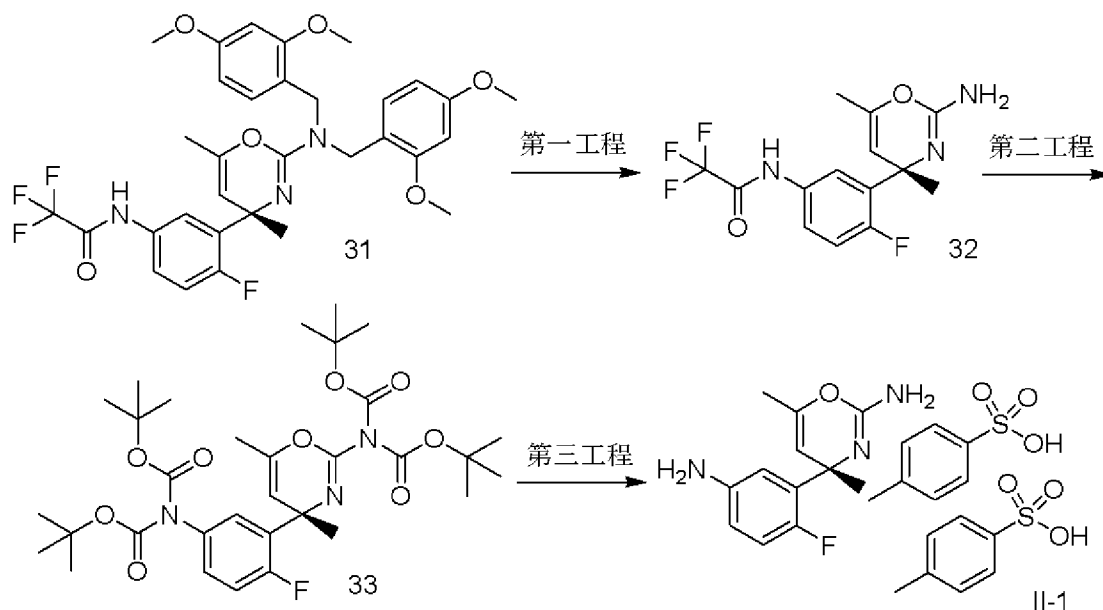
第十一工程

化合物 58 (130 mg) をギ酸 (847 μL) に溶解し、室温下で 3.5 時間攪拌した。炭酸ナトリウム水溶液を用いて中和した後、酢酸エチルにて抽出した。有機相を水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、クロマトグラフィーで精製した。得られた粗精製物をヘキサン-酢酸エチル溶液を用いて固化させ濾取した。得られた白色固体をヘキサン-酢酸エチル溶液で洗浄し、風乾後、真空乾燥することにより化合物 1-91 (65 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, $J = 89.7, 47.4, 8.2$ Hz), 5.22–5.23 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.65–7.69 (1H, m), 7.97 (1H, ddd, $J = 8.8, 4.2, 3.0$ Hz), 8.12–8.15 (1H, m), 8.99–9.00 (1H, m), 9.50 (1H, s).

[0095] 参考例 1 化合物 (11-1) の合成

[化32]



第一工程

化合物(31)(465 mg)をトリフルオロ酢酸(10 ml)に溶解し、室温にてアニソール(557 mg)を加え、80℃で14時間攪拌した。反応液を室温に戻して、炭酸ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルを加えて水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して化合物(32)(187 mg)を得た。

MS ; m/z 332 [$M^+ + H$]

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 1.79 (3H, d, $J = 1.1$ Hz), 5.24 (1H, dd, $J = 2.7, 1.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 11.1, 8.7$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz), 7.66 (1H, ddd, $J = 8.7, 3.9, 2.9$ Hz).

第二工程

化合物(32)(21 mg)をテトラヒドロフラン(0.50 ml)に溶解し、室温にて二炭酸ジ-tert-ブチル(69 mg)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(4 mg)を加えた。同温で3時間攪拌した後、炭酸カリウム(26 mg)、水(0.25 ml)を加え、さらに2時間攪拌し、一晩静置した。反応液に酢酸エチルを加えて水、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン(0.50 ml)に溶解し、室温にて二

炭酸ジ-tert-ブチル(69 mg)、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン(4 mg)を加えた。同温で1時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(33)(37 mg)を得た。

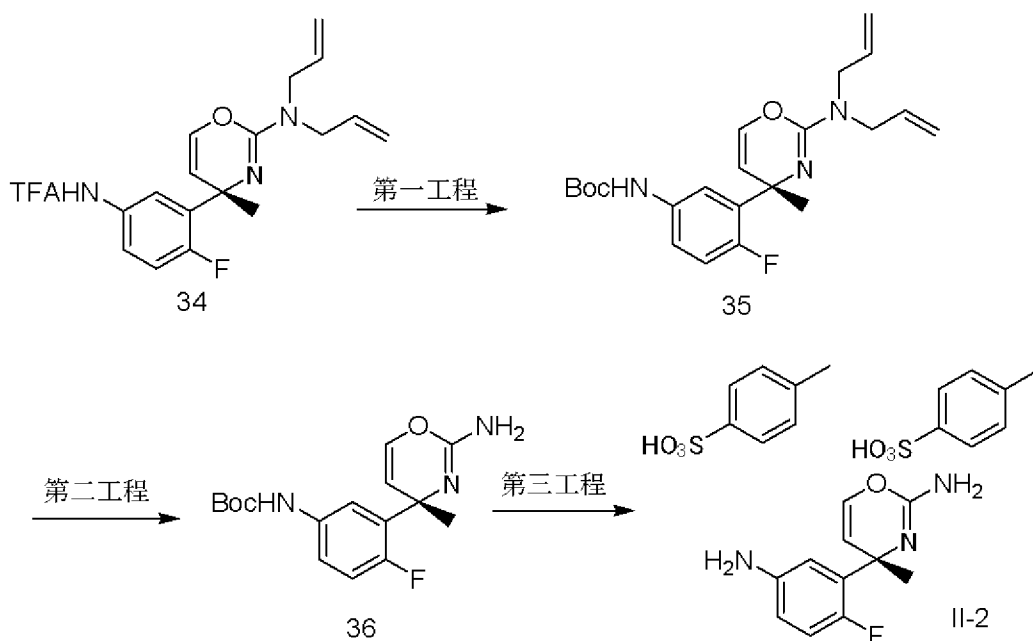
MS ; m/z 636.6 [M⁺+H]

第三工程

窒素雰囲気下、化合物(33)(80 mg)を酢酸エチル(3 ml)に溶解し、室温にてトルエンスルホン酸-1水和物(238 mg)を加え、同温で2日間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテル(3 ml)を加え、上澄みを除去した。残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテル(1/1)溶液(2 ml)にて2度洗浄した後、ジクロロメタン(1 ml)にこれを溶解した。イソプロピルエーテル(3 ml)を加えて、上澄みを除去し、残渣を真空下乾燥させることにより、化合物(11-1)(52 mg)を得た。

[0096] 参考例2 化合物(11-2)の合成

[化33]



第一工程

化合物(34)(430mg)をテトラヒドロフラン(2ml)、メタノール(2.5ml)および水(2.5ml)に溶解し、室温にて炭酸カリウム(359mg)を加え、60度で4時間加熱攪拌した。反応終了後、水(10ml)を加え、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。

硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、油状物質(319mg)を得た。得られた油状物質は精製することなく次の反応にそのまま用いた。

得られた油状物質(319mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、室温にてトリエチルアミン(0.225ml)および炭酸ジ-*t*-ブチル(0.301ml)を加え、24時間撹拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)を加え、酢酸エチル(20ml×2)で抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮し、化合物(35)(342mg)を得た。

MS ; m/z 402 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 3.88 (dd, J = 18.0, 6.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 2H), 5.15 (m, 2H), 5.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.55 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 5.91 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 10.0, 9.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.43 (m, 1H).

第二工程

化合物(35)(334mg)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、室温で1,3ジメチルバルビツール酸(779mg)を加えた。さらに脱気操作を行いPd(PPh₃)₄(96mg)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後、減圧下溶媒を除去し、得られた残渣をアミノカラムクロマトグラフィーおよびシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(36)(180mg)を得た。

MS ; m/z 322 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (s, 9H), 1.62 (s, 3H), 5.52 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.95 (dd, J = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.44(br, 1H).

第三工程

化合物(36)(128mg)を酢酸エチル(3ml)に溶解し、室温でトシル酸一水和物(379mg)を加え、20時間撹拌した。反応終了後、ジイソプロピルエーテルを加え、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、化合物(11-2)(137mg)を得た。

MS; m/z 222 [M⁺+H]

[0097] 上記と同様にして以下の化合物を合成する。表中、RTは保持時間（分）を表す。

[0098] [表1-1]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS Method
I-1		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 1.80 (3H, d, J = 0.6 Hz), 4.25 (2H, br s), 5.26 (1H, dd, J = 2.4, 1.1 Hz), 6.06 (1H, dd, J = 3.2, 2.0 Hz), 6.23 (1H, dd, J = 3.2, 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.7 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 2.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.06 (1H, d, J = 0.9 Hz), 9.47 (1H, br s).	390	1.14	A
I-2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.68 (3H, s), 4.34 (2H, br s), 5.95-5.96 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 53.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.88-8.89 (1H, m), 9.85 (1H, s).	402	1.35	A
I-3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.26 (2H, br s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s).	384	1.26	A
I-4		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.50 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 5.09 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.37 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.78 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.71-7.75 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 9.19-9.20 (1H, m), 10.77 (1H, s).	382	0.91	A
I-5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.80 (3H, d, J = 1.0 Hz), 4.17 (2H, br s), 5.26-5.26 (1H, m), 6.80 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.75 (1H, s), 9.93 (1H, s).	391	1.22	A
I-6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.79 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.01 (3H, t, J = 13.4 Hz), 4.16 (2H, br s), 5.25-5.25 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.83 (1H, s).	421	1.38	A

[0099]

[表1-2]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS Method
I-7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, d, J = 1.0 Hz), 1.80 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.13 (3H, t, J = 14.2 Hz), 4.20 (2H, s), 5.25-5.26 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.88-7.92 (1H, m), 8.38 (1H, s), 9.15 (1H, s), 9.47 (1H, s).	422	1.29	A
I-8		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 5.57 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.0 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 10.0, 9.0 Hz), 7.50 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.0 Hz), 7.84 (1H, m), 8.27 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.45 (1H, s).	394	1.27	B
I-9		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 5.57 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.0 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12.0 Hz, 9.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.91 (1H, m), 7.92 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.65 (1H, s).	370	0.99	B
I-10		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.59 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 3.0 Hz), 6.41 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.08 (1H, J = 12.0 Hz, 9.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz), 7.92 (1H, m), 8.18 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.53 (1H, s).	358	1.1	B
I-11		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.57 (3H, s), 1.76 (3H, s), 5.26 (1H, s), 5.68 (2H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.20 (1H, s), 10.82 (1H, s).	382	1.26	B
I-12		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.60 (3H, s), 5.54 (1H, d, J = 6.1 Hz), 5.71 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.20 (1H, s), 10.83 (1H, s).	368	1.16	B
I-13		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (3H, s), 1.84 (3H, d, J = 1.0 Hz), 5.29 (1H, br s), 5.52 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.95 (1H, d, J = 17.7 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 17.7, 11.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.90-7.95 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.97 (1H, s).	367	1.37	A

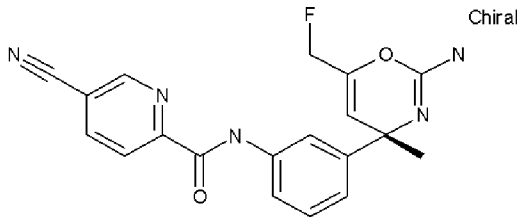
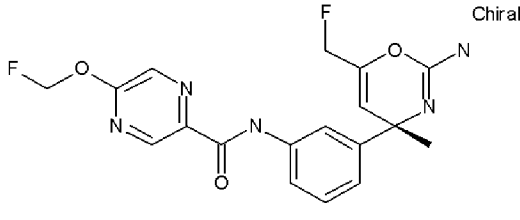
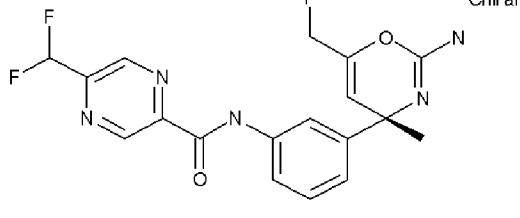
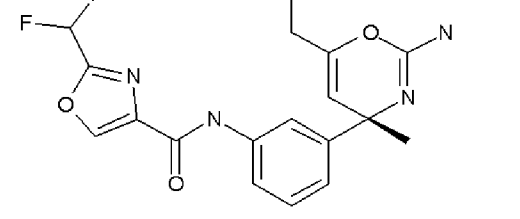
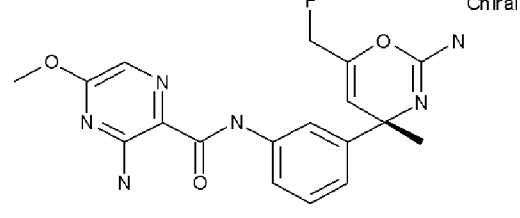
[0100]

[表1-3]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS Method
I-14		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.64 (3H, d, J = 0.8 Hz), 1.81 (3H, d, J = 1.0 Hz), 3.37 (1H, s), 5.26-5.27 (1H, br m), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.91 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.1, 0.8 Hz), 9.90 (1H, s).	365	1.44	A
I-15		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 1.81 (3H, s), 5.28 (1H, br s), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.01-7.10 (1H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 7.90 (1H, dt, J = 8.6, 3.5 Hz), 8.89 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.62 (1H, s).			
I-16		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.56 (3H, brs), 4.11 (2H, br), 5.56 (1H, dd, J = 6.1, 2.5 Hz), 6.37 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 4.1, 3.0 Hz), 7.91-7.95 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.85 (1H, s).	352	1.04	B
I-17		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.26 (2H, br s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.2, 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s).			
I-18		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.24 (2H, br s), 5.59 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.90-7.94 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.84 (1H, s).	396	1.26	A

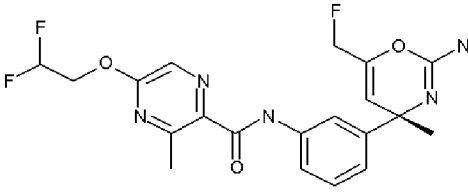
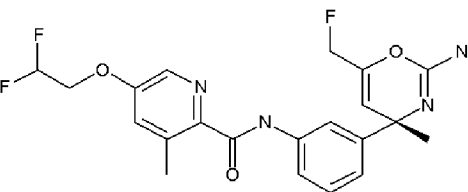
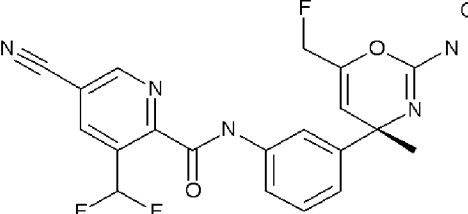
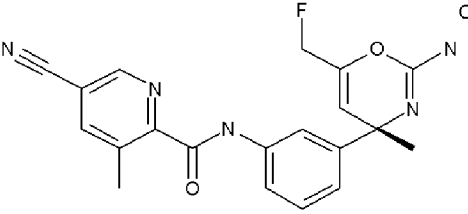
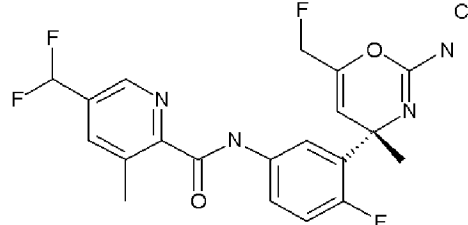
[0101]

