

明 細 書

発明の名称： 2-アミノキナゾリノン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、神経過剰興奮抑制作用を有する、2-アミノキナゾリノン誘導体及びその製薬学的に許容される塩、並びにそれらを有効成分として含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 神経の過剰興奮が様々な疾患と関連していることが知られている。例えば、てんかんは、脳神経細胞の過剰興奮に由来する発作性の運動、意識、知覚の異常及び行動異常が反復する慢性疾患である。抗てんかん薬の多くは明確な作用機序が特定されておらず、多彩なメカニズムが複合的に作用して神経の過剰興奮を抑制することで効果を発揮しているものと考えられている。実際に、いくつかの抗てんかん薬は神経細胞における過剰興奮抑制作用を有し、また抑制活性を指標に抗てんかん作用を持つ化合物のスクリーニングが行えることが報告されている（非特許文献1）。

[0003] 筋萎縮性側索硬化症患者においては、神経軸索における興奮性が増大していることが報告されている（非特許文献2、3）。また、患者由来iPS細胞から分化誘導した運動神経細胞が過剰興奮の表現型を示し、Kv7活性化作用を持つ抗てんかん薬であるレチガビンによって過剰興奮を抑制することで、細胞の生存率が向上することも報告されている（非特許文献4）。以上のことから、神経過剰興奮を抑制する薬剤はてんかん及び筋萎縮性側索硬化症の治療剤として期待される。また、アルツハイマー病（非特許文献5）、パーキンソン病（非特許文献6）等に代表される神経変性疾患や自閉症スペクトラム症（非特許文献7）においても神経の過剰興奮が報告されている。従って、神経の過剰興奮を抑制する薬剤はこれらの疾患に対する治療薬となり得る。

[0004] 特許文献1には、Kv7活性化作用を有する2,3-ジアミノキナゾリノ

ン誘導体が記載されているが、後述の式（１）で表される化合物とは化学構造が異なる。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2008／142140号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Pacico, N. et al. PLoS One, 2014, 9(1), e84755.

非特許文献2：Shibuya, K. et al. Experimental Neurology, 2011, 232(2), 149-53.

非特許文献3：Kanai, K. et al. Brain, 2006, 129(Pt4), 953-962.

非特許文献4：Wainger, B. J. et al. Cell Reports, 2014, 7(10), 1-11.

非特許文献5：Palop, J. J. et al. Neuron, 2007, 55, 697-711

非特許文献6：Basso, M. A. et al. The Journal of Neuroscience, 1996, 16, 7318-7330

非特許文献7：Takara, Y. et al. Brain Science, 2017, 7, 129

発明の概要

課題を解決するための手段

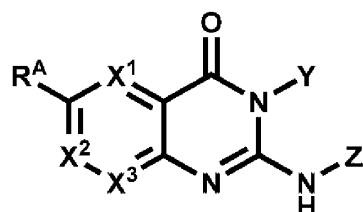
[0007] 本開示は、2-アミノキナゾリノン誘導体及びその製薬学的に許容される塩、並びに該化合物等を有効成分として含有する神経過剰興奮抑制剤、てんかん及び筋萎縮性側索硬化症の治療又は予防に有用である医薬、医薬組成物及びそれらの使用、該化合物を使用する予防又は治療方法を提供する。

[0008] 本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記式（１）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本発明の化合物」と称することもある。）が、強い神経過剰興奮抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成した。本発明によれば、本発明の化合物が提供される。

[0009] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[0010] [項 1] 式 (1) :

[化12]



(1)

[式中、

X^1 は、 CR^1 又は N を表し、

X^2 は、 CR^2 又は N を表し、

X^3 は、 CR^3 又は N を表し、

ここにおいて、(1) X^1 が N の場合、 X^2 は CR^2 であり、かつ X^3 は CR^3

であり、(2) X^2 が N の場合、 X^1 は CR^1 であり、かつ X^3 は CR^3 であり、

(3) X^3 が N の場合、 X^1 は CR^1 であり、かつ X^2 は CR^2 であり、

Y は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール又は置換されていてもよい 6
～ 10 員のヘテロアリールを表し、

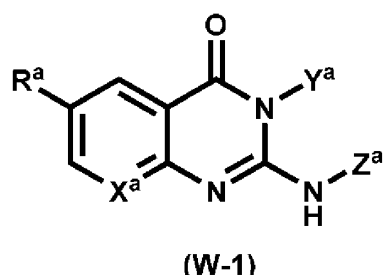
Z は、置換されていてもよい C_{6-10} アリールを表し、

R^A は、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキ
ルスルホニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は置換されていても
よい C_{1-6} アルコキシを表し、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されて
いてもよい C_{1-6} アルキル、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシを表
し、

ただし、式 (W-1) :

[化13]



{式中、

(A-1) R^aがクロロであり、X^aがCHであり、Y^a及びZ^aがともに無置換フェニル又は4-クロロフェニルである；

(A-2) R^aがクロロであり、X^aがCHであり、Y^aが2-ブロモフェニルであり、Z^aが4-クロロフェニルである；

(B-1) R^aがブロモであり、X^aがCHであり、Y^a及びZ^aがともに無置換フェニル又は4-クロロフェニルである；

(B-2) R^aがブロモであり、X^aがCB_rであり、Y^aが2-クロロフェニルであり、Z^aが無置換フェニルである；

(C-1) R^aがヨードであり、X^aがCHであり、Y^aが4-メチルフェニルであり、Z^aが無置換フェニル又は4-メチルフェニルである；

(C-2) R^aがヨードであり、X^aがCHであり、Y^aが2-メチルフェニルであり、Z^aが無置換フェニルである；

(D) R^aがメチルであり、X^aがCHであり、Y^a及びZ^aがともに無置換フェニル又は4-クロロフェニルである；

(E) R^aがシアノであり、X^aがCHであり、Y^a及びZ^aがともに無置換フェニルである；

(F-1) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^aが2位がケトンで置換されているフェニルであり、Z^aが無置換フェニル、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、又は4-メトキシフェニルである；