[表1-4]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-19		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.69 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.49 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.27 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.78-7.90 (2H, m), 8.24 (1H, dd, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.1, 0.9 Hz), 8.94 (1H, m), 9.91 (1H, m).	366	1.04	B
I-21		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.64 (3H, s), 4.81 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.72 (2H, m), 8.29 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.51 (1H, s).	390	1.08	B
I-22		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.65 (3H, s), 4.82 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.79 (1H, t, J = 54.6 Hz), 7.24 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.74 (2H, m), 8.92 (1H, s), 9.53 (1H, s), 9.66 (1H, s).	392	1.08	B
I-23		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.63 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.43 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.70 (1H, t, J = 52.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.63 (1H, s).	381	1.01	B
I-24		1H-NMR (CDCl ₃) d: 1.63 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.44 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 8.1 Hz), 9.54 (1H, s).	387	1.16	B

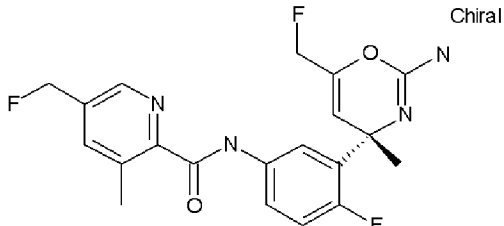
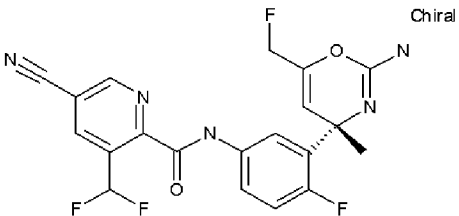
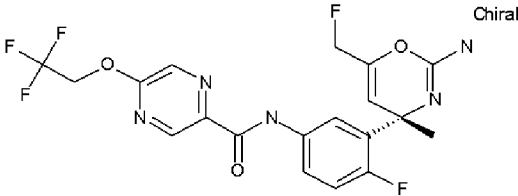
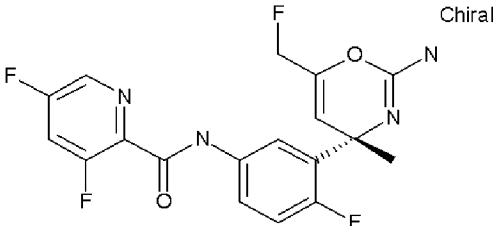
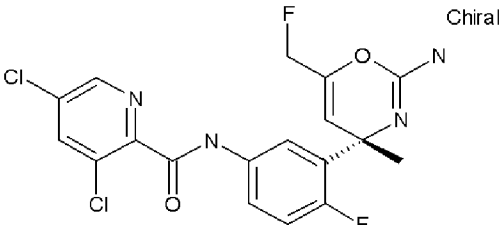
[0102]

[表1-5]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-25		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 2.57 (3H, s), 4.65 (2H, td, J = 13.2, 3.9 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.17 (1H, tt, J = 55.2, 4.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.57 (1H, s).	436	1.34	B
I-26		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.63 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.13 (1H, tt, J = 55.2, 4.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.15 (1H, s), 10.0 (1H, s).	435	1.27	B
I-27		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.03 (1H, t, J = 54.9 Hz), 8.54 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.00 (1H, s).	416	1.18	B
I-28		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.72 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.80 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.47 (1H, d, J = 4.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.38 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (1H, s), 8.72 (1H, s), 10.06 (1H, s).	380	1.1	B
I-29		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.72 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.75-5.77 (1H, m), 6.72 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.7, 11.1 Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 8.45 (1H, s).	423	1.25	B

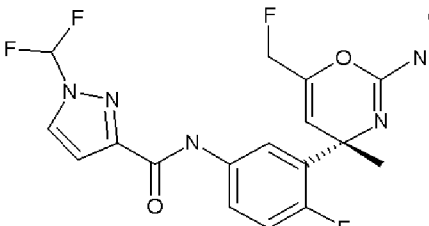
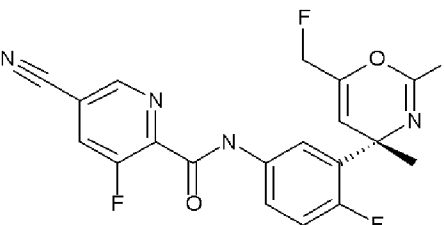
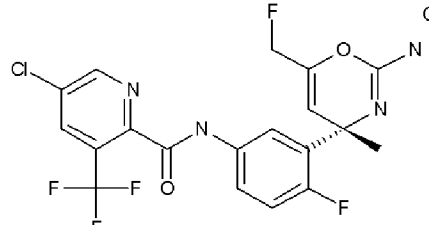
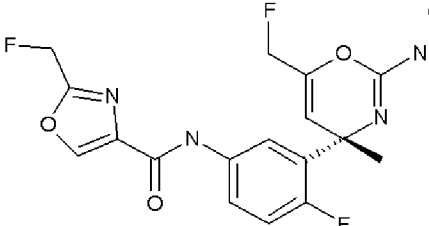
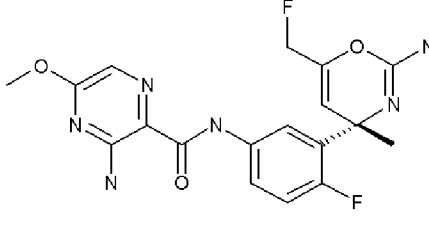
[0103]

[表1-6]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-30		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.40 (2H, brs), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.46 (2H, d, J = 46.8 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 2.4, 4.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2.4, 11.4 Hz), 7.62-7.65 (2H, m), 7.89 (1H, ddd, J = 1.5, 2.7, 8.7 Hz), 8.40 (1H, s), 10.16 (1H, s).	405	1.17	B
I-31		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.52 (3H, s), 4.83 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.71 (1H, dd, J = 2.1, 5.1 Hz), 5.94 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 9.0, 11.7 Hz), 7.70 (1H, t, J = 54.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 3.3, 5.7 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.7, 6.6 Hz), 8.85 (1H, s), 9.31 (1H, d, J = 0.9 Hz), 10.95 (1H, s).	434	1.17	B
I-32		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 4.86 (2H, q, J = 8.3 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.87 (1H, ddd, J = 8.7, 4.1, 2.9 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.47 (1H, s).	458.6	1.27	B
I-33		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.91 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.58 (1H, s).	395.4	1	B
I-34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.94 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 3.0 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.70 (1H, s).	427.2	1.19	B

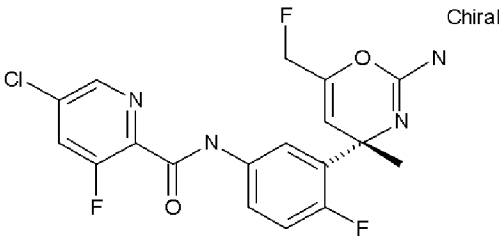
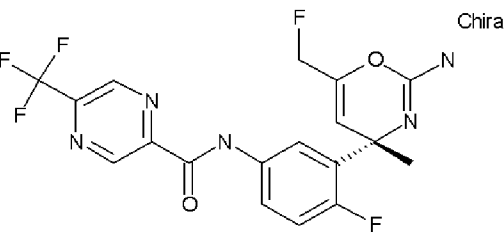
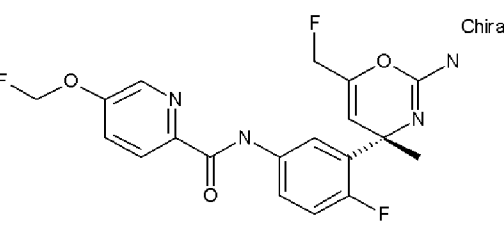
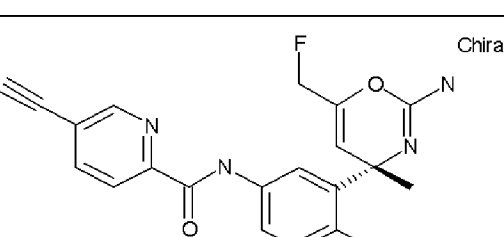
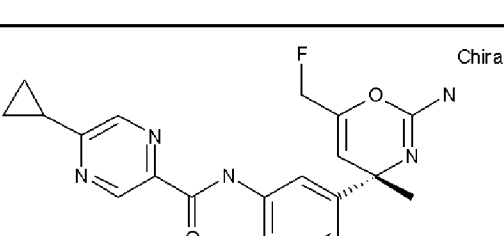
[0104]

[表1-7]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-35		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.4, 2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.20 (1H, t, J = 60 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.6, 2.7 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 2.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.62 (1H, s).	398.5	1	B
I-36		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.4, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.6, 2.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 9.2, 4.7, 2.2 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.63 (1H, s).	402.1	0.99	B
I-37		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.5 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 6.7, 2.7 Hz), 7.99 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.69 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.64 (1H, s).	461.1	1.27	B
I-38		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.72 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.4 Hz), 5.41 (2H, d, J = 47.0 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.5, 2.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 7.0, 2.6 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.69 (1H, s).	381.4	0.92	B
I-39		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 48.1 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 7.80 (1H, ddd, J = 9.1, 4.5, 3.2 Hz), 9.51 (1H, s).	405.5	1.15	B

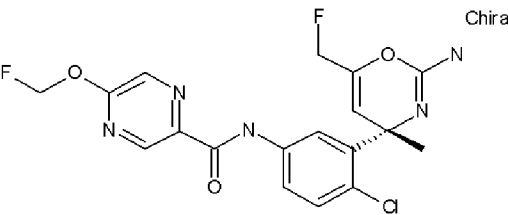
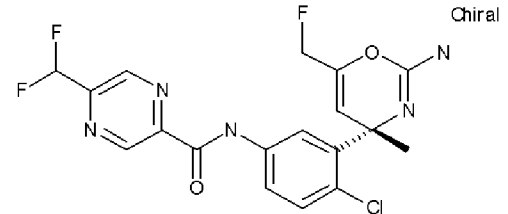
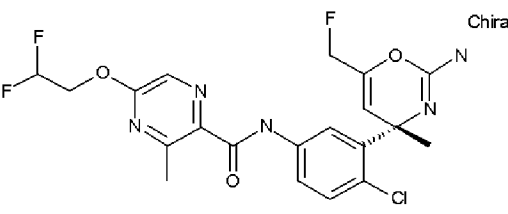
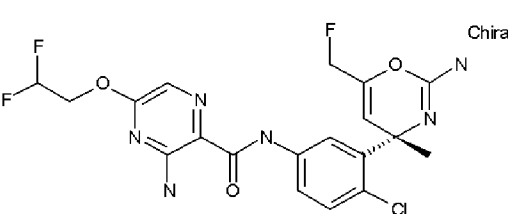
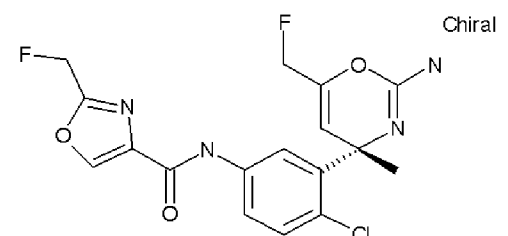
[0105]

[表1-8]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-40		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.7, 2.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.63 (1H, 10.1, 1.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 8.7, 4.0, 3.0 Hz), 9.62 (1H, s).	411.1	1.12	B
I-41		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.9 Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.58 (2H, s).	428.5	1.2	B
I-42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 5.80 (2H, d, J = 53.4 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.58 (1H, s).	407.1	1.13	B
I-43		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 3.38 (1H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.5, 2.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.9, 2.6 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.9 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.58 (1H, s).	383.1	1.16	B
I-44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.17-1.20 (4H, m), 1.66 (3H, s), 2.13-2.21 (1H, m), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.7, 2.5 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.9 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.60 (1H, s).	400	1.2	B

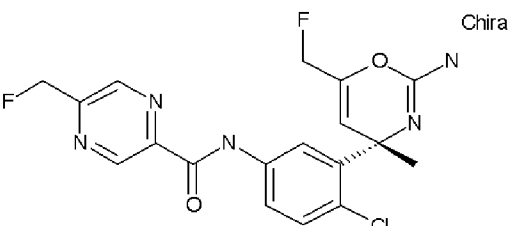
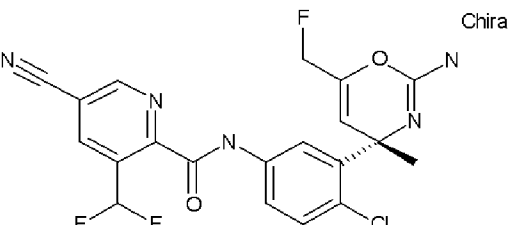
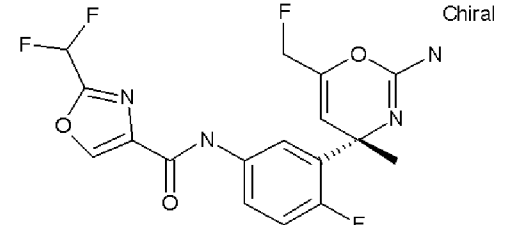
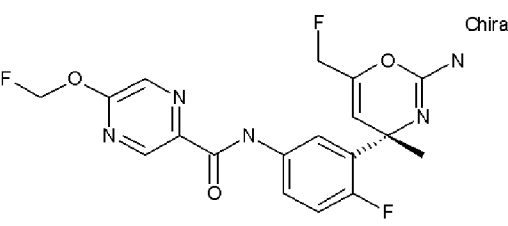
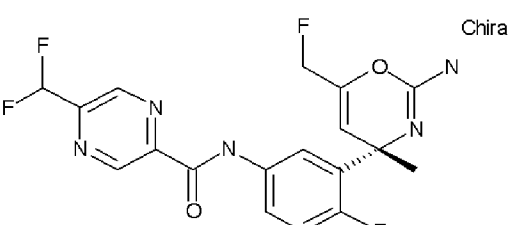
[0106]

[表1-9]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-45		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.79 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.94 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.82-7.85 (2H, m), 8.28 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.52 (1H, s).	424	1.19	B
I-46		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.78 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.83-7.90 (2H, m), 8.90 (1H, s), 9.51 (1H, s), 9.65 (1H, s).	426	1.17	B
I-47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.78 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.65 (3H, td, J = 13.3, 4.1 Hz), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.17 (1H, tt, J = 59.1, 3.9 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.86-7.89 (2H, m), 8.83 (1H, s), 9.57 (1H, s).	470.1	1.39	B
I-48		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.76 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.52 (3H, td, J = 13.8, 4.1 Hz), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.93 (1H, d, J = 4.7 Hz), 6.11 (1H, tt, J = 54.8, 4.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, s), 7.75-7.78 (2H, m), 9.54 (1H, s).	471.1	1.4	B
I-49		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.76 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.44 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.94 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.77-7.82 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.68 (1H, s).	396.9	1.04	B