(F-2) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^aが4-メチルフェニル

ルであり、Z^aが無置換フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3-メトキシフェニル、又は4-メトキシフェニルである；

(F-3) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^aが4-クロロフェニル又は4-メトキシフェニルであり、Z^aが4-メチルスルホニルフェニル又は4-スルファグアニジルフェニルである；

(F-4) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^a及びZ^aがともに無置換フェニル、2-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブromoフェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2, 6-ジイソプロピルフェニル、又はナフチルである；

(F-5) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^aが無置換フェニルであり、Z^aが2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-ブromoフェニル、4-メタンスルホニルフェニル、又は2-ヒドロキシフェニルである；

(F-6) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^aが2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルエステルフェニル、4-クロロフェニル、又は2-ヒドロキシフェニルであり、Z^aが無置換フェニルである；

(F-7) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^aが2-ブromoフェニルであり、Z^aが4-シアノ-2-ヒドロキシフェニルである；

(F-8) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^aが2, 3-ジメチルフェニルであり、Z^aが4-エチルフェニルである；並びに

(F-9) R^aが水素原子であり、X^aがCHであり、Y^aが2-メチルエステルフェニルであり、Z^aが3-メチルフェニルである} で表される化合物を除く] で表される、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0011] [項2] X¹が、CR¹である、

項1に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0012] [項3] X^2 が、 CR^2 である、

項1又は2に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0013] [項4] X^3 が、 CR^3 である、

項1～3のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] [項5] R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい）である、

項1～4のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0015] [項6] R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素、クロロ、 C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} アルキルである、

項1～4のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0016] [項7] R^1 、 R^2 及び R^3 が、ともに水素原子である、

項1～4のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0017] [項8] R^A が、水素原子、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、又は C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい）である、

項1～7のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0018] [項9] R^A が、水素原子、フッ素、クロロ、 C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} アルキル（該アルコキシ、及び該アルキル基は1～3個のフッ素又はメトキシで置換されていてもよい）である、

項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0019] [項 1 0] R⁴が、フッ素又はクロロである、

項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0020] [項 1 1] Yが、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、及びC₁₋₆アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、又はハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ及びC₁₋₆アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい6 ～ 10 員のヘテロアリールである、

項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0021] [項 1 2] Yが、フッ素、クロロ、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、及びC₁₋₆アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、及び該アルキル基はフッ素及びヒドロキシからなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、又はフッ素、クロロ、C₁₋₆アルコキシ、及びC₁₋₆アルキル（該アルコキシ、及び該アルキル基は 1 ～ 3 個のフッ素で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい6 員のヘテロアリールである、

項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [0022] [項 13] Y が、フッ素、クロロ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、及び C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、及び該アルキル基はフッ素及びヒドロキシからなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、又は 6 員の無置換ヘテロアリアルである、

項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [0023] [項 14] Y が、フッ素、クロロ、シアノ、メトキシ、メチル、及び $-CH_2OH$ からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、無置換ピリジン、又は無置換ピリミジンである、
項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [0024] [項 15] Y が、無置換フェニル、無置換ピリジン、又は無置換ピリミジンである、

項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [0025] [項 16] Z が、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、 C_{1-6} アルキルエステル、 $-CONH_2$ 、及び C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、該アルキルエステル基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及び $-NR^4R^5$ からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリアルであり、

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、また R^4 及び R^5 が複数ある場合はこれ

らも独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{3-6} 脂環式基、及び置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで表され、ここにおいて、 R^4 及び R^5 は結合する窒素原子と一緒にあって、4～10員の含窒素非アリールヘテロ環（該含窒素非アリールヘテロ環は、置換されていてもよい）を形成してもよい、項1～15のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0026] [項17] Zが、フッ素、クロロ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、メチルエステル、 $-CONH_2$ 、及び C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、該メチルエステル基、及び該アルキル基はフッ素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及び $-NR^4R^5$ からなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、また R^4 及び R^5 が複数ある場合はこれらも独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{3-6} 脂環式基、及び置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで表され、ここにおいて、 R^4 及び R^5 は結合する窒素原子と一緒にあって、4～10員の含窒素非アリールヘテロ環（該含窒素非アリールヘテロ環は、置換されていてもよい）を形成してもよい、項1～16のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0027] [項18] Zが、フッ素、クロロ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OH$ 、及び $-CH_2NR^4R^5$ からなる群から選択される、同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、また R^4 及び R^5 が複数ある場合はこれらも独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{3-6} 脂環式基、及び置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで表され、ここにおいて、 R^4 及び R^5 は結合する窒素原子と一緒にあって、4～10員の含窒素非アリールヘテロ環（該含窒素非アリールヘテロ環は、置換されていてもよい）を形成してもよい、

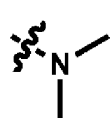
項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [0028] [項 19] R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、また R^4 及び R^5 が複数ある場合はこれらも独立して、水素原子、 C_{3-6} 脂環式基、及び C_{1-6} アルキル（該脂環式基、及び該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{3-10} 脂環式基、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} 脂環式オキシ基、及び 4 ～ 6 員の非アリールヘテロ環基からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基によって置換されていてもよい）で表され、ここにおいて、 R^4 及び R^5 は結合する窒素原子と一緒にあって、4 ～ 10 員の含窒素非アリールヘテロ環（該含窒素非アリールヘテロ環は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよい、
- 項 16 ～ 18 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

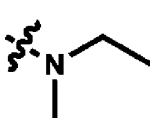
- [0029] [項 20] R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、また R^4 及び R^5 が複数ある場合はこれらも独立して、 C_{1-6} アルキル（該アルキル基は、フッ素、ヒドロキシ、 C_{3-7} 脂環式基、 C_{1-6} アルコキシ、及び 4 ～ 6 員の非アリールヘテロ環基からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基によって置換されていてもよい）であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 は結合する窒素原子と一緒にあって、4 ～ 7 員の含窒素非アリールヘテロ環を形成してもよい、
- 項 16 ～ 18 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [0030] [項 21] $-NR^4R^5$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、式 (AM-1)、(AM-2)、(AM-3)、(AM-4)、(AM-5)、(AM-6)、(AM-7)、(AM-8)、(AM-9)、(AM-10)、(AM-11)、(AM-12)、(AM-13)、(AM-14)、(AM-15)、(AM-16) 又は (AM-17) :

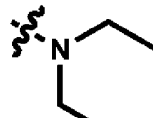
[化14]



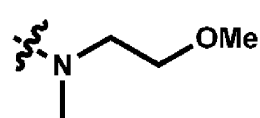
(AM-1)



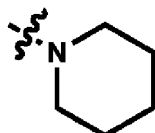
(AM-2)



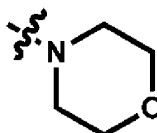
(AM-3)



(AM-4)



(AM-5)



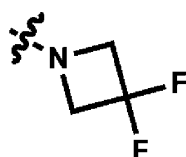
(AM-6)



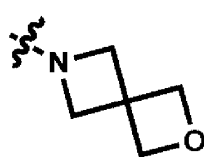
(AM-7)



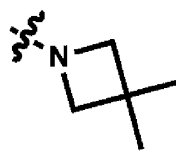
(AM-8)



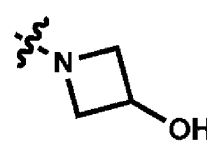
(AM-9)



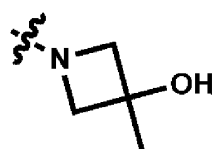
(AM-10)



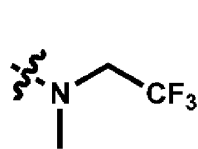
(AM-11)



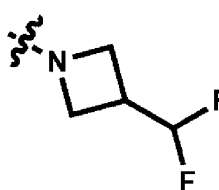
(AM-12)



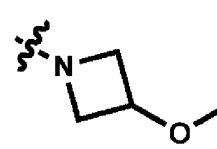
(AM-13)



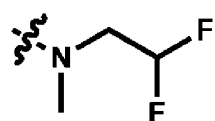
(AM-14)



(AM-15)



(AM-16)



(AM-17)

である、

項 1 6 ~ 1 8 のいずれか一項に記載される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0031] [項 2 2] 以下の化合物から選択される、項 1 に記載の化合物又はその製薬

学的に許容される塩：

2-アニリノ-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン

、

2-アニリノ-6-フルオロ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)キナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-[4-(ヒドロキシメチル)アニリノ]-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]アニリノ}-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)アニリノ]-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

4-[(6-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)アミノ]ベンゾニトリル、

3-[(6-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)アミノ]ベンゾニトリル、

6-クロロ-2-[3-(メタンスルホニル)アニリノ]-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-(2,4-ジフルオロアニリノ)-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-(2-クロロ-4-メトキシアニリノ)-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシアニリノ)-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-(2-フルオロアニリノ)-3-フェニルキナゾリン-4

(3H) -オン、
6-クロロ-3-フェニル-2-{4-[(ピペリジン-1-イル) メチル]
] アニリノ} キナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-{4-[(モルホリン-4-イル) メチル] アニリノ} -
3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
2-{4-[(アゼチジン-1-イル) メチル] アニリノ} -6-クロロ-
3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-(4-{ [エチル (メチル) アミノ] メチル} アニリノ)
-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-{4-[(ジエチルアミノ) メチル] アニリノ} -3-フ
ェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-(4-{ [(2-メトキシエチル) (メチル) アミノ] メ
チル} アニリノ) -3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-{4-[(2-オキサ-6-アザスピロ [3, 3] ヘプタ
ン-6-イル) メチル] アニリノ} -3-フェニルキナゾリン-4 (3H)
-オン、
6-クロロ-2-{4-[(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メ
チル] アニリノ} -3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-{4-[(3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) メチ
ル] アニリノ} -3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-{4-[(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル]
アニリノ} -3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-(4-{ [3-(ジフルオロメチル) アゼチジン-1-イ
ル] メチル} アニリノ) -3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-{4-[(3-メトキシアゼチジン-1-イル) メチル]
アニリノ} -3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、
6-クロロ-2-(4-{ [(2, 2-ジフルオロエチル) (メチル) アミ
ノ] メチル} アニリノ) -3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン、

6-クロロ-2-(3-フルオロアニリノ)-3-フェニルキナゾリン-4
(3H)-オン、
6-クロロ-2-(4-クロロアニリノ)-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-フェニルピリド [3, 4-d] ピリミジン-4 (3H)-オン、
6-クロロ-2-(4-クロロアニリノ)-3-フェニルピリド [3, 4-d] ピリミジン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-フェニルピリド [3, 2-d] ピリミジン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-(ピリジン-3-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-(ピリジン-2-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-(ピリダジン-3-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-(ピラジン-2-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-(ピリジン-4-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-(ピリミジン-5-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-クロロ-3-(5-フルオロピリジン-2-イル) キナゾリン-4 (3H)-オン、
2-(2-クロロアニリノ)-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、