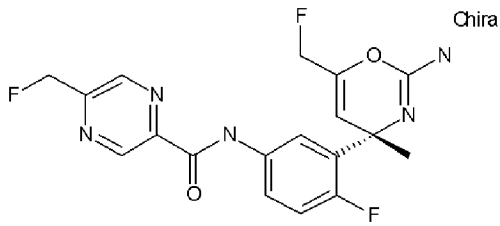
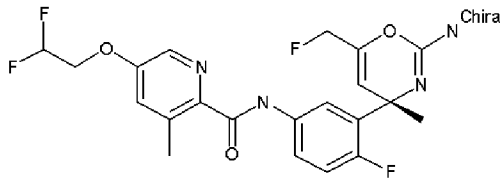
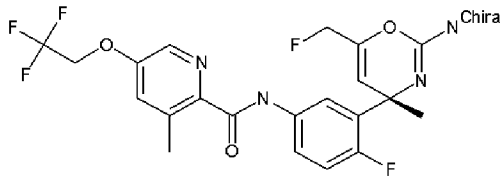
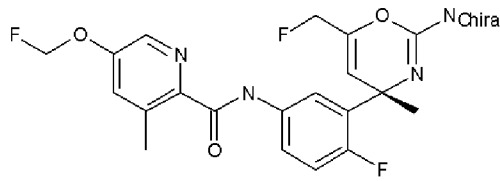
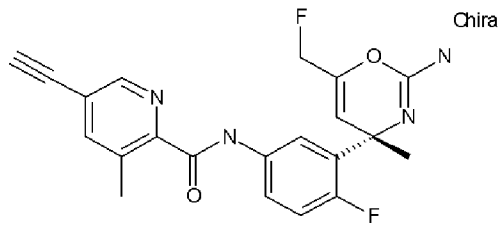
[0107]

[表1-10]

化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-50		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.79 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.66 (2H, d, J = 46.4 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85-7.90 (2H, m), 8.74 (1H, s), 9.43 (1H, s), 9.68 (1H, s).	408	1.09	B
I-51		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.77 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.98 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83-7.88 (2H, m), 8.01 (1H, t, J = 54.9 Hz), 8.55 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.00 (1H, s).	450	1.33	B
I-52		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, dd, J = 4.7, 2.7 Hz), 6.68 (1H, t, J = 52.4 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.79 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 3.2 Hz), 8.37 (1H, s), 8.61 (1H, s).	399.1	1.02	B
I-54		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 6.15 (2H, d, J = 51.0 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.48 (1H, s).	408.4	1.06	A
I-55		1H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.7, 2.6 Hz), 6.79 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.90 (1H, s), 9.50 (1H, s), 9.62 (1H, s).	410.1	1.08	B

[0108]

[表1-11]

化合物番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
1-56		H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.65 (2H, d, J = 46.2 Hz), 5.75 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.85 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.40 (1H, s), 9.65 (1H, brs).	392	1.01	B
1-57		H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.29 (2H, td, J = 12.9, 3.9 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, m), 6.13 (1H, tt, J = 54.6, 3.9 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.10 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.89 (1H, m), 8.13 (1H, m), 10.01 (1H, brs).	453	1.32	B
1-58		H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.79 (3H, s), 4.47 (2H, q, J = 7.8 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.90 (1H, m), 8.14 (1H, m), 10.00 (1H, brs).	471	1.46	B
1-59		H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.4, 9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 9.0, 4.2, 3.0 Hz), 8.22 (1H, m), 10.02 (1H, brs).	421	1.2	B
1-60		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.33 (1H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.9, 2.4 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.0, 2.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.09 (1H, s).	397	1.38	A

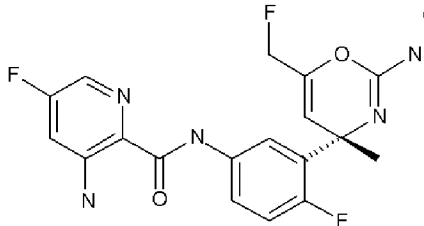
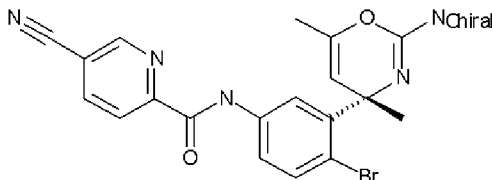
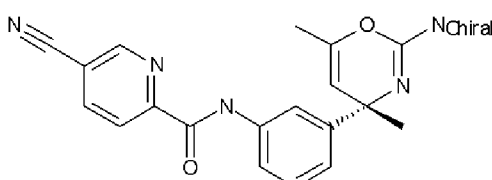
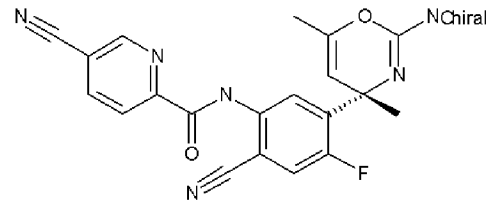
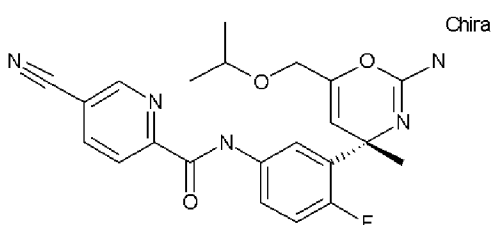
[0109]

[表1-12]

化合物番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-61		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.8, 2.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.84 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 7.90 (1H, br s), 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.97 (1H, s).	398	1.19	A
I-62		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.7, 2.4 Hz), 6.80 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.91 (1H, dt, J = 8.8, 3.4 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 8.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.74 (1H, s), 9.95 (1H, s).	409	1.27	A
I-63		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.80 (3H, s), 4.03 (4H, s), 4.79 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.79 (1H, dd, J = 4.3, 2.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.92 (1H, ddd, J = 8.9, 4.2, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.69 (1H, s).	414	1.08	A
I-64		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.66 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 11.5, 8.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 7.1, 2.9 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 9.50 (1H, s).	419	1.4	A
I-65		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.70 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.5 Hz), 5.52 (2H, d, J = 47.2 Hz), 5.75 (1H, dd, J = 4.6, 2.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.89-7.94 (2H, m), 8.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.61 (1H, s), 9.97 (1H, s).	391	1.26	A

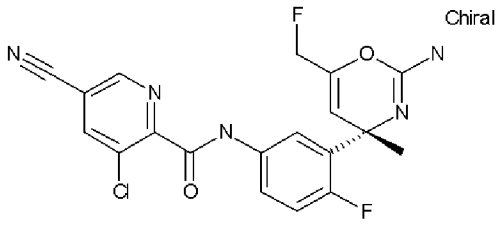
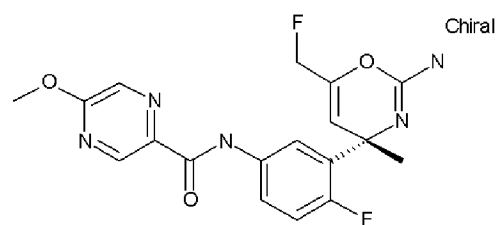
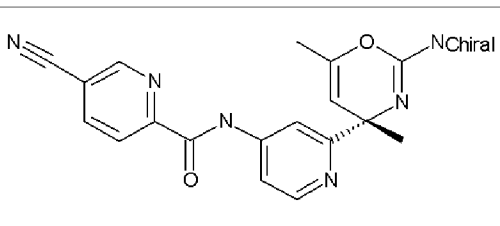
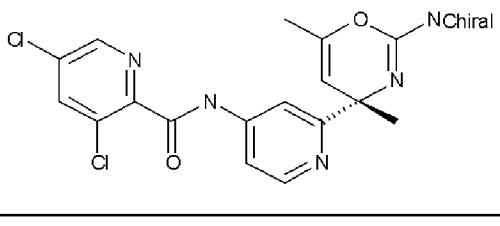
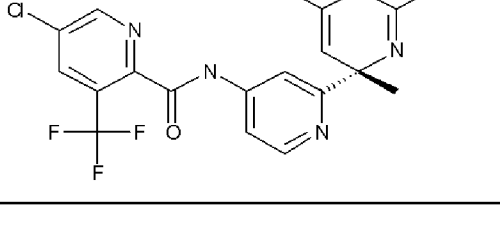
[0110]

[表1-13]

化合物番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-66		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (3H, s), 4.73 (2H, d, $J = 47.5$ Hz), 5.73 (1H, dd, $J = 4.7, 2.4$ Hz), 6.20 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.79 (1H, ddd, $J = 8.7, 4.2, 2.9$ Hz), 9.81 (1H, s).	392	1.27	A
I-67			426	1.19	B
I-68			348	1.11	B
I-69			391	1.16	B
I-70		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.64 (3H, s), 3.60-3.69 (1H, m), 3.91 (2H, s), 4.23 (2H, br s), 5.57 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.83 (1H, s).	424	1.36	A

[0111]

[表1-14]

化合物番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-71		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.23 (2H, br s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 5.1, 2.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.91-7.95 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.67 (1H, s).	418	1.16	A
I-72		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.25 (2H, br s), 4.73 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.73 (1H, dd, J = 4.8, 2.3 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.49 (1H, s).	390	1.17	A
I-73		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 1.84 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.6, 1.8 Hz), 8.25 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.94 (1H, s), 9.99 (1H, s).	349	0.9	B
I-74		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, s), 1.82 (3H, s), 5.26 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 5.6, 1.9 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.51 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.90 (1H, s).	392	1.08	B
I-75		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.66 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 2.7 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.81 (1H, d, J = 2.2 Hz), 10.30 (1H, s).	426	1.18	B

[0112]

[表1-15]

化合物番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-76		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, s), 1.84 (3H, s), 4.17 (1H, s), 5.28 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 10.2, 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 1.9 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.81 (1H, s).	376	1.17	B
I-77		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.60 (3H, s), 1.84 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.40-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.78 (1H, s).	360	0.94	B
I-78		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 5.26 (1H, s), 6.16 (2H, d, J = 51.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5.4, 2.3 Hz), 8.30 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.7 Hz), 9.09 (1H, s), 9.62 (1H, s).	373	1.08	B
I-79		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 1.99 (3H, s), 5.57 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.85 (1H, s), 10.43 (1H, s).	383	0.96	B
I-80		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, s), 1.63 (3H, s), 4.69 (2H, q, J = 8.2 Hz), 5.07 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.35 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.43 (1H, s).	423	1.24	B

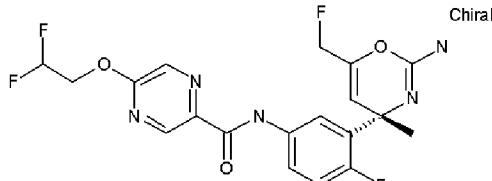
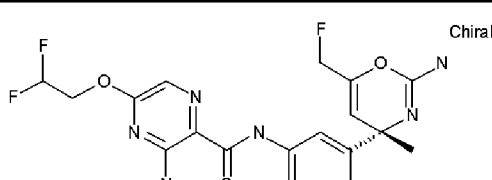
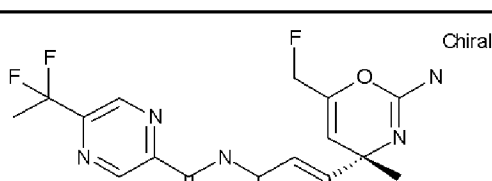
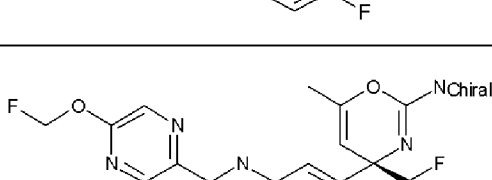
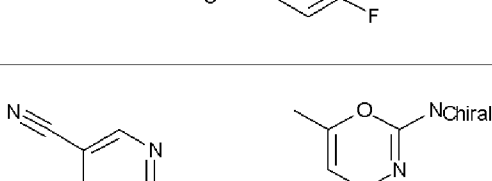
[0113]

[表1-16]

化合物番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-81		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.14-1.24 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.13-2.24 (1H, m), 5.25 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 5.5, 2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.74 (1H, s).	365	1.15	B
I-82		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, d, J = 1.1 Hz), 5.26 (1H, s), 6.80 (1H, t, J = 54.3 Hz), 7.65 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 5.6, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.93 (1H, s), 9.52 (1H, d, J = 0.8 Hz), 9.75 (1H, br s).	375	1.01	B
I-83		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.59 (3H, s), 1.82 (3H, s), 3.40 (1H, s), 5.25 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.69 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.04 (1H, s).	348	1.06	B
I-84		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.58 (3H, s), 1.82 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.25 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 5.6, 2.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.67 (1H, s).	370	1.02	B
I-85		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.61 (3H, s), 1.84 (3H, s), 4.10 (3H, s), 5.28 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 5.5, 2.0 Hz), 8.19 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 5.5 Hz), 9.05 (1H, s), 9.66 (1H, s).	355	0.96	B

[0114]

[表1-17]

化合物番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-86		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (3H, s), 4.69 (2H, td, J = 13.4, 3.4 Hz), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.76 (1H, dd, J = 4.9, 2.3 Hz), 6.19 (1H, tt, J = 54.9, 4.3 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 6.3, 3.2 Hz), 7.90-7.97 (1H, m), 8.29 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.51 (1H, s).	440	1.2	B
I-87		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 4.55 (2H, td, J = 13.3, 4.2 Hz), 4.76 (2H, d, J = 47.8 Hz), 5.73-5.78 (1H, m), 6.13 (1H, tt, J = 55.3, 4.2 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.53-7.65 (2H, m), 7.76-7.85 (1H, m), 9.52 (1H, s).	455	1.32	B
I-88		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.71 (3H, s), 2.14 (3H, t, J = 18.9 Hz), 4.78 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.78 (1H, dd, J = 4.9, 2.5 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.2, 8.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.95 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.9 Hz), 8.96 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.53 (1H, s), 9.68 (1H, s).			
I-89		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 88.5, 47.6, 8.4 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 6.05-6.23 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 9.06-9.07 (1H, m), 9.50 (1H, s).	408	1.29	A
I-90		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 85.8, 47.5, 8.7 Hz), 5.23 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.70-7.74 (1H, m), 7.97-8.02 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.87-8.88 (1H, m), 9.85 (1H, s).	384	1.16	A

[0115]

[表1-18]

化合物番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 条件
I-91		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.32 (2H, br s), 4.47 (2H, ddd, J = 89.7, 47.4, 8.2 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 7.97 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 3.0 Hz), 8.12-8.15 (1H, m), 8.99-9.00 (1H, m), 9.50 (1H, s).	390	1.2	A
I-92		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 4.33 (2H, br s), 4.46 (2H, ddd, J = 88.2, 47.7, 8.6 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 6.98-7.40 (3H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.64 (1H, s).	398	1.15	A
I-93		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.46 (2H, ddd, J = 88.1, 47.0, 8.5 Hz), 5.21-5.22 (1H, m), 5.34-5.51 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.9 Hz), 8.31-8.32 (1H, m), 8.66 (1H, s).	381	1.05	A
I-94		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.30 (2H, br s), 4.46 (2H, ddd, J = 92.5, 47.7, 8.5 Hz), 5.22-5.23 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.44-7.45 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 7.87 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.4 Hz), 9.51 (1H, s).	405	1.31	A
I-95		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (3H, s), 4.48 (2H, ddd, J = 84.2, 47.6, 8.5 Hz), 5.23-5.24 (1H, m), 6.78 (1H, t, J = 54.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.2, 8.9 Hz), 7.72-7.76 (1H, m), 7.97 (1H, ddd, J = 8.9, 4.0, 3.0 Hz), 8.89-8.90 (1H, m), 9.50 (1H, s), 9.64 (1H, s).	410	1.2	A
I-96		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.85 (3H, s), 3.37 (1H, s), 4.22-4.72 (4H, m), 5.23 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 7.94-8.03 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.91 (1H, s).	383	1.31	A

[0116]

[表1-19]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-97		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.62 (3H, s), 4.94 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.78 (1H, d, J = 5.4 Hz), 5.91 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.21 (1H, dd, J = 2.1, 0.8 Hz), 10.91 (1H, s).	400	1.1	B
I-98		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.66 (3H, s), 2.77 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, t, J = 3 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.60-7.61 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 3 Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 3 Hz), 10.0 (1H, s).	407	1.49	B
I-99		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.95 (3H, s), 3.46 (1H, s), 4.86 (2H, m), 5.88 (1H, dd, J = 3.8, 2.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.0, 2.5 Hz), 7.89 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.5 Hz), 7.97 (1H, t, J = 55.0 Hz), 8.33 (1H, brs), 8.77 (1H, brs), 10.15 (1H, s).	433	1.33	B
I-100			403	1.14	B
I-101		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, m), 6.02 (2H, d, J = 51.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.73 (1H, m), 9.50 (1H, s).	423	1.16	B
I-102		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.29 (2H, m), 0.56 (2H, m), 1.14 (1H, m), 3.36 (2H, dd, J = 6.8, 5.6 Hz), 3.96 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.79 (1H, m), 9.54 (1H, s).	459	1.62	B

[0117]

[表1-20]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-103		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.76 (2H, m), 1.20-1.22 (2H, m), 1.66 (3H, s), 3.45 (1H, m), 4.74 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, t, J = 3 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 3 Hz), 7.68 (1H, m), 7.89 (1H, m), 8.58 (1H, d, J = 3 Hz), 9.96 (1H, s).	424	1.18	B
I-104					
I-105					
I-106		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.77 (3H, s), 2.86 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.96 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (1H, dd, 8.7, 2.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.69 (1H, s), 10.04 (1H, s).	414	1.17	B
I-107		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.76-0.79 (2H, m), 1.21-1.25 (2H, m), 1.77 (3H, s), 3.44-3.49 (1H, m), 4.75 (2H, d, J = 47.9 Hz), 5.97 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.5 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.01 (1H, s).	440	1.2	B
I-108		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.78 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.64 (3H, s), 3.51 (1H, m), 4.76 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.46 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.22 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, brt, J = 1.9 Hz), 7.77 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.99 (1H, s).	406	1.14	B

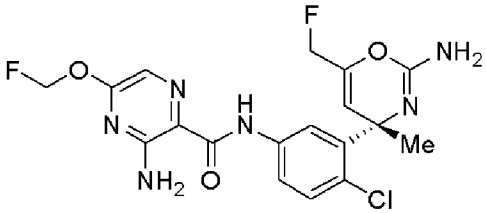
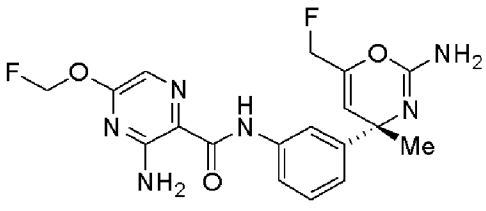
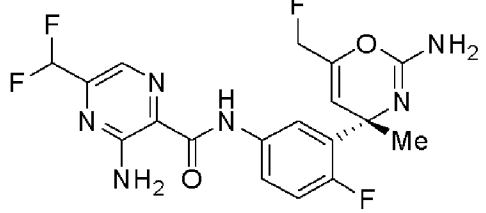
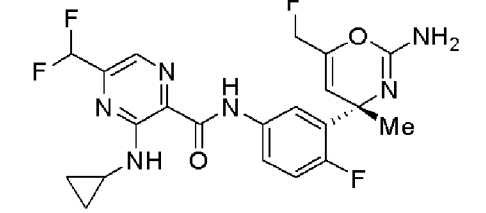
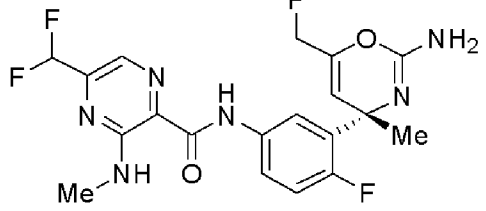
[0118]

[表1-21]

化合物番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-109		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.32 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.74 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.74 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.58 (1H, m), 7.92 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.70 (1H, s), 10.01 (1H, s).	412	1.2	B
I-110					
I-111					
I-112					
I-113		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.55-7.56 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.65 (1H, s).	452	1.14	B

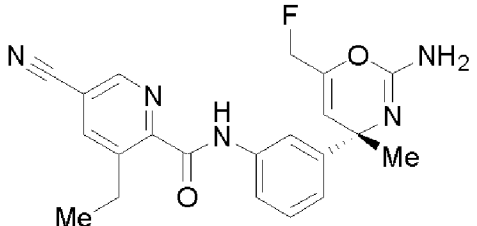
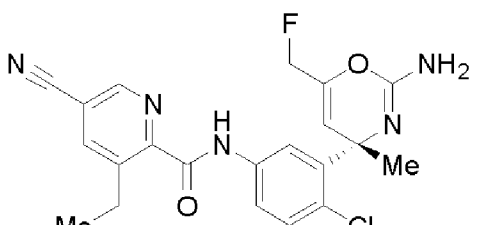
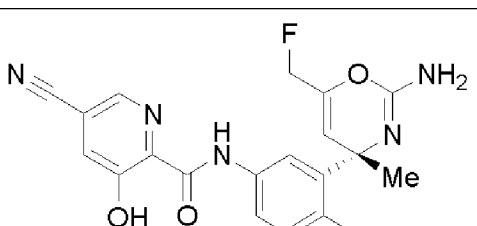
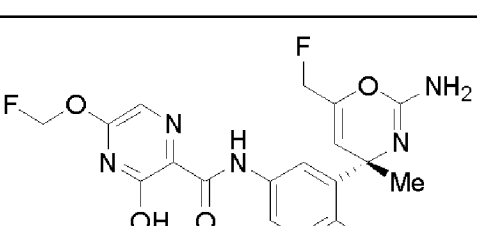
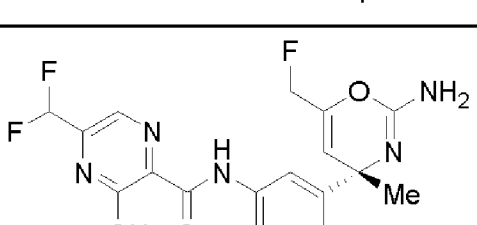
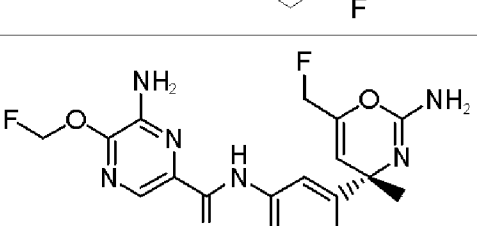
[0119]

[表1-22]

化合物番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-114		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 1.76 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.94 (1H, m), 6.02 (2H, d, J = 51.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 9.56 (1H, s)	439	1.22	B
I-115		¹ H-NMR: 1.63 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 48 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.03 (2H, d, J = 52 Hz), 7.18 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.35 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.62 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.57 (1H, s).	405	1.14	B
I-116		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.77 (1H, dd, J = 4.6, 2.6 Hz), 6.49 (1H, t, J = 54.8 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 11.2, 8.6 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 8.05 (1H, s), 9.71 (1H, s).	425	1.16	B
I-117					
I-118					

[0120]

[表1-23]

化合物番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-119					
I-120					
I-121					
I-122					
I-123					
I-124		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.02 (2H, s), 5.74 (1H, dd, J = 4.8, 2.4 Hz), 6.09 (1H, dd, J = 2.8, 1.7 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 6.9, 2.8 Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 9.38 (1H, s).	423	0.98	B

[0121]

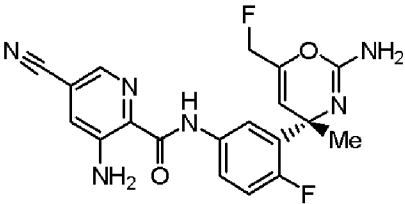
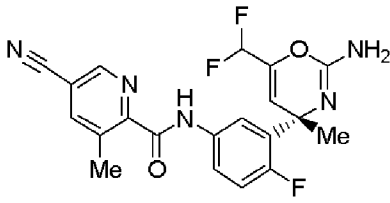
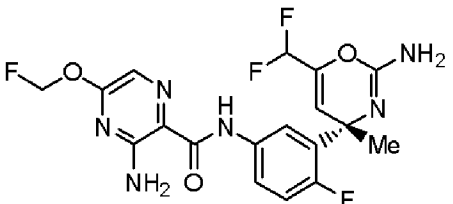
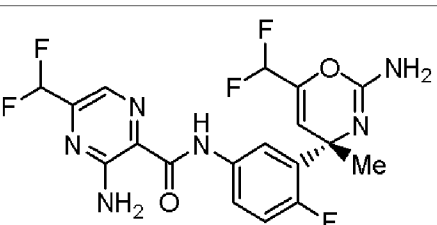
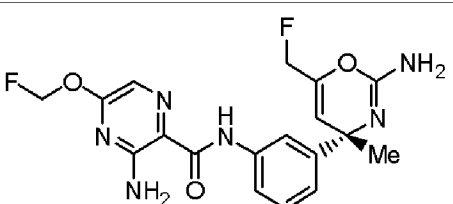
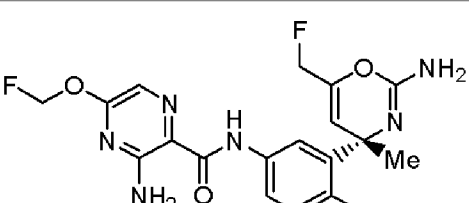
[表1-24]

化合物番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-125		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.04 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.99 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.31 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.77 (1H, m), 8.58 (1H, m), 9.52 (1H, s).	419	1.38	B
I-126		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.29 (6H, d, J = 6.8 Hz), 3.96 (3H, s), 4.25 (1H, m), 4.73 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.72 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.32 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.83 (1H, m), 8.58 (1H, m), 9.53 (1H, s).	447	1.56	B
I-127		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.67 (3H, s), 4.30 (2H, brs), 4.74 (2H, d, J = 36 Hz), 5.72 (1H, t, J = 3 Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.27 (1H, s), 7.54 (1H, m), 8.33-8.38 (1H, m), 8.91 (1H, s), 9.95 (1H, s).	418	0.92	B
I-128		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.65 (3H, s), 3.70 (1H, s), 4.82 (2H, d, J = 36 Hz), 5.73 (1H, t, J = 3 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.54-7.56 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 3 Hz), 8.02-8.46 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 3 Hz), 9.81 (1H, s).	417	1.21	B
I-129		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.76-7.78 (1H, m), 7.83-7.86 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.92 (1H, s).	414	1.08	B
I-130		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.66 (3H, s), 2.81 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 47.7 Hz), 5.74 (1H, dd, J = 4.9, 2.4 Hz), 6.62 (1H, t, J = 72.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.0, 2.8 Hz), 7.90 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.8 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.01 (1H, s).	439	1.24	B

[0122] [表1-25]

化合物番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-131		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.69 (2H, br s), 1.86 (3H, s), 2.84 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 4.62 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.4 Hz), 5.25 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.97 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.03 (1H, s).	398	1.07	B
I-132		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.68 (3H, s), 4.75 (2H, d, J = 36 Hz), 5.76 (1H, m), 6.07 (2H, d, J = 36 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 6, 6 Hz), 7.65-7.66 (1H, m), 7.79-7.81 (1H, m), 8.43 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.96 (1H, s).	416	1.19	B
I-133		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.95 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.93 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, s), 7.78-7.82 (2H, m), 9.58 (1H, s).	421	1.21	B
I-134		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.80 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 36 Hz), 5.96 (1H, t, J = 3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 8.51 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.73 (1H, s).	468	1.22	B
I-135		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.46 (3H, s), 4.83 (2H, d, J = 48 Hz), 5.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.87 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (2H, m), 9.06 (1H, s), 9.42 (1H, s), 10.86 (1H, s).	434	1.09	B
I-136		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.64 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 47.6 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.8 Hz), 6.12 (2H, d, J = 48.4 Hz), 7.24 (1H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.45 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.01 (1H, s).	398	1.14	B

[0123] [表1-26]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-142		¹ H-NMR (CDCl ₃) □ 1.66 (3H, s), 4.74 (2H, d, J = 36 Hz), 5.75 (1H, t, J = 3 Hz), 6.40 (2H, brs), 7.03 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 3 Hz), 7.69-7.74 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 3 Hz), 9.91 (1H, s).	399	1.07	B
I-143		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 2.85 (3H, s), 5.96 (1H, s), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 4.0, 4.0 Hz), 7.89 (1H, m), 7.94 (1H, s), 8.70 (1H, s), 10.01 (1H, s).	416	1.14	B
I-144		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, s), 5.95 (1H, t, J = 56 Hz), 6.02 (2H, d, J = 52 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.78 (1H, m), 9.52 (1H, s).	441	1.29	B
I-145					
I-146		¹ H-NMR (CDCl ₃): 1.63 (3H, s), 4.76 (1H, d, J = 48 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.03 (1H, d, J = 52 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz).	405	1.14	B
I-147		¹ H-NMR (CDCl ₃) □ 4.75 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.94 (1H, m), 6.02 (2H, d, J = 51.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, s), 7.75-7.80 (2H, m), 9.56 (1H, s).	439	1.22	B

[0124]

[表1-27]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-148		¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.78 (3H, s), 4.76 (2H, d, J = 33 Hz), 6.01 (1H, t, J = 3 Hz), 6.08 (2H, d, J = 39 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3 Hz), 8.43 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.95 (1H, s).	432	1.19	B
I-149		¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.67 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 48 Hz), 5.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.23 (1H, m), 7.37 (1H, m), 7.66 (2H, m), 8.14 (1H, s), 9.80 (1H, s).	407	1.17	B
I-150		¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.77 (3H, s), 4.8 (1H, d, J = 48 Hz), 5.98 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.11 (1H, s), 9.79 (1H, s).	441	1.21	B
I-151		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 1.86 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 4.48 (2H, brs), 4.61 (1H, dd, J = 47.8, 8.7 Hz), 5.24 (1H, s), 6.09 (2H, d, J = 48.4 Hz), 7.07 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, m), 9.99 (1H, s).	416	1.2	B
I-152		¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.85 (3H, s), 4.32 (1H, dd, J = 48.0, 9.0 Hz), 4.63 (1H, ddd, J = 47.6, 9.0, 1.6 Hz), 5.24 (1H, m), 6.03 (2H, dq, J = 45.6, 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.65 (1H, m), 7.87 (1H, m), 9.55 (1H, s).	423	1.18	B
I-153		¹ H-NMR (CDCl ₃) : 1.86 (3H, s), 4.34 (1H, dd, J = 48, 8.0 Hz), 4.64 (1H, dd, J = 44, 4.0 Hz), 5.24 (1H, s), 6.51 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.2, 8.0 Hz), 7.70 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.12 (1H, s), 9.78 (1H, s).	425	1.17	B

[0125]

[表1-28]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-154		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.90 (1.0H, s), 8.89 (1.0H, t, J = 0.9 Hz), 8.42 (1.0H, d, J = 8.1 Hz), 8.20 (1.0H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.5 Hz), 7.90 (1.0H, d, J = 2.5 Hz), 7.39 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 170.0, 47.4, 8.7 Hz), 4.33 (2.0H, br s), 1.87 (3.0H, s).	400	1.14	B
I-155		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 1.65 (3H, s), 2.94 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.73 (2H, d, J = 48.0 Hz), 5.73 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.56 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.99 (1H, s), 9.78 (1H, s)	404	1.21	B
I-156		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 4.32 (2H, brs), 4.32 (1H, ddd, J = 47.6, 8.5, 1.1 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.6, 8.5, 1.5 Hz), 5.56 (1H, dd, J = 6.3, 2.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 6.7, 2.8 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 8.9, 4.1, 2.8 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.42 (1H, dd, J = 8.2, 0.9 Hz), 8.89 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 9.89 (1H, s).	370	0.94	B
I-157		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 1.86 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.35 (2H, brs), 4.63 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.6 Hz), 5.24 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 6.8, 2.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.00 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.85 (1H, s).	393	1.19	B
I-158		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 1.57 (3H, s), 2.65 (2H, dt, J = 6, 12 Hz), 4.25 (2H, brs), 5.48 (1H, d, J = 3 Hz), 5.93 (1H, tt, J = 3, 42 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 6, 12 Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.20 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 8.41 (1H, d, J = 6 Hz), 8.87 (1H, d, J = 3 Hz), 9.84 (1H, s).	416	1.08	B