2-アニリノ-6, 8-ジフルオロ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)
-オン、
6-フルオロ-2-[4-(ヒドロキシメチル)アニリノ]-3-フェニル
キナゾリン-4 (3H)-オン、
6-フルオロ-3-フェニル-2-{4-[(ピペリジン-1-イル)メチ
ル]アニリノ}キナゾリン-4 (3H)-オン、
6-フルオロ-2-{4-[(モルホリン-4-イル)メチル]アニリノ}
-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、
2-{4-[(アゼチジン-1-イル)メチル]アニリノ}-6-フルオロ
-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、
2-(4-{[エチル(メチル)アミノ]メチル}アニリノ)-6-フルオ
ロ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、
2-{4-[(ジエチルアミノ)メチル]アニリノ}-6-フルオロ-3-
フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、
6-フルオロ-2-(4-{[(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ]
メチル}アニリノ)-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、
2-{4-[(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル]アニリ
ノ}-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、
2-{4-[(3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル]アニリノ
}-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン、
2-アニリノ-6-(メトキシメチル)-3-フェニルキナゾリン-4 (3
H)-オン、
2-アニリノ-6-メトキシ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H)-オン
、
2-アニリノ-6-メチル-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4 (3
H)-オン、
2-{3-[(ジメチルアミノ)メチル]アニリノ}-3-フェニルキナゾ
リン-4 (3H)-オン、

6-フルオロ-2-[3-(ヒドロキシメチル)アニリノ]-3-フェニル
キナゾリン-4(3H)-オン、
2-{3-[(アゼチジン-1-イル)メチル]アニリノ}-6-フルオロ
-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン、
6-エチル-2-[4-(ヒドロキシメチル)アニリノ]-3-フェニルキ
ナゾリン-4(3H)-オン、
6-クロロ-2-(4-クロロアニリノ)-3-フェニルピリド[2, 3-
d]ピリミジン-4(3H)-オン。

[0032] [項23] 項1～22のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[0033] [項24] てんかん若しくは筋萎縮性側索硬化症の治療薬又は予防薬である、
項23に記載の医薬。

[0034] [項25] 筋萎縮性側索硬化症の治療薬又は予防薬である、
項23に記載の医薬。

[0035] [項26] 項1～22のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経過剰興奮抑制剤。

[0036] [項27] 項1～22のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

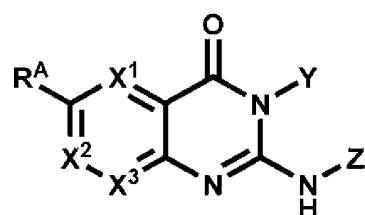
[0037] [項28] てんかん若しくは筋萎縮性側索硬化症の治療薬又は予防薬である、
項27に記載の医薬組成物。

[0038] [項29] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の項1～22のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、
てんかん又は筋萎縮性側索硬化症を治療するための方法。

[0039] [項30] てんかん又は筋萎縮性側索硬化症の治療剤を製造するための、項1～22のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

- [0040] [項 3 1] てんかん又は筋萎縮性側索硬化症の治療に使用するための、項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [0041] [項 3 2] 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩と、抗てんかん薬、抗筋萎縮性側索硬化症薬、抗酸化薬、又は抗炎症薬に分類される薬剤から選択される少なくとも 1 種以上の薬剤とを組み合わせる医薬組成物。
- [0042] [項 3 3] 抗てんかん薬、抗筋萎縮性側索硬化症薬、抗酸化薬、又は抗炎症薬に分類される薬剤から選択される少なくとも 1 種以上の薬剤と併用して、てんかん又は筋萎縮性側索硬化症を治療するための、項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。
- [0043] [項 3 4]

[化15]



(1)

[式中、

X¹は、C R¹又はNを表し、

X²は、C R²又はNを表し、

X³は、C R³又はNを表し、

ここにおいて、(1) X¹がNの場合、X²はC R²であり、かつX³はC R³であり、(2) X²がNの場合、X¹はC R¹であり、かつX³はC R³であり、(3) X³がNの場合、X¹はC R¹であり、かつX²はC R²であり、

Yは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール又は置換されていてもよい6～10員のヘテロアリールを表し、

Zは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールを表し、

R^Aは、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表し、

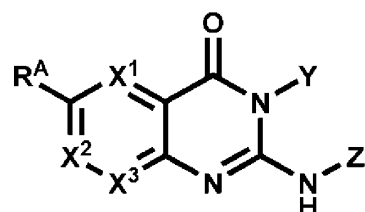
R¹、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表す]
]で表される、化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、てんかん若しくは筋萎縮性側索硬化症の治療薬又は予防薬である医薬。

[0044] [項35] 筋萎縮性側索硬化症の治療薬又は予防薬である、

請求項34に記載の医薬。

[0045] [項36]

[化16]



(1)

[式中、

X¹は、CR¹又はNを表し、

X²は、CR²又はNを表し、

X³は、CR³又はNを表し、

ここにおいて、(1) X¹がNの場合、X²はCR²であり、かつX³はCR³であり、(2) X²がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX³はCR³であり、(3) X³がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX²はCR²であり、

Yは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール又は置換されていてもよい6～10員のヘテロアリールを表し、

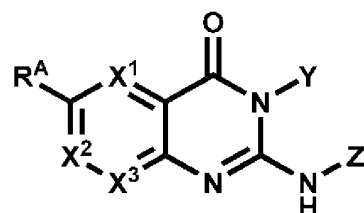
Zは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールを表し、

R^Aは、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表し、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表す]
で表される、化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する神経過剰興奮抑制剤。

[0046] [項37]

[化17]



(1)

[式中、

X¹は、CR¹又はNを表し、

X²は、CR²又はNを表し、

X³は、CR³又はNを表し、

ここにおいて、(1) X¹がNの場合、X²はCR²であり、かつX³はCR³であり、(2) X²がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX³はCR³であり、(3) X³がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX²はCR²であり、

Yは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール又は置換されていてもよい6～10員のヘテロアリールを表し、

Zは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールを表し、

R^Aは、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていても

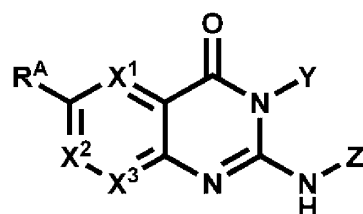
よいC₁₋₆アルコキシを表し、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表す
]で表される、化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する、てんかん若しくは筋萎縮性側索硬化症の治療薬又は予防薬である医薬組成物。