[表1-29]

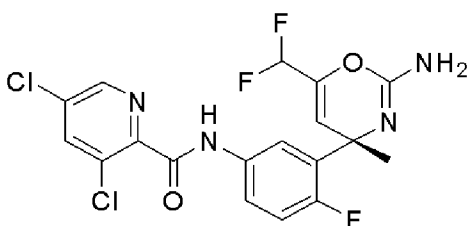
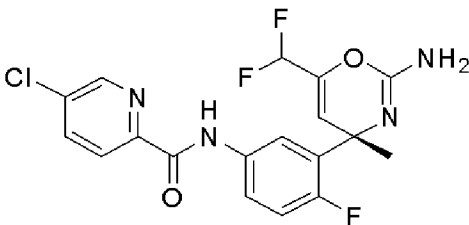
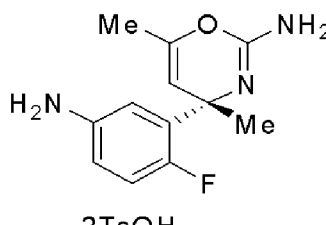
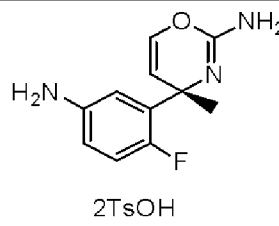
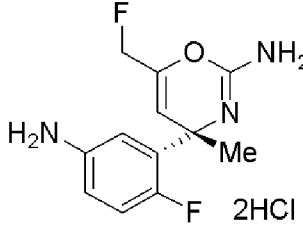
化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-159		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 5.96 (1H, s), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 4.0, 4.0 Hz), 7.95 (1H, m), 8.50 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.64 (1H, s).	470	1.19	B
I-160		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 2.86 (3H, s), 4.27 (2H, brs), 4.31 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.3 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 3.0 Hz), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.1, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.00 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.05 (1H, s).	384	1.01	B
I-161		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 4.26 (2H, brs), 4.31 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.0 Hz), 4.67 (1H, ddd, J = 47.8, 8.7, 1.6 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.4, 2.8 Hz), 6.56 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 2.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 8.01 (1H, ddd, J = 8.9, 4.3, 2.8 Hz), 8.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.86 (1H, s).	379	1.08	B
I-162		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 4.29 (2H, brs), 4.31 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.4, 8.5, 1.3 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.77 (1H, s).	413	1.18	B
I-163		¹ H NMR (CDCl ₃) d: 4.30 (2H, brs), 4.32 (1H, dd, J = 47.7, 8.5 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.5, 1.5 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 6.09 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.5, 2.8 Hz), 7.98 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.08 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.52 (1H, s).	394	1.03	B

[0127] [表1-30]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-164		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 10.08 (1.0H, s), 8.69 (1.0H, d, J = 1.3 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.94 (1.0H, d, J = 1.3 Hz), 7.82 (1.0H, d, J = 2.6 Hz), 7.36 (1.0H, d, J = 8.7 Hz), 5.56 (1.0H, d, J = 1.0 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 167.3, 47.5, 8.7 Hz), 4.41 (2.0H, br s), 2.85 (3.0H, s), 1.87 (3.0H, s).	414	1.22	B
I-165		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.89 (1.0H, s), 8.56 (1.0H, d, J = 2.1 Hz), 8.24 (1.0H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.90-7.87 (2.0H, m), 7.37 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 0.9 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 182.2, 47.5, 8.7 Hz), 4.33 (1.6H, br s), 1.87 (3.0H, s).	409	1.33	B
I-166		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 9.55 (1.0H, s), 9.07 (1.0H, d, J = 1.1 Hz), 8.28 (1.0H, d, J = 1.1 Hz), 7.97 (1.0H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.87 (1.0H, d, J = 2.6 Hz), 7.37 (1.0H, d, J = 8.6 Hz), 6.15 (2.0H, ddd, J = 51.1, 4.9, 1.9 Hz), 5.55 (1.0H, d, J = 0.9 Hz), 4.70 (2.0H, ddd, J = 175.5, 47.5, 8.7 Hz), 4.37 (2.0H, br s), 1.86 (3.0H, s).	424	1.17	B
I-167		¹ H NMR (CDCl ₃) δ: 4.28 (2H, brs), 4.31 (1H, ddd, J = 47.7, 8.6, 1.0 Hz), 4.66 (1H, ddd, J = 47.7, 8.6, 1.5 Hz), 5.55 (1H, dd, J = 6.3, 2.8 Hz), 5.96 (1H, m), 6.09 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.56 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J = 6.7, 2.9 Hz), 7.88 (1H, ddd, J = 8.8, 4.3, 2.9 Hz), 9.56 (1H, s).	409	1.13	B
I-168		¹ H-NMR δ: 0.78 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.67 (3H, s), 3.48 (1H, m), 5.96 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.91 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.97 (1H, s).	442	1.31	B

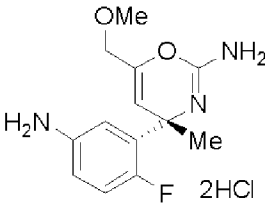
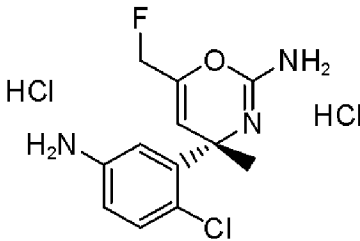
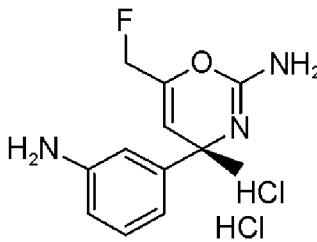
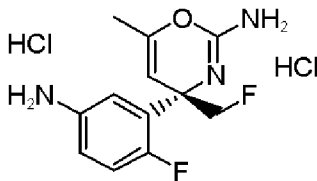
[0128]

[表1-31]

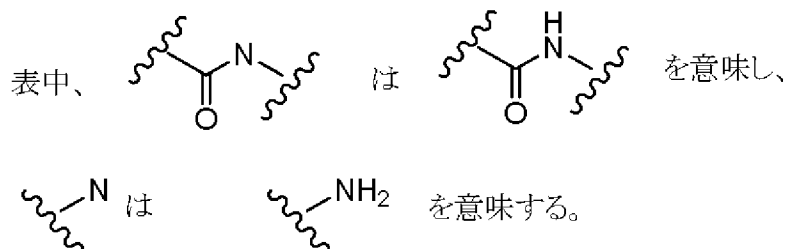
化合物 番号	構造式	NMR (溶媒: シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
I-169		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 12, 8.0 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.92 (1H, m), 8.45 (1H, s), 9.74 (1H, s).	445	1.26	B
I-170		¹ H-NMR 1.67 (3H, s), 5.95 (1H, m), 5.96 (1H, t, J = 56 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.73 (1H, m), 7.88 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.55 (1H, d, J = 4.0 Hz), 9.83 (1H, s).	411	1.3	B
II-1	 2TsOH	¹ H-NMR (CD ₃ OD) δ: 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, d, J = 1.1 Hz), 2.36 (6H, s), 5.44 (1H, t, J = 1.0 Hz), 7.22 (4H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 11.4, 8.7 Hz), 7.46 (1H, ddd, J = 8.7, 4.2, 2.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.67 (4H, d, J = 8.2 Hz).	236	0.45	A
II-2	 2TsOH	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.79 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 5.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.99 (d, 1H, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.21 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 8.60 (br, 1H), 9.30 (br, 1H), 10.4 (br, 1H).			
II-3	 2HCl	¹ H-NMR (MeOD) δ: 1.99 (3H, s), 5.02 (2H, d, J = 47.1 Hz), 6.04 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz).	254	0.4	A

[0129]

[表1-32]

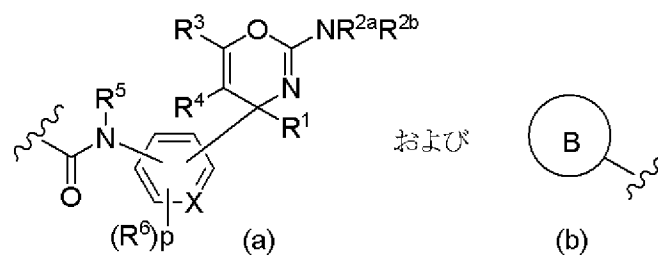
化合物 番号	構造式	NMR (溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/ MS 条件
II-4		$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ : 1.94 (3H, s), 3.38 (3H, s), 4.08 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J = 11.7, 8.6$ Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J = 6.6, 2.5$ Hz).	266	0.52	A
II-5		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.85 (3H, s), 5.03 (2H, d, $J = 47.2$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.67 (1H, br s), 9.42 (1H, br s), 10.74 (1H, s).	270	0.7	B
II-6		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.79 (3H, s), 5.05 (2H, d, $J = 47.2$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.29-7.31 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.88 (1H, br), 9.60 (1H, br), 11.2 (1H, br).	236	0.47	B
II-7		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00 (3H, s), 4.87 (2H, d, $J = 46.6$ Hz), 5.55 (1H, s), 7.28-7.40 (3H, m), 8.84 (1H, br s), 9.66 (1H, br s).	254	0.4	B

[0130] [化34]



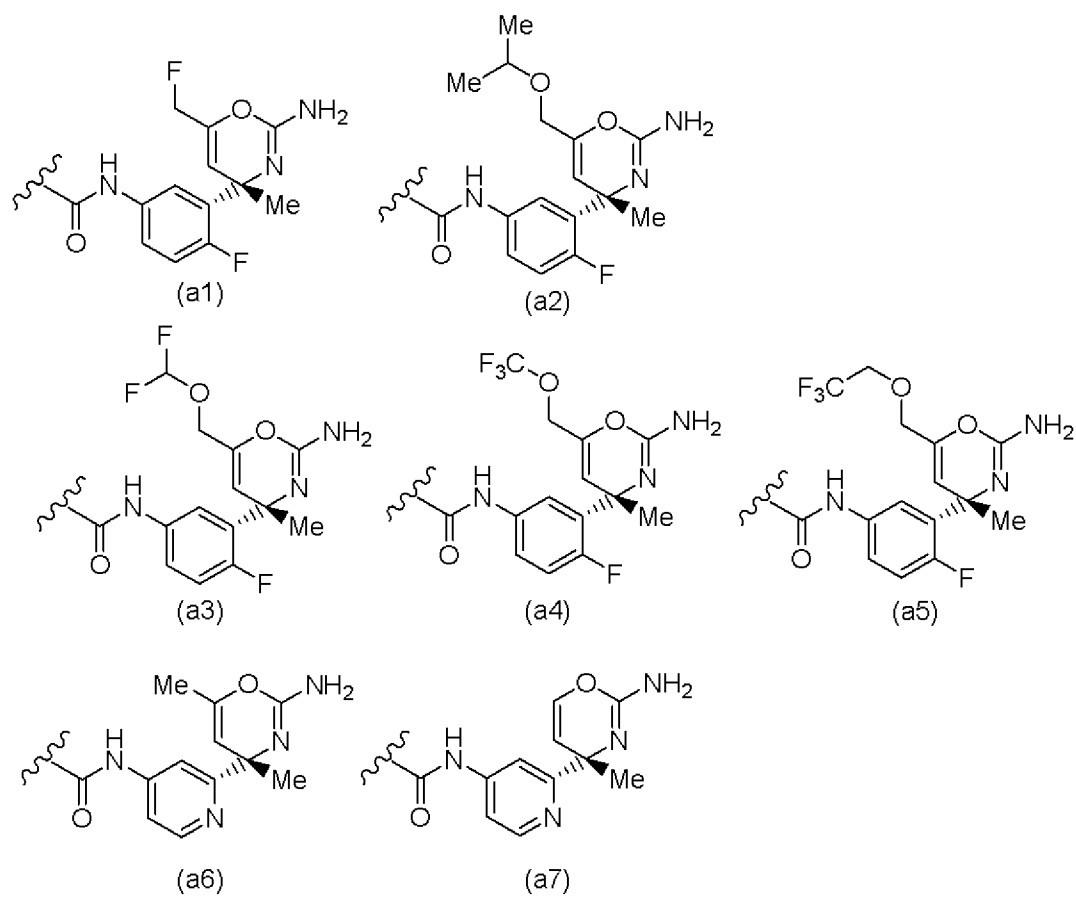
[0131] 以下の化合物も同様に合成できる。

[化35]



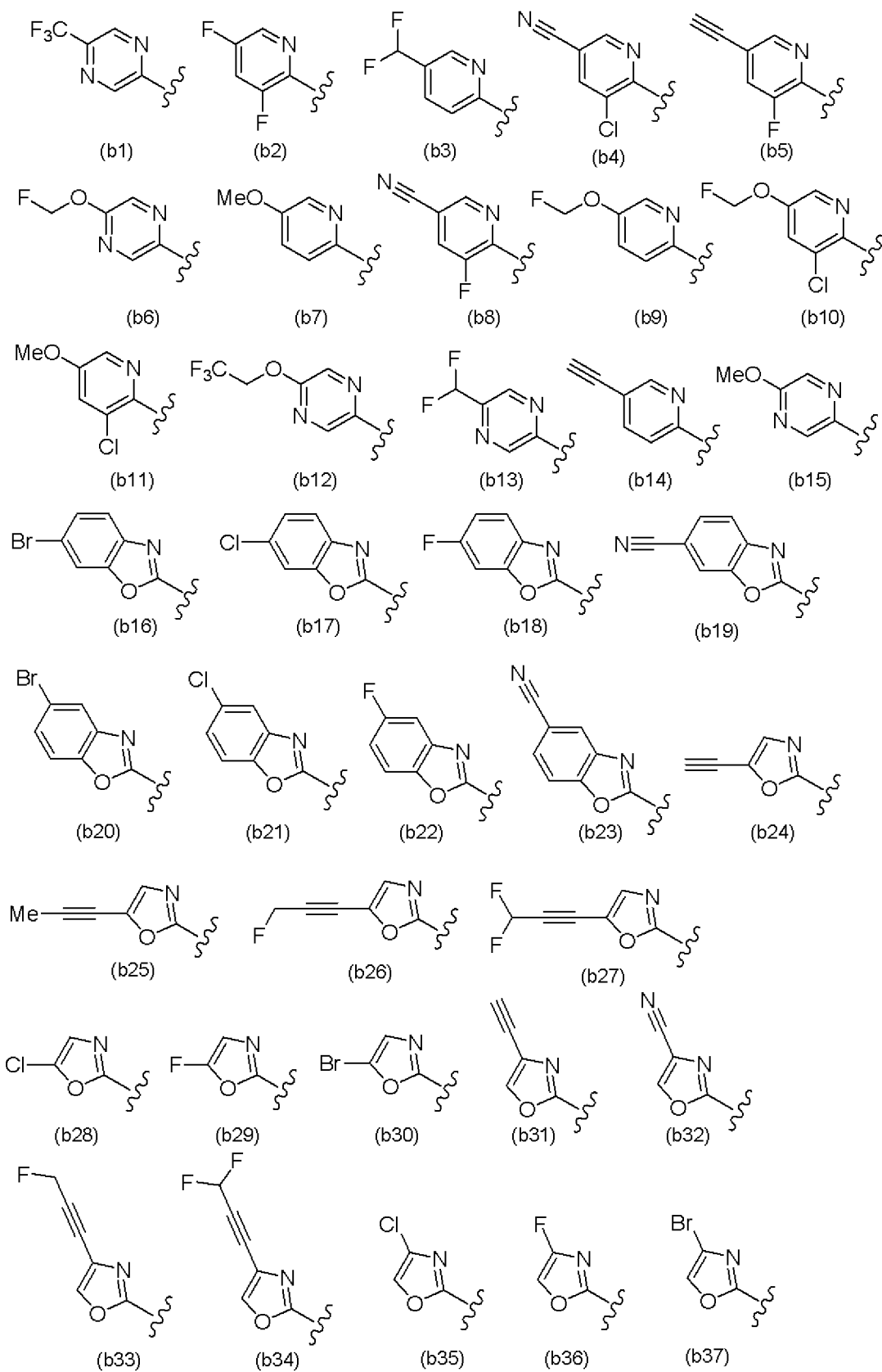
の組み合わせ（a，b）が以下のいずれかである化合物。ただし、a 1～a 7 および b 1～b 105 は以下の基である。

[化36]

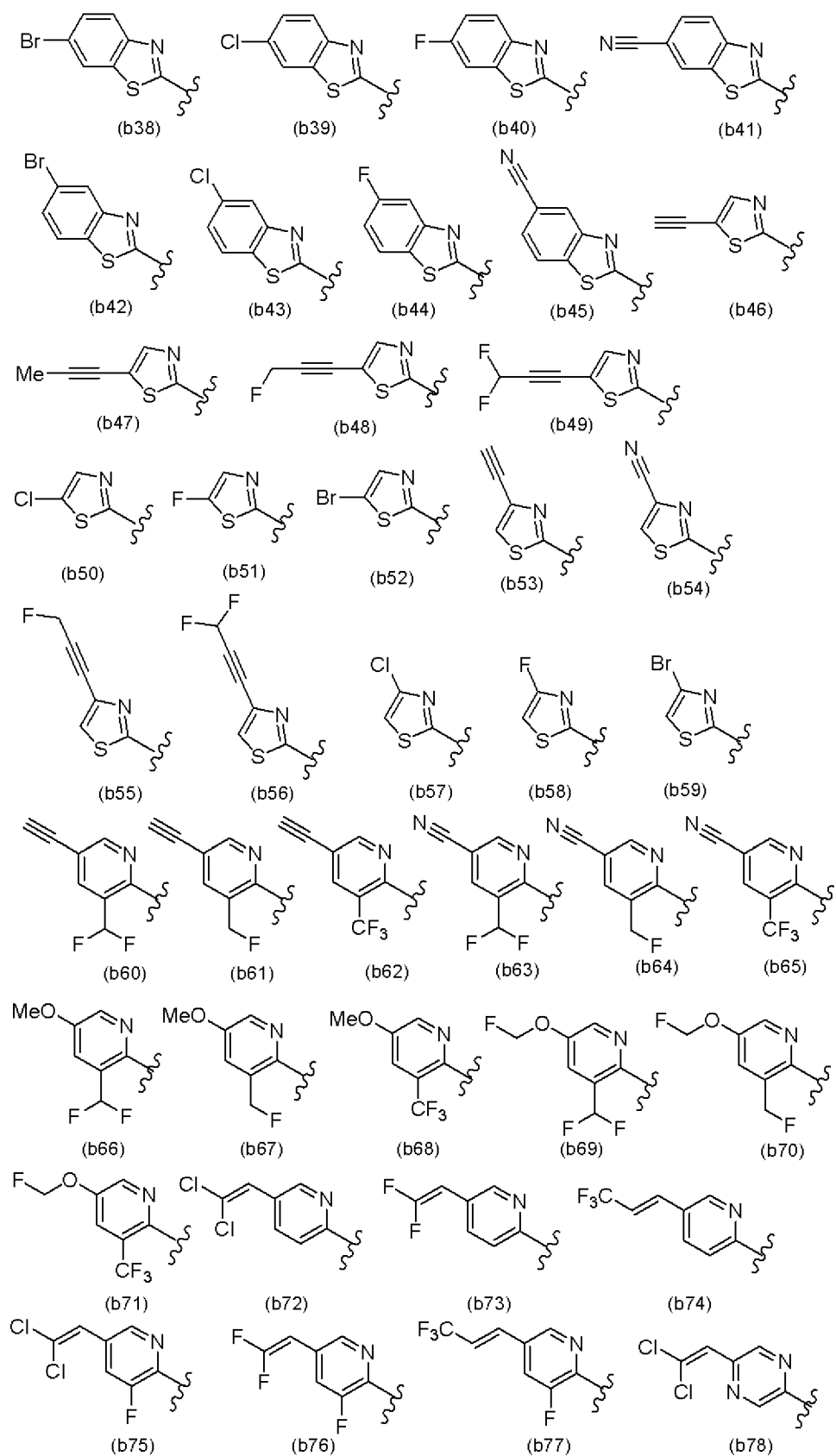


[0132]

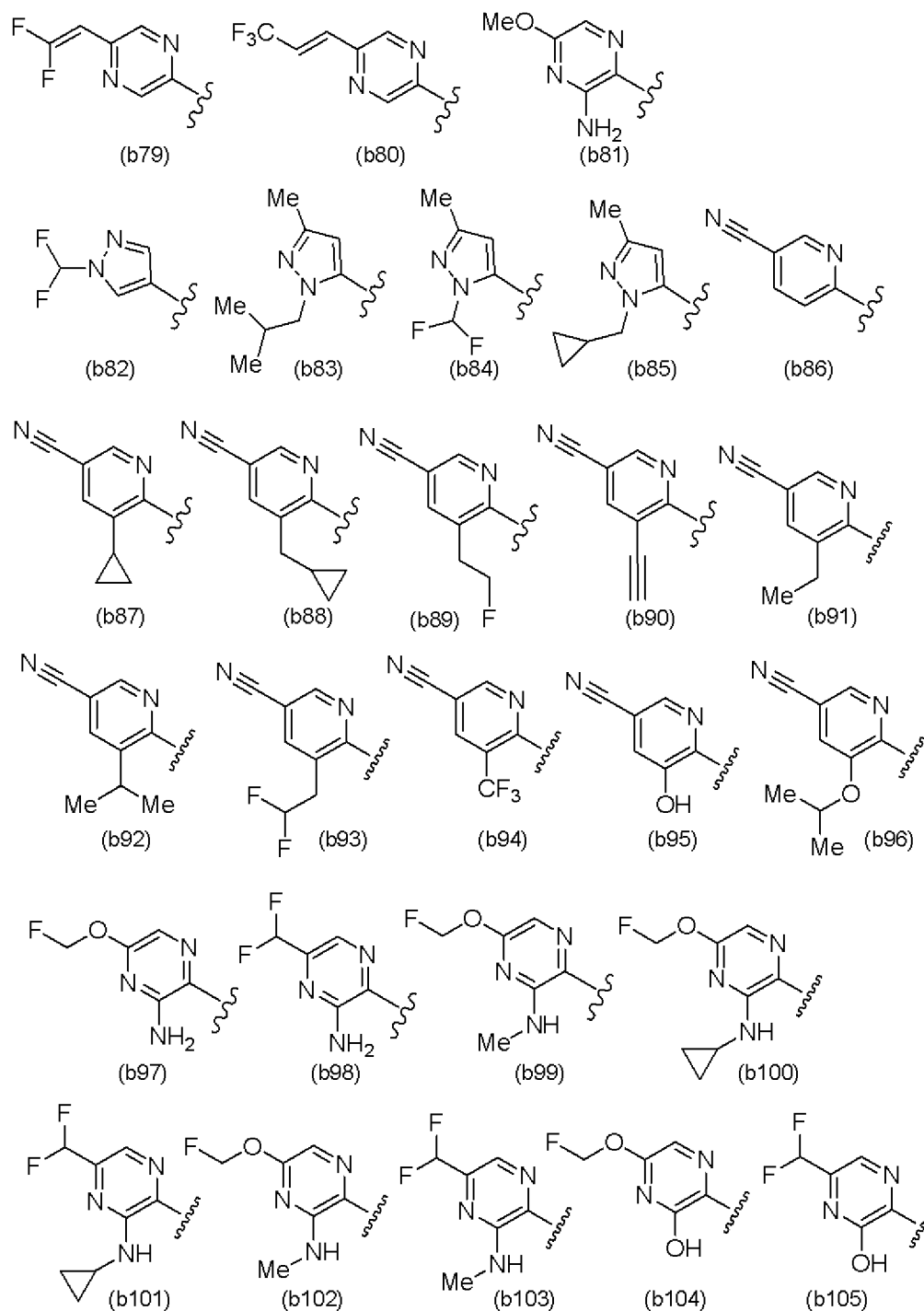
[化37]



[0133] [化38]



[0134] [化39]



[0135] (a, b)=(a1, b1), (a1, b2), (a1, b3), (a1, b4), (a1, b5), (a1, b6), (a1, b7), (a1, b8), (a1, b9), (a1, b10), (a1, b11), (a1, b12), (a1, b13), (a1, b14), (a1, b15), (a1, b16), (a1, b17), (a1, b18), (a1, b19), (a1, b20), (a1, b21), (a1, b22), (a1, b23), (a1, b24), (a1, b25), (a1, b26), (a1, b27), (a1, b28), (a1, b29), (a1, b30), (a1, b31),

(a1, b32), (a1, b33), (a1, b34), (a1, b35), (a1, b36), (a1, b37), (a1, b38), (a1, b39), (a1, b40), (a1, b41), (a1, b42), (a1, b43), (a1, b44), (a1, b45), (a1, b46), (a1, b47), (a1, b48), (a1, b49), (a1, b50), (a1, b51), (a1, b52), (a1, b53), (a1, b54), (a1, b55), (a1, b56), (a1, b57), (a1, b58), (a1, b59), (a1, b60), (a1, b61), (a1, b62), (a1, b63), (a1, b64), (a1, b65), (a1, b66), (a1, b67), (a1, b68), (a1, b69), (a1, b70), (a1, b71), (a1, b72), (a1, b73), (a1, b74), (a1, b75), (a1, b76), (a1, b77), (a1, b78), (a1, b79), (a1, b80), (a1, b81), (a1, b82), (a1, b83), (a1, b84), (a1, b85), (a1, b86), (a1, b87), (a1, b88), (a1, b89), (a1, b90), (a1, b91), (a1, b92), (a1, b93), (a1, b94), (a1, b95), (a1, b96), (a1, b97), (a1, b98), (a1, b99), (a1, b100), (a1, b101), (a1, b102), (a1, b103), (a1, b104), (a1, b105), (a2, b1), (a2, b2), (a2, b3), (a2, b4), (a2, b5), (a2, b6), (a2, b7), (a2, b8), (a2, b9), (a2, b10), (a2, b11), (a2, b12), (a2, b13), (a2, b14), (a2, b15), (a2, b16), (a2, b17), (a2, b18), (a2, b19), (a2, b20), (a2, b21), (a2, b22), (a2, b23), (a2, b24), (a2, b25), (a2, b26), (a2, b27), (a2, b28), (a2, b29), (a2, b30), (a2, b31), (a2, b32), (a2, b33), (a2, b34), (a2, b35), (a2, b36), (a2, b37), (a2, b38), (a2, b39), (a2, b40), (a2, b41), (a2, b42), (a2, b43), (a2, b44), (a2, b45), (a2, b46), (a2, b47), (a2, b48), (a2, b49), (a2, b50), (a2, b51), (a2, b52), (a2, b53), (a2, b54), (a2, b55), (a2, b56), (a2, b57), (a2, b58), (a2, b59), (a2, b60), (a2, b61), (a2, b62), (a2, b63), (a2, b64), (a2, b65), (a2, b66), (a2, b67), (a2, b68), (a2, b69), (a2, b70), (a2, b71), (a2, b72), (a2, b73), (a2, b74), (a2, b75), (a2, b76), (a2, b77), (a2, b78), (a2, b79), (a2, b80), (a2, b81), (a2, b82), (a2, b83), (a2, b84), (a2, b85), (a2, b86), (a2, b87), (a2, b88), (a2, b89), (a2, b90), (a2, b91), (a2, b92), (a2, b93), (a2, b94), (a2, b95), (a2, b96), (a2, b97), (a2, b98), (a2, b99), (a2, b100), (a2, b101), (a2, b102), (a2, b103), (a2, b104), (a2, b105), (a3, b1), (a3, b2), (a3, b3), (a3, b4), (a3, b5), (a3, b6), (a3, b7), (a3, b8), (a3, b9), (a3, b10), (a3, b11), (a3, b12), (a3, b13), (a3, b14), (a3, b15), (a3, b16), (a3, b17), (a3, b18), (a3, b19), (a3, b20), (a3, b21), (a3, b22), (a3, b23), (a3, b24), (a3, b25), (a3, b26), (a3, b27), (a3, b28), (a3, b29), (a3, b30), (a3, b31), (a3, b32), (a3, b33), (a3, b34), (a3, b35), (a3, b36), (a3

(a3,b37), (a3,b38), (a3,b39), (a3,b40), (a3,b41), (a3,b42), (a3,b43), (a3,b44),
(a3,b45), (a3,b46), (a3,b47), (a3,b48), (a3,b49), (a3,b50), (a3,b51), (a3,b5
2), (a3,b53), (a3,b54), (a3,b55), (a3,b56), (a3,b57), (a3,b58), (a3,b59), (a3
,b60), (a3,b61), (a3,b62), (a3,b63), (a3,b64), (a3,b65), (a3,b66), (a3,b67),
(a3,b68), (a3,b69), (a3,b70), (a3,b71), (a3,b72), (a3,b73), (a3,b74), (a3,b7
5), (a3,b76), (a3,b77), (a3,b78), (a3,b79), (a3,b80), (a3,b81), (a3,b82), (a3
,b83), (a3,b84), (a3,b85), (a3,b86), (a3,b87), (a3,b88), (a3,b89), (a3,b90),
(a3,b91), (a3,b92), (a3,b93), (a3,b94), (a3,b95), (a3,b96), (a3,b97), (a3,b9
8), (a3,b99), (a3,b100), (a3,b101), (a3,b102), (a3,b103), (a3,b104), (a3,b10
5), (a4,b1), (a4,b2), (a4,b3), (a4,b4), (a4,b5), (a4,b6), (a4,b7), (a4,b8), (a
4,b9), (a4,b10), (a4,b11), (a4,b12), (a4,b13), (a4,b14), (a4,b15), (a4,b16),
(a4,b17), (a4,b18), (a4,b19), (a4,b20), (a4,b21), (a4,b22), (a4,b23), (a4,b2
4), (a4,b25), (a4,b26), (a4,b27), (a4,b28), (a4,b29), (a4,b30), (a4,b31), (a4
,b32), (a4,b33), (a4,b34), (a4,b35), (a4,b36), (a4,b37), (a4,b38), (a4,b39),
(a4,b40), (a4,b41), (a4,b42), (a4,b43), (a4,b44), (a4,b45), (a4,b46), (a4,b4
7), (a4,b48), (a4,b49), (a4,b50), (a4,b51), (a4,b52), (a4,b53), (a4,b54), (a4
,b55), (a4,b56), (a4,b57), (a4,b58), (a4,b59), (a4,b60), (a4,b61), (a4,b62),
(a4,b63), (a4,b64), (a4,b65), (a4,b66), (a4,b67), (a4,b68), (a4,b69), (a4,b7
0), (a4,b71), (a4,b72), (a4,b73), (a4,b74), (a4,b75), (a4,b76), (a4,b77), (a4
,b78), (a4,b79), (a4,b80), (a4,b81), (a4,b82), (a4,b83), (a4,b84), (a4,b85),
(a4,b86), (a4,b87), (a4,b88), (a4,b89), (a4,b90), (a4,b91), (a4,b92), (a4,b9
3), (a4,b94), (a4,b95), (a4,b96), (a4,b97), (a4,b98), (a4,b99), (a4,b100), (a
4,b101), (a4,b102), (a4,b103), (a4,b104), (a4,b105), (a5,b1), (a5,b2), (a5,b
3), (a5,b4), (a5,b5), (a5,b6), (a5,b7), (a5,b8), (a5,b9), (a5,b10), (a5,b11),
(a5,b12), (a5,b13), (a5,b14), (a5,b15), (a5,b16), (a5,b17), (a5,b18), (a5,b1
9), (a5,b20), (a5,b21), (a5,b22), (a5,b23), (a5,b24), (a5,b25), (a5,b26), (a5
,b27), (a5,b28), (a5,b29), (a5,b30), (a5,b31), (a5,b32), (a5,b33), (a5,b34),
(a5,b35), (a5,b36), (a5,b37), (a5,b38), (a5,b39), (a5,b40), (a5,b41), (a5,b4