[0047] [項38]

治療が必要な患者に、治療上の有効量の

[化18]



(1)

[式中、

X¹は、CR¹又はNを表し、

X²は、CR²又はNを表し、

X³は、CR³又はNを表し、

ここにおいて、(1) X¹がNの場合、X²はCR²であり、かつX³はCR³であり、(2) X²がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX³はCR³であり、(3) X³がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX²はCR²であり、

Yは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール又は置換されていてもよい6～10員のヘテロアリールを表し、

Zは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールを表し、

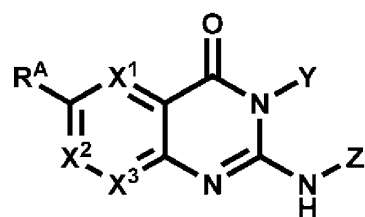
R^Aは、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表し、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されてい

てもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表す
]で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む
 、てんかん又は筋萎縮性側索硬化症を治療するための方法。

[0048] [項39]

てんかん又は筋萎縮性側索硬化症の治療剤を製造するための、
 [化19]



(1)

[式中、

X¹は、CR¹又はNを表し、

X²は、CR²又はNを表し、

X³は、CR³又はNを表し、

ここにおいて、(1) X¹がNの場合、X²はCR²であり、かつX³はCR³であり、
 (2) X²がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX³はCR³であり、
 (3) X³がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX²はCR²であり、

Yは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール又は置換されていてもよい6
 ～10員のヘテロアリールを表し、

Zは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールを表し、

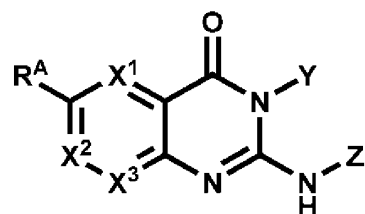
R^Aは、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル
 スルホニル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていても
 よいC₁₋₆アルコキシを表し、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されてい
 てもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表す
]で表される、化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[0049] [項40]

てんかん又は筋萎縮性側索硬化症の治療に使用するための、

[化20]



(1)

[式中、

X¹は、CR¹又はNを表し、X²は、CR²又はNを表し、X³は、CR³又はNを表し、

ここにおいて、(1) X¹がNの場合、X²はCR²であり、かつX³はCR³であり、
 (2) X²がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX³はCR³であり、
 (3) X³がNの場合、X¹はCR¹であり、かつX²はCR²であり、

Yは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール又は置換されていてもよい6～10員のヘテロアリールを表し、

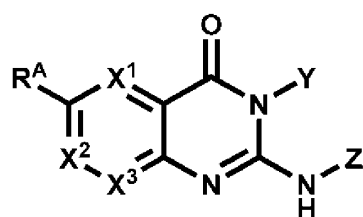
Zは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールを表し、

RAは、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表し、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表す
]で表される、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0050] [項41]

[化21]



(1)

[式中、

X¹は、C R¹又はNを表し、X²は、C R²又はNを表し、X³は、C R³又はNを表し、

ここにおいて、(1) X¹がNの場合、X²はC R²であり、かつX³はC R³であり、
 (2) X²がNの場合、X¹はC R¹であり、かつX³はC R³であり、
 (3) X³がNの場合、X¹はC R¹であり、かつX²はC R²であり、

Yは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール又は置換されていてもよい6～10員のヘテロアリールを表し、

Zは、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールを表し、

R^Aは、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表し、

R¹、R²及びR³は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシを表す

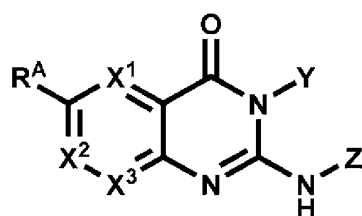
]で表される、化合物又はその製薬学的に許容される塩と、抗てんかん薬、抗筋萎縮性側索硬化症薬、抗酸化薬、又は抗炎症薬に分類される薬剤から選択される少なくとも1種以上の薬剤とを組み合わせる医薬。

[0051] [項42]

抗てんかん薬、抗筋萎縮性側索硬化症薬、抗酸化薬、又は抗炎症薬に分類される薬剤から選択される少なくとも1種以上の薬剤と併用して、てんかん又

は筋萎縮性側索硬化症を治療するための、

[化22]



(1)

[式中、

X^1 は、 CR^1 又はNを表し、

X^2 は、 CR^2 又はNを表し、

X^3 は、 CR^3 又はNを表し、

ここにおいて、(1) X^1 がNの場合、 X^2 は CR^2 であり、かつ X^3 は CR^3 であり、(2) X^2 がNの場合、 X^1 は CR^1 であり、かつ X^3 は CR^3 であり、(3) X^3 がNの場合、 X^1 は CR^1 であり、かつ X^2 は CR^2 であり、

Yは、置換されていてもよい C_{6-10} アリール又は置換されていてもよい6～10員のヘテロアリールを表し、

Zは、置換されていてもよい C_{6-10} アリールを表し、

R^A は、水素原子、ハロゲン、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシを表し、

R^1 、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシを表す]で表される、化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[0052] 本発明において、上記1または複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供されることが意図される。本発明のなおさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解す

れば、当業者に認識される。

発明の効果

[0053] 本発明の化合物は、神経過剰興奮抑制剤として有用である。また、本発明の化合物は、てんかん又は筋萎縮性側索硬化症の治療薬又は予防薬として有用である。

図面の簡単な説明

[0054] [図1] 図1は、実施例1の化合物についての試験例4のWobblerマウス（筋萎縮性側索硬化症モデル）での運動障害進行抑制作用を示す図である。運動機能試験は、ロータロッド試験（Rotarod）により行った。縦軸は、落下するまでの時間（Latency to fall）（秒）を表し、横軸は、処置日数（日）を表す。黒丸は、対照群（薬物無し：媒体のみ）の結果を示す。菱形は、実施例1の化合物を0.25mg/g餌の濃度で投与した場合の結果である。三角は、実施例1の化合物を0.5mg/g餌の濃度で投与した場合の結果である。四角は、実施例1の化合物を1.0mg/g餌の濃度で投与した場合の結果である。エラーバーは、標準誤差を表す。*は $p < 0.05$ を示し、**は $p < 0.01$ を示す。

発明を実施するための形態

[0055] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。

[0056] 「置換されていてもよい」又は「置換されている」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はない。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。

[0057] 「置換されていてもよい」における置換基としては、以下からなる置換基群 α から選択され、同一または異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい。置換基の種類によって特に制限されないが、置換基が結合する原子が酸素原子、窒素原子、硫黄原子の場合は、下記の置換基の中から結合する原子が炭素原子のものに限定される。

置換基群 α は、

- 1) ハロゲン原子
 - 2) 水酸基
 - 3) カルボキシ基
 - 4) シアノ基
 - 5) C₁₋₆アルキル基
 - 6) C₂₋₆アルケニル基
 - 7) C₂₋₆アルキニル基
 - 8) C₁₋₆アルコキシ基
 - 9) C₁₋₆アルキルチオ基
 - 10) C₁₋₆アルキルカルボニル基
 - 11) C₁₋₆アルキルスルホニル基
- (但し、5) から 11) の各置換基は、置換基群βから選択される、同一または異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)
- 12) C₃₋₁₀脂環式基
 - 13) C₃₋₁₀脂環式オキシ基
 - 14) C₆₋₁₀アリールオキシ基
 - 15) 5員または6員のヘテロアリールオキシ基
 - 16) 4～10員の非アリールヘテロ環オキシ基
 - 17) C₃₋₁₀脂環式チオ基
 - 18) C₆₋₁₀アリールチオ基
 - 19) 5員または6員のヘテロアリールチオ基
 - 20) 4～10員の非アリールヘテロ環チオ基
 - 21) C₆₋₁₀アリール
 - 22) 5員または6員のヘテロアリール
 - 23) 4～10員の非アリールヘテロ環
 - 24) C₃₋₁₀脂環式カルボニル基
 - 25) C₆₋₁₀アリールカルボニル基
 - 26) 5員または6員のヘテロアリールカルボニル基

27) 4～10員の非アリールヘテロ環カルボニル基

28) C_{3-10} 脂環式スルホニル基

29) C_{6-10} アリールスルホニル基

30) 5員または6員のヘテロアリールスルホニル基

31) 4～10員の非アリールヘテロ環スルホニル基

(但し12)から31)の各置換基は、1～5個の置換基群 β または前記1

) C_{1-6} アルキル基によって置換されているもよい)

32) $-NR^{10a}R^{11a}$

33) $-SO_2-NR^{10b}R^{11b}$

34) $-NR^{10c}-C(=O)R^{11c}$

35) $-NR^{10d}-C(=O)OR^{11d}$

36) $-NR^{12a}-C(=O)NR^{10e}R^{11e}$

37) $-NR^{10f}-C(=S)R^{11f}$

38) $-NR^{10g}-C(=S)OR^{11g}$ 、

39) $-NR^{12b}-C(=S)NR^{10h}R^{11h}$

40) $-NR^{10i}-SO_2-R^{11i}$

41) $-NR^{12c}-SO_2-NR^{10j}R^{11j}$

42) $-C(=O)OR^{10k}$

43) $-C(=O)NR^{10l}R^{11k}$

44) $-C(=O)NR^{10m}OR^{11l}$

45) $-C(=O)NR^{12d}-NR^{10n}R^{11m}$

46) $-C(=S)OR^{10o}$

47) $-C(=S)NR^{10p}R^{11n}$

48) $-C(=S)NR^{10q}OR^{11o}$

49) $-C(=S)NR^{12e}-NR^{10r}R^{11p}$

50) $-C(=NR^{13a})R^{10s}$

51) $-C(=NR^{13b})CHO$

52) $-C(=NR^{13c})NR^{10t}R^{11q}$

- 53) $-C(=NR^{13d})NR^{12f}-NR^{10u}R^{11r}$
- 54) $-NR^{17c}-C(=NR^{13k})R^{17d}$
- 55) $-NR^{12g}-C(=NR^{13e})-NR^{10v}R^{11s}$
- 56) $-NR^{14}-C(=NR^{13f})NR^{12h}-NR^{10w}R^{11t}$
- 57) $-OC(=O)R^{10x}$
- 58) $-OC(=O)OR^{10y}$
- 59) $-OC(=O)NR^{10z1}R^{11u}$
- 60) $-NR^{12i}-NR^{10z2}R^{11v}$
- 61) $-NR^{10z3}OR^{11w}$
- 62) $-C(=N-OR^{13a})R^{10s}$
- 63) $-C(=N-OR^{13b})CHO$
- 64) $-C(=N-OR^{13c})NR^{10t}R^{11q}$
- 65) $-C(=N-OR^{13d})NR^{12f}-NR^{10u}R^{11r}$
- 66) $-C(=O)H$

が挙げられ、

置換基群 β は、

- 1) ハロゲン原子、
- 2) 水酸基、
- 3) カルボキシ基、
- 4) シアノ基、
- 5) C_{3-10} 脂環式基、
- 6) C_{1-6} アルコキシ基、
- 7) C_{3-10} 脂環式オキシ基、
- 8) C_{1-6} アルキルチオ基、
- 9) 5員または6員のヘテロアリールチオ基、
- 10) C_{6-10} アリール、
- 11) 5員または6員のヘテロアリール、
- 12) 4～10員の非アリールヘテロ環、