2), (a5, b43), (a5, b44), (a5, b45), (a5, b46), (a5, b47), (a5, b48), (a5, b49), (a5, b50), (a5, b51), (a5, b52), (a5, b53), (a5, b54), (a5, b55), (a5, b56), (a5, b57), (a5, b58), (a5, b59), (a5, b60), (a5, b61), (a5, b62), (a5, b63), (a5, b64), (a5, b65), (a5, b66), (a5, b67), (a5, b68), (a5, b69), (a5, b70), (a5, b71), (a5, b72), (a5, b73), (a5, b74), (a5, b75), (a5, b76), (a5, b77), (a5, b78), (a5, b79), (a5, b80), (a5, b81), (a5, b82), (a5, b83), (a5, b84), (a5, b85), (a5, b86), (a5, b87), (a5, b88), (a5, b89), (a5, b90), (a5, b91), (a5, b92), (a5, b93), (a5, b94), (a5, b95), (a5, b96), (a5, b97), (a5, b98), (a5, b99), (a5, b100), (a5, b101), (a5, b102), (a5, b103), (a5, b104), (a5, b105), (a6, b1), (a6, b2), (a6, b3), (a6, b4), (a6, b5), (a6, b6), (a6, b7), (a6, b8), (a6, b9), (a6, b10), (a6, b11), (a6, b12), (a6, b13), (a6, b14), (a6, b15), (a6, b16), (a6, b17), (a6, b18), (a6, b19), (a6, b20), (a6, b21), (a6, b22), (a6, b23), (a6, b24), (a6, b25), (a6, b26), (a6, b27), (a6, b28), (a6, b29), (a6, b30), (a6, b31), (a6, b32), (a6, b33), (a6, b34), (a6, b35), (a6, b36), (a6, b37), (a6, b38), (a6, b39), (a6, b40), (a6, b41), (a6, b42), (a6, b43), (a6, b44), (a6, b45), (a6, b46), (a6, b47), (a6, b48), (a6, b49), (a6, b50), (a6, b51), (a6, b52), (a6, b53), (a6, b54), (a6, b55), (a6, b56), (a6, b57), (a6, b58), (a6, b59), (a6, b60), (a6, b61), (a6, b62), (a6, b63), (a6, b64), (a6, b65), (a6, b66), (a6, b67), (a6, b68), (a6, b69), (a6, b70), (a6, b71), (a6, b72), (a6, b73), (a6, b74), (a6, b75), (a6, b76), (a6, b77), (a6, b78), (a6, b79), (a6, b80), (a6, b81), (a6, b82), (a6, b83), (a6, b84), (a6, b85), (a6, b86), (a6, b87), (a6, b88), (a6, b89), (a6, b90), (a6, b91), (a6, b92), (a6, b93), (a6, b94), (a6, b95), (a6, b96), (a6, b97), (a6, b98), (a6, b99), (a6, b100), (a6, b101), (a6, b102), (a6, b103), (a6, b104), (a6, b105), (a7, b1), (a7, b2), (a7, b3), (a7, b4), (a7, b5), (a7, b6), (a7, b7), (a7, b8), (a7, b9), (a7, b10), (a7, b11), (a7, b12), (a7, b13), (a7, b14), (a7, b15), (a7, b16), (a7, b17), (a7, b18), (a7, b19), (a7, b20), (a7, b21), (a7, b22), (a7, b23), (a7, b24), (a7, b25), (a7, b26), (a7, b27), (a7, b28), (a7, b29), (a7, b30), (a7, b31), (a7, b32), (a7, b33), (a7, b34), (a7, b35), (a7, b36), (a7, b37), (a7, b38), (a7, b39), (a7, b40), (a7, b41), (a7, b42), (a7, b43), (a7, b44), (a7, b45), (a7, b46), (a7, b47),

(a7, b48), (a7, b49), (a7, b50), (a7, b51), (a7, b52), (a7, b53), (a7, b54), (a7, b55), (a7, b56), (a7, b57), (a7, b58), (a7, b59), (a7, b60), (a7, b61), (a7, b62), (a7, b63), (a7, b64), (a7, b65), (a7, b66), (a7, b67), (a7, b68), (a7, b69), (a7, b70), (a7, b71), (a7, b72), (a7, b73), (a7, b74), (a7, b75), (a7, b76), (a7, b77), (a7, b78), (a7, b79), (a7, b80), (a7, b81), (a7, b82), (a7, b83), (a7, b84), (a7, b85), (a7, b86), (a7, b87), (a7, b88), (a7, b89), (a7, b90), (a7, b91), (a7, b92), (a7, b93), (a7, b94), (a7, b95), (a7, b96), (a7, b97), (a7, b98), (a7, b99), (a7, b100), (a7, b101), (a7, b102), (a7, b103), (a7, b104), (a7, b105)。

[0136] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

(試験例 1 : BACE 1 阻害作用の測定)

96穴ハーフエリアプレート（黒色プレート；コースター社製）の各ウェルに48.5 μ lの基質ペプチド（ビオチン-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu : X= ϵ -アミノ-n-カプロン酸、Eu=ユーロピウムクリプテート）溶液を入れ、0.5 μ lの本発明化合物((DMSO : ジメチルスルホキシド溶液)および1 μ lの組み替えヒトBACE1(R&D systems社製)をそれぞれ添加した後30℃にて3.5時間反応させた。基質ペプチドはビオチン-XSEVNLDAEFRHDSGC（ペプチド研究所製）にクリプテートTBPCOOH mono SMP (CIS bio international社製)を反応させることにより合成した。基質ペプチドの最終濃度は18nmol/L、組み替えヒトBACE1の最終濃度は7.4nmol/Lとし、反応バッファーには酢酸ナトリウム緩衝液（50mmol/L 酢酸ナトリウムpH5.0、0.008% Triton X-100）を用いた。反応終了後、リン酸緩衝液(150mmol/L K_2HPO_4 - KH_2PO_4 pH7.0、0.008 % Triton X-100、0.8mol/L KF)に溶解した8.0 μ g/mlのストレプトアビジン-XL665(CIS bio international社製)を各ウェルに50 μ lずつ添加し、30℃にて45分間静置した。その後、蛍光強度（励起波長320nm、測定波長620nmおよび665nm）をフラック1420マルチラベルカウンター（Perkin Elmer life sciences社製）を用いて測定した。酵素活性は各測定波長のカウント率（10000xカウント665/カウント620）から求め、酵素活性を50%阻害する用量(IC₅₀)を算出した。

化合物 1 - 2 : IC₅₀値 0.0053 μ mol/L

化合物 I-4 : IC_{50} 値 $0.0106 \mu\text{mol/L}$

化合物 I-8 : IC_{50} 値 $0.0103 \mu\text{mol/L}$

化合物 I-11 : IC_{50} 値 $0.064 \mu\text{mol/L}$

化合物 I-1、3、5、9~10、12~19、21~24、27~43、45、46、48~52、54~68、70~80、83~101、103、106~109、113、116、128、130~136、142、143、144 および 146~170 も IC_{50} 値が $1 \mu\text{mol/L}$ 以下であった。

[0137] (試験例 2 : 細胞における β アミロイド ($A\beta$) 産生抑制作用の測定)

ヒト野生型 β APP を過剰発現させた神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞 (SH/APPwt) を 8×10^5 セル/mL に調整し、1 ウェルあたり $150 \mu\text{l}$ ずつ 96 ウェル培養プレート (Falcon 社製) に蒔き、 37°C 、5% 炭酸ガスインキュベータ内で 2 時間培養する。その後、本発明化合物 (DMSO : ジメチルスルホキシド溶液) を $2 \mu\text{l}/50 \mu\text{l}$ 培地となるようにあらかじめ添加・懸濁した溶液を細胞液に添加する。すなわち、最終 DMSO 濃度が 1%、細胞培養液は $200 \mu\text{l}$ となる。被検化合物添加から 24 時間インキュベートした後、培養上清を $100 \mu\text{l}$ ずつ回収し、その中に含まれる $A\beta$ 量を測定する。

$A\beta$ 量の測定方法は、384 ウェルハーフエリアプレート (黒色プレート ; コーンスター社製) に、均一系時間分解蛍光 (HTRF) 測定試薬 (Amyloid β 1-40 ペプチド ; CIS bio international 社) を $10 \mu\text{l}$ と、培養上清 $10 \mu\text{l}$ を入れて混ぜ合わせ、遮光して 4°C 一晩静置する。その後、蛍光強度 (励起波長 337nm 、測定波長 620nm および 665nm) を蛍光マイクロプレートリーダー (Artemis K-101 ; 古野電気社) を用いて測定する。 $A\beta$ 量は各測定波長のカウント率 ($10000 \times \text{カウント } 665 / \text{カウント } 620$) から求め、 $A\beta$ 産生を 50% 阻害する用量 (IC_{50}) を少なくとも異なる 6 用量から算出する。

以下の化合物は IC_{50} 値が $1 \mu\text{mol/L}$ 以下であった。

I-6、7、26、44、81、82、125 および 129。

[0138] (試験例 3 : ラット脳内 β アミロイド減少作用)

本発明化合物を 0.5% メチルセルロースに懸濁させ、最終濃度 $2 \text{mg}/$

mLとなるように調製し、雄性Crl:SDラット（7～9週齢）に対し、 10 mg/kg となるように経口投与する。基剤対照群は0.5%メチルセルロースのみを投与し、各群3～8匹で投与試験を実施する。投与3時間後に脳を摘出し、大脳半球を単離し、重量を測定した後、速やかに液体窒素中にて凍結させ、抽出日まで -80°C にて保存する。凍結した大脳半球を氷冷下テフロン（登録商標）製ホモゲナイザーに移し、重量の4倍容量の抽出バッファー（1%CHAPS（ $\{3-[(3\text{-クロロアミドプロピル})ジメチルアンモニオ]-1\text{-プロパンスルホネート}\}$ ）、 $20\text{ mmol/L Tris-HCl}$ （ $\text{pH } 8.0$ ）、 150 mmol/L NaCl 、Complete（Roche社製）プロテアーゼ阻害剤含有）を加え、上下動を繰り返し2分間ホモゲナイズし可溶化する。懸濁液を遠心用のチューブに移し、3時間以上氷上にて放置し、その後、 $100,000\times g$ 、 4°C 、20分遠心する。遠心後、上清を β アミロイド40測定用のELISAプレート（和光純薬工業製：製品番号294-62501）に移す。ELISA測定は添付の説明書に従い行う。減少作用は各試験の基剤対照群の脳内 β アミロイド40に対する割合として算出する。

[0139] （試験例4：CYP3A4 蛍光MBI試験）

CYP3A4 蛍光MBI試験は、代謝反応による本発明化合物のCYP3A4阻害の増強を調べる試験である。CYP3A4酵素（大腸菌発現酵素）により7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリリン（7-BFC）が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリリン（7-HFC）が生じる。7-HFC生成反応を指標としてCYP3A4阻害を評価する。

[0140] 反応条件は以下のとおり：基質、 $5.6\text{ }\mu\text{mol/L}$ 7-BFC；プレ反応時間、0または30分；反応時間、15分；反応温度、 25°C （室温）；CYP3A4含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時 62.5 pmol/mL 、反応時 6.25 pmol/mL （10倍希釈時）；本発明化合物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ （6点）。

[0141] 96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液(pH7.4)中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し(プレ反応無)、所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5mol/L Tris(トリスヒドロキシアミノメタン)=4/1(V/V)を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し(プレ反応有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5mol/L Tris(トリスヒドロキシアミノメタン)=4/1(V/V)を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定した($E_x=420\text{ nm}$ 、 $E_m=535\text{ nm}$)。

[0142] 本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、本発明化合物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50} を算出した。 IC_{50} 値の差が $5\text{ }\mu\text{M}$ 以上の場合を(+)とし、 $3\text{ }\mu\text{M}$ 以下の場合を(-)とした。

化合物I-1: (-)

[0143] (試験例5: CYP阻害試験)

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化(CYP1A2)、トルブタミドのメチルー水酸化(CYP2C9)、メフェニトインの4'-水酸化(CYP2C19)、デキストロメトルフアンのO脱メチル化(CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化(CYP3A4)を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価した。

[0144] 反応条件は以下のとおり：基質、 $0.5 \mu\text{mol/L}$ エトキシレゾルフィン (CYP1A2)、 $100 \mu\text{mol/L}$ トルブタミド (CYP2C9)、 $50 \mu\text{mol/L}$ S-メフェニトイン (CYP2C19)、 $5 \mu\text{mol/L}$ デキストロメトルファン (CYP2D6)、 $1 \mu\text{mol/L}$ テルフェナジン (CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、 37°C ；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム 0.2 mg タンパク質/mL ；本発明化合物濃度、1、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ (4点)。

[0145] 96穴プレートに反応溶液として、 50 mmol/L HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成に加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始した。 37°C 、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液を添加することで反応を停止した。 3000 rpm 、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン (CYP1A2代謝物) を蛍光プレートリーダーで、ヒドロキシトルブタミド (CYP2C9代謝物)、4'-ヒドロキシメフェニトイン (CYP2C19代謝物)、デキストロメトルファン (CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール代謝物 (CYP3A4代謝物) をLC/MS/MSで定量した。

[0146] 本発明化合物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール (100%) とし、本発明化合物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50} を算出した。

化合物1-9：5種 $> 20 \mu\text{M}$

[0147] (試験例6：Fluctuation Ames Test)

本発明化合物の変異原性を評価する。

凍結保存しているネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株) $20 \mu\text{L}$ を 10 mL 液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No. 2) に接種し 37°C にて10時間、振盪前培養する。TA98株は 9 mL の菌液を

遠心 ($2000 \times g$ 、10分間) して培養液を除去する。9 mLのMicro F緩衝液 (K_2HPO_4 : 3.5 g/L、 KH_2PO_4 : 1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L) に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地 (ビオチン: $8 \mu g/mL$ 、ヒスチジン: $0.2 \mu g/mL$ 、グルコース: $8 mg/mL$ を含むMicro F緩衝液) に添加し、TA100株は3.16 mL菌液に対しExposure培地120 mLに添加し試験菌液を調製する。本発明化合物DMSO溶液 (最高用量 $50 mg/mL$ から2~3倍公比で数段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては $50 \mu g/mL$ の4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては $0.25 \mu g/mL$ の2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド DMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して $40 \mu g/mL$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては $20 \mu g/mL$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ $12 \mu L$ と試験菌液 $588 \mu L$ (代謝活性化条件では試験菌液 $498 \mu L$ とS9mix $90 \mu L$ の混合液) を混和し、 $37^\circ C$ にて90分間、振盪培養する。本発明化合物を暴露した菌液 $460 \mu L$ を、Indicator培地 (ビオチン: $8 \mu g/mL$ 、ヒスチジン: $0.2 \mu g/mL$ 、グルコース: $8 mg/mL$ 、ブROMクレゾールパープル: $37.5 \mu g/mL$ を含むMicro F緩衝液) $2300 \mu L$ に混和し $50 \mu L$ ずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、 $37^\circ C$ にて3日間、静置培養する。アミノ酸 (ヒスチジン) 合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。変異原性が陰性のものを(-)、陽性のものを(+)として示す。