- 13) C_{1-6} アルキルカルボニル基、
- 14) C_{3-10} 脂環式カルボニル基、
- 15) C_{6-10} アリールカルボニル基、
- 16) 5員または6員のヘテロアリールカルボニル基、
- 17) 4～10員の非アリールヘテロ環カルボニル基、
- 18) $-NR^{15a}R^{16a}$ 、
- 19) $-SO_2-NR^{15b}R^{16b}$ 、
- 20) $-NR^{15c}-C(=O)R^{16c}$
- 21) $-NR^{17a}-C(=O)NR^{15d}R^{16d}$ 、
- 22) $-C(=O)NR^{15e}R^{16e}$ 、
- 23) $-C(=NR^{13g})R^{15f}$ 、
- 24) $-C(=NR^{13h})NR^{15g}R^{16f}$
- 25) $-NR^{16g}-C(=NR^{13i})R^{15h}$
- 26) $-NR^{17b}-C(=NR^{13j})-NR^{15i}R^{16h}$
- 27) $-C(=N-OR^{13g})R^{15f}$ 、
- 28) $-C(=N-OR^{13h})NR^{15g}R^{16f}$

(但し、置換基群 β のうち、5)から17)の各置換基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシ基、 $-NR^{18a}R^{18b}$ からなる群より選択される1～5個の置換基によって置換されていてもよい)からなる群であり、

R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{13e} 、 R^{13f} 、 R^{13g} 、 R^{13h} 、 R^{13i} 、 R^{13j} 、 R^{13k} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基であり、

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、 R^{10d} 、 R^{10e} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 、 R^{10j} 、 R^{10k} 、 R^{10l} 、 R^{10m} 、 R^{10n} 、 R^{10o} 、 R^{10p} 、 R^{10q} 、 R^{10r} 、 R^{10s} 、 R^{10t} 、 R^{10u} 、 R^{10v} 、 R^{10w} 、 R^{10x} 、 R^{10y} 、 R^{10z1} 、 R^{10z2} 、 R^{10z3} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{11e} 、 R^{11f} 、 R^{11g} 、 R^{11h} 、 R^{11i} 、 R^{11j} 、 R^{11k} 、 R^{11l} 、 R^{11m} 、 R^{11n} 、 R^{11o} 、 R^{11p} 、 R^{11q} 、 R^{11r} 、 R^{11s} 、 R^{11t} 、 R^{11u} 、 R^{11v} 、 R^{11w} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R

R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{12g} 、 R^{12h} 、 R^{12i} 、 R^{14} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{15i} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16d} 、 R^{16e} 、 R^{16f} 、 R^{16g} 、 R^{16h} 、 R^{17a} 、 R^{17b} 、 R^{17c} 、 R^{17d} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、水酸基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-NR^{18a}R^{18b}$ より選ばれる同一または異なる、1～3個の置換基によって置換されていてもよい）であり、

R^{18a} 、 R^{18b} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。

[0058] 「置換されていてもよい」における置換基としては、好ましくは下記の置換基が挙げられる。

置換基群 α は、好ましくは、

- 1) ハロゲン原子
- 2) 水酸基
- 3) カルボキシ基
- 4) シアノ基
- 5) C_{1-6} アルキル基
- 6) C_{1-6} アルコキシ基
- 7) C_{1-6} アルキルチオ基
- 8) C_{1-6} アルキルカルボニル基

（但し、5）から8）の各置換基は、置換基群 β から選択される、同一または異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）

- 9) C_{3-10} 脂環式基
- 10) C_{3-10} 脂環式オキシ基
- 11) C_{6-10} アリールオキシ基
- 12) 5員または6員のヘテロアリールオキシ基
- 13) 4～10員の非アリールヘテロ環オキシ基
- 14) C_{3-10} 脂環式チオ基

- 15) C_{6-10} アリールチオ基
 - 16) 5員または6員のヘテロアリールチオ基
 - 17) 4～10員の非アリールヘテロ環チオ基
 - 18) C_{6-10} アリール
 - 19) 5員または6員のヘテロアリール
 - 20) 4～10員の非アリールヘテロ環
 - 21) C_{3-10} 脂環式カルボニル基
 - 22) C_{6-10} アリールカルボニル基
 - 23) 5員または6員のヘテロアリールカルボニル基
 - 24) 4～10員の非アリールヘテロ環カルボニル基
- (但し9) から24) の各置換基は、1～5個の置換基群 β または前記1)
 C_{1-6} アルキル基によって置換されていてもよい)

- 25) $-NR^{10a}R^{11a}$
- 26) $-SO_2-NR^{10b}R^{11b}$
- 27) $-NR^{10c}-C(=O)R^{11c}$
- 28) $-NR^{12a}-C(=O)NR^{10d}R^{11d}$
- 29) $-NR^{10e}-SO_2-R^{11e}$
- 30) $-NR^{12b}-SO_2-NR^{10f}R^{11f}$
- 31) $-C(=O)NR^{10g}R^{11g}$
- 32) $-C(=NR^{13a})R^{10h}$
- 33) $-C(=NR^{13b})NR^{10i}R^{11h}$
- 34) $-NR^{11f}-C(=NR^{13c})R^{10g}$
- 35) $-NR^{12c}-C(=NR^{13d})-NR^{10j}R^{11i}$
- 36) $-C(=N-OR^{13a})R^{10h}$
- 37) $-C(=N-OR^{13b})NR^{10i}R^{11h}$