[0148] (試験例7-1: 溶解性試験)

本発明化合物の $10 mM$ DMSO溶液の2倍希釈系列 (12 poin

t s) を媒体 (J P - I、J P - I I) に添加 (2%) し、4 時間後の濁度から、溶解性を 3 段階評価 (H i g h ; $> 40 \mu\text{M}$, M e d i u m ; $3 \sim 40 \mu\text{M}$, L o w ; $< 3 \mu\text{M}$) した。

化合物 I - 5 : H i g h (J P - I I)

(試験例 7 - 2 : 溶解性試験)

本発明化合物の溶解度は、1% DMSO 添加条件下で決定する。DMSO にて 10 mmol/L 化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液 $6 \mu\text{L}$ を pH 6.8 人工腸液 (0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mL に 0.2 mol/L NaOH 試液 118 mL 、水を加えて 1000 mL とする) $594 \mu\text{L}$ に添加する。25℃で 16 時間静置させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール/水 = 1/1 (V/V) にて 2 倍希釈し、絶対検量線法により HPLC または LC/MS/MS を用いて濾液中濃度を測定する。

[0149] (試験例 8 : 代謝安定性試験)

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価した。

[0150] ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質/ mL を含む 0.2 mL の緩衝液 (50 mmol/L Tris-HCl pH 7.4、 150 mmol/L 塩化カリウム、 10 mmol/L 塩化マグネシウム) 中で、 1 mmol/L NADPH 存在下で 37℃、0 分あるいは 30 分間反応させた (酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル = 1/1 (v/v) 溶液の $100 \mu\text{L}$ に反応液 $50 \mu\text{L}$ を添加、混合し、 3000 rpm で 15 分間遠心した。その遠心上清中の本発明化合物を LC/MS/MS にて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を 0 分反応時の化合物量を 100% として計算した。

化合物 I - 8 : 99%

[0151] (試験例 9 : hERG 試験)

本発明化合物の心電図QT間隔延長のリスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K⁺電流 (I_{Kr}) への本発明化合物の作用を検討する。

[0152] 全自動パッチクランプシステム (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を -80 mV の膜電位に保持した後、 $+40\text{ mV}$ の脱分極刺激を2秒間、さらに -50 mV の再分極刺激を2秒間与えた際に誘発される I_{Kr} を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液 (NaCl : 135 mmol/L 、KCl : 5.4 mmol/L 、 NaH_2PO_4 : 0.3 mmol/L 、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 1.8 mmol/L 、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: 1 mmol/L 、グルコース : 10 mmol/L 、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸) : 10 mmol/L 、 $\text{pH}=7.4$) を室温条件下で、10分間細胞に適用させる。得られた I_{Kr} から、解析ソフト (DataXpress ver. 1, Molecular Devices Corporation) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群 (0.1%ジメチルスルホキシド溶液) と比較して、本発明化合物の I_{Kr} への影響を評価する。

[0153] (試験例10：粉末溶解度試験)

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器に溶出試験第1液 (塩化ナトリウム 2.0 g を塩酸 7.0 mL 及び水に溶かして 1000 mL とする)、溶出試験第2液 ($\text{pH}6.8$ のリン酸塩緩衝液1容量に水1容量を加える)、 20 mmol/L タウロコール酸ナトリウム (TCA) / 溶出試験第2液 (TCA 1.08 g に溶出試験第2液を加え 100 mL とする) を $200\text{ }\mu\text{L}$

ずつ添加する。試験液添加後に溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加する。密閉し37℃で1時間振とう後に濾過し、各濾液100μLにメタノール100μLを添加して2倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法によりHPLCを用いて本発明化合物を定量する。

[0154] (試験例11：BA試験)

経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物：マウスまたはSDラットを使用した。

(2) 飼育条件：マウスまたはSDラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

(3) 投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与した。以下のように群を設定した（化合物ごとで投与量は変更有）。

経口投与 1～30mg/kg (n=2～3)

静脈内投与 0.5～10mg/kg (n=2～3)

(4) 投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与した。静脈内投与は可溶化して投与した。

(5) 投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与した。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与した。

(6) 評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をLC/MS/MSを用いて測定した。

(7) 統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムWinNonlin（登録商標）を用いて血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCから本発明化合物のバイオアベイラビリティ(BA)を算出した。

化合物1-16：98.3%

[0155] (試験例12：脳移行性試験)

ラットに0.5mg/mL/kgの用量で本発明化合物を静脈内投与し、30分後にイソフルラン麻酔下で下大動脈より全採血により放血死させる。

その後、脳を摘出し、蒸留水で20-25%のホモジネートを調製する。

一方、得られた血液は遠心処理後、血漿にする。その後、脳サンプルにはコントロール血漿を、血漿サンプルにはコントロール脳を1:1で添加し、それぞれのサンプルをLC/MS/MSを用いて測定する。得られた測定時のエリア比（脳/血漿）を脳K_p値とする。

[0156] (試験例13: Ames試験)

サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA1535、TA1537および大腸菌 (*Escherichia coli*) WP2uvrAを試験菌株として用い、プレインキュベーション法による非代謝活性化条件下および代謝活性化条件下においてAmes試験を実施し、本発明化合物の遺伝子突然変異誘発性の有無を調べる。

[0157] (試験例14: P-gp基質試験)

ヒトMDR1発現細胞または親細胞を単層培養したトランスウェルの片側に本発明化合物を添加し、一定時間反応させる。Apical側からBasolateral側方向 (A→B) とBasolateral側からApical側方向 (B→A) の膜透過係数を算出し、MDR1発現細胞と親細胞のEfflux Ratio (ER; B→AとA→Bの膜透過係数の比) 値を算出した後、MDR1発現細胞と親細胞のER値を比較し、本発明化合物がP-gp基質であるか否かを判断する。

[0158] 製剤例

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

製剤例1 錠剤

本発明化合物	15mg
乳糖	15mg
ステアリン酸カルシウム	3mg

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破碎造粒して乾燥し

、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

[0159] 製剤例 2 カプセル剤

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

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

[0160] 製剤例 3 顆粒剤

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

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

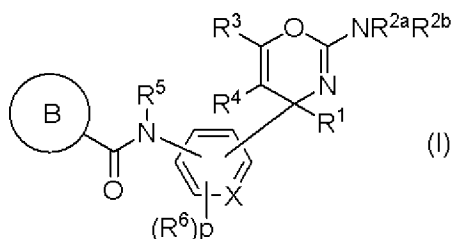
産業上の利用可能性

[0161] 本発明化合物は、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な医薬となり得る。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



(式中、

—X=は—C R⁷=または—N=であり、

環Bは置換若しくは非置換の炭素環または置換若しくは非置換の複素環であり、

R¹は置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアシル、シアノ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換の炭素環式基または置換若しくは非置換の複素環式基であり、

R^{2a}およびR^{2b}は各々独立して水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換若しくは非置換のカルバモイルであり、

R³およびR⁴は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは

くは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換の炭素環式基、置換若しくは非置換の炭素環オキシ、置換若しくは非置換の炭素環チオ、置換若しくは非置換の炭素環アルキル、置換若しくは非置換の炭素環アルコキシ、置換若しくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の炭素環スルフィニル、置換若しくは非置換の炭素環スルホニル、置換若しくは非置換の複素環式基、置換若しくは非置換の複素環オキシ、置換若しくは非置換の複素環チオ、置換若しくは非置換の複素環アルキル、置換若しくは非置換の複素環アルコキシ、置換若しくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換若しくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換若しくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^5 は水素、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニルまたは置換若しくは非置換のアシルであり、

R^6 は各々独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチ

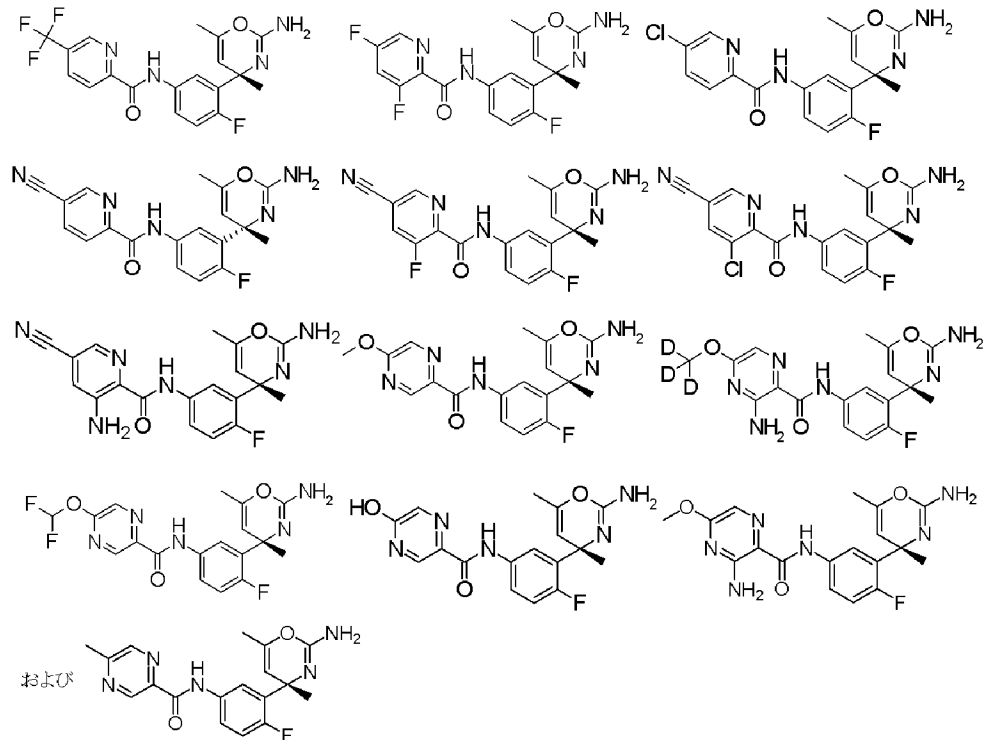
オ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルスルホニルであり、

R^7 は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアシル、置換若しくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換若しくは非置換のアルコキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換若しくは非置換のアミノ、置換若しくは非置換のカルバモイル、置換若しくは非置換のチオカルバモイル、置換若しくは非置換のスルファモイル、置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換若しくは非置換のアルキルスルホニル、置換若しくは非置換のアルケニルスルホニルまたは置換若しくは非置換のアルキニルスルホニルであり、

pは0～3の整数である。

ただし、以下の化合物を除く。

[化2]



(式中、Dは重水素である)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項2] R^3 が水素、ハロゲン、または置換されたアルキルである、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項3] R^3 がハロゲンで置換されたアルキルである、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

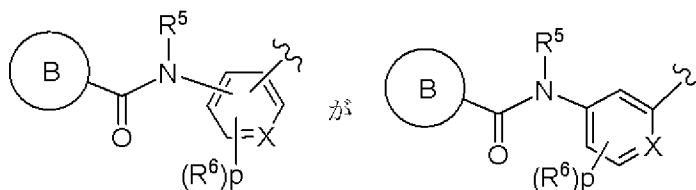
[請求項4] R^3 がメチルであり、 $-X=$ が $-C R^7=$ であり、pが0であり、かつ以下のいずれかの条件を満たす、請求項1記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

- 1) R^7 がクロロである、
- 2) R^7 がフルオロであり、環Bが置換若しくは非置換の炭素環である、または
- 3) R^7 がフルオロであり、環Bが置換複素環であり、環Bの置換基として、少なくとも1個のジハロゲノアルキル、アルケニル、アルキ

ニル、ハロゲノエトキシまたはモノハロゲノメトキシを有する。

[請求項5]

[化3]



である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項6]

R¹がハロゲンで置換された炭素数 1 ～ 3 のアルキルである、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項7]

R¹が炭素数 1 ～ 3 の非置換アルキルである、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項8]

環 B が置換若しくは非置換のピリジン、置換若しくは非置換のピリミジン、置換若しくは非置換のピラジン、置換若しくは非置換のオキサゾール、置換若しくは非置換のチアゾール、置換若しくは非置換のピラゾール、置換若しくは非置換のベンゼン、置換若しくは非置換のベンゾオキサゾールまたは置換若しくは非置換のベンゾチアゾールである、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項9]

環 B が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルコキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルチオ、置換若しくは非置換のアルケニルチオ、置換若しくは非置換のアルキニルチオ、置換若しくは非置換のアミノおよび置換若しくは非置換のシクロアルキルから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項10]

R⁴が水素である、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物またはそ

の製薬上許容される塩。

- [請求項11] R^{2a} および R^{2b} が共に水素である、請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。
- [請求項12] 請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。
- [請求項13] 請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有するBACE1阻害活性を有する医薬組成物。
- [請求項14] 請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、BACE1活性を阻害する方法。
- [請求項15] BACE1活性を阻害するために使用する請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/12(2006.01)i, A61K31/5355(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/12, A61K31/5355, A61P25/00, A61P25/28, A61P43/00

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/151098 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 17 December 2009 (17.12.2009), entire text & US 2011/0190279 A1 & EP 2305672 A1 & AU 2009258496 A & CA 2727859 A & MX 2010013256 A & CN 102119161 A & EA 201071370 A & KR 10-2011-0008100 A & MA 32456 B & CO 6300846 A & IL 209927 D & TW 201000474 A	1-13, 15
A	WO 2011/020806 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.), 24 February 2011 (24.02.2011), entire text & US 2011/0046122 A1 & TW 201111373 A & AR 77935 A	1-13, 15

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 May, 2012 (30.05.12)

Date of mailing of the international search report
12 June, 2012 (12.06.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061031

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2011/071135 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 16 June 2011 (16.06.2011), entire text & TW 201127833 A	1-13,15
P,A	WO 2011/069934 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.), 16 June 2011 (16.06.2011), entire text & US 2011/0144097 A1 & TW 201124408 A	1-13,15
P,A	WO 2011/070029 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.), 16 June 2011 (16.06.2011), entire text & US 2011/0144098 A1 & TW 201125863 A	1-13,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/061031

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 involves "a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy" and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D413/12(2006.01)i, A61K31/5355(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D413/12, A61K31/5355, A61P25/00, A61P25/28, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2009/151098 A1 (塩野義製薬株式会社) 2009. 12. 17, 全文 & US 2011/0190279 A1 & EP 2305672 A1 & AU 2009258496 A & CA 2727859 A & MX 2010013256 A & CN 102119161 A & EA 201071370 A & KR 10-2011-0008100 A & MA 32456 B & CO 6300846 A & IL 209927 D & TW 201000474 A	1-13, 15

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 0 . 0 5 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 2 . 0 6 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

砂原 一公

4 P

4 7 6 3

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2011/020806 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2011. 02. 24, 全文 & US 2011/0046122 A1 & TW 201111373 A & AR 77935 A	1-13, 15
P, X	WO 2011/071135 A1 (塩野義製薬株式会社) 2011. 06. 16, 全文 & TW 201127833 A	1-13, 15
P, A	WO 2011/069934 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2011. 06. 16, 全文 & US 2011/0144097 A1 & TW 201124408 A	1-13, 15
P, A	WO 2011/070029 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2011. 06. 16, 全文 & US 2011/0144098 A1 & TW 201125863 A	1-13, 15

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

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

1. ☒ 請求項 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 14 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであり、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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