が挙げられ、

置換基群 β は、好ましくは、

- 1) ハロゲン原子

- 2) 水酸基
- 3) シアノ基
- 4) C_{3-10} 脂環式基
- 5) C_{1-6} アルコキシ基
- 6) C_{1-6} アルキルチオ基
- 7) 5員または6員のヘテロアリアルチオ基
- 8) 5員または6員のヘテロアリアル
- 9) 4～10員の非アリアルヘテロ環
- 10) C_{1-6} アルキルカルボニル基
- 11) C_{3-10} 脂環式カルボニル基
- 12) C_{6-10} アリアルカルボニル基
- 13) 5員または6員のヘテロアリアルカルボニル基
- 14) 4～10員の非アリアルヘテロ環カルボニル基
- 15) $-NR^{15a}R^{16a}$
- 16) $-NR^{15b}-C(=O)R^{16b}$
- 17) $-NR^{17a}-C(=O)NR^{15c}R^{16c}$
- 18) $-C(=O)NR^{15d}R^{16d}$
- 19) $-C(=NR^{13e})R^{15e}$
- 20) $-C(=NR^{13f})NR^{15f}R^{16e}$
- 21) $-NR^{16f}-C(=NR^{13g})R^{15g}$
- 22) $-NR^{17b}-C(=NR^{13h})-NR^{15h}R^{16g}$
- 23) $-C(=N-OR^{13e})R^{15e}$
- 24) $-C(=N-OR^{13f})NR^{15f}R^{16e}$

(但し、置換基群 β のうち、4)から14)の各置換基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシル基、 $-NR^{18a}R^{18b}$ からなる群より選択される1～5個の置換基によって置換されていてもよい)からなる群であり、

R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{13e} 、 R^{13f} 、 R^{13g} 、 R^{13h} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-}

$_6$ アルコキシ基であり、

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、 R^{10d} 、 R^{10e} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10h} 、 R^{10i} 、 R^{10j} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{11e} 、 R^{11f} 、 R^{11g} 、 R^{11h} 、 R^{11i} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16d} 、 R^{16e} 、 R^{16f} 、 R^{16g} 、 R^{17a} 、 R^{17b} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、水酸基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-NR^{18a}R^{18b}$ より選ばれる同一または異なる、1～3個の置換基によって置換されていてもよい）であり、

R^{18a} 、 R^{18b} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。

[0059] 「置換されていてもよい」における置換基としては、さらに好ましくは下記の置換基が挙げられる。

置換基群 α は、さらに好ましくは、

- 1) ハロゲン原子
- 2) 水酸基
- 3) シアノ基
- 4) C_{1-6} アルキル基
- 5) C_{1-6} アルコキシ基
- 6) C_{1-6} アルキルチオ基
- 7) C_{1-6} アルキルカルボニル基

（但し、4）から7）の各置換基は、置換基群 β から選択される、同一または異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）

- 8) 5員または6員のヘテロアリールオキシ基
- 9) 4～10員の非アリールヘテロ環オキシ基
- 10) 5員または6員のヘテロアリールチオ基
- 11) 4～10員の非アリールヘテロ環チオ基
- 12) C_{6-10} アリール

13) 5員または6員のヘテロアリアル

14) 4～10員の非アリアルヘテロ環

(但し4) から14) の各置換基は、1～5個の置換基群 β または前記1)

C_{1-6} アルキル基によって置換されていてもよい)

15) $-NR^{10a}R^{11a}$

16) $-NR^{11b}-C(=O)R^{10b}$

17) $-NR^{12a}-C(=O)NR^{10c}R^{11c}$

18) $-C(=O)NR^{10d}R^{11d}$

19) $-C(=NR^{13a})R^{10e}$

20) $-C(=NR^{13b})NR^{10f}R^{11e}$

21) $-NR^{11f}-C(=NR^{13c})R^{10g}$

22) $-NR^{12b}-C(=NR^{13d})-NR^{10h}R^{11g}$

23) $-C(=N-OR^{13a})R^{10e}$

24) $-C(=N-OR^{13b})NR^{10f}R^{11e}$

が挙げられ、

置換基群 β は、さらに好ましくは、

1) ハロゲン原子、

2) 水酸基、

3) シアノ基、

4) $-NR^{15a}R^{16a}$ 、

5) $-NR^{15b}-C(=O)R^{16b}$ 、

6) $-NR^{17a}-C(=O)NR^{15c}R^{16c}$ 、

7) $-C(=O)NR^{15d}R^{16d}$ 、

8) $-C(=NR^{13e})R^{15e}$ 、

9) $-C(=NR^{13f})NR^{15f}R^{16e}$ 、

10) $-NR^{16f}-C(=NR^{13g})R^{15g}$ 、

11) $-NR^{17b}-C(=NR^{13h})-NR^{15h}R^{16g}$

12) $-C(=N-OR^{13e})R^{15e}$ 、

13) $-C(=N-OR^{13f})NR^{15f}R^{16e}$

であり、

R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 、 R^{13d} 、 R^{13e} 、 R^{13f} 、 R^{13g} 、 R^{13h} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基であり、

R^{10a} 、 R^{10b} 、 R^{10c} 、 R^{10d} 、 R^{10e} 、 R^{10f} 、 R^{10g} 、 R^{10h} 、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} 、 R^{11d} 、 R^{11e} 、 R^{11f} 、 R^{11g} 、 R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 、 R^{15c} 、 R^{15d} 、 R^{15e} 、 R^{15f} 、 R^{15g} 、 R^{15h} 、 R^{16a} 、 R^{16b} 、 R^{16c} 、 R^{16d} 、 R^{16e} 、 R^{16f} 、 R^{16g} 、 R^{17a} 、 R^{17b} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基（該アルキル基は、水酸基、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 $-NR^{18a}R^{18b}$ より選ばれる同一または異なる、1～3個の置換基によって置換されていてもよい）であり、

R^{18a} 、 R^{18b} は、各々独立して、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。

[0060] 「 C_{1-6} 」とは、炭素原子数が1～6であることを意味する。他の数字の場合も同様であり、例えば、「 C_{1-4} 」とは炭素原子数が1～4であることを意味する。

[0061] 「ヘテロ原子」は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子等を意味する。

[0062] 「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を意味する。中でもフッ素原子及び塩素原子が好ましい。「ハロゲン原子」を「ハロゲン」と称する場合もある。

[0063] 「 C_{1-6} アルキル」または「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素原子数が1～6の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。 C_{1-6} アルキル基として、好ましくは「 C_{1-4} アルキル基」が挙げられ、より好ましくは「 C_{1-3} アルキル基」が挙げられる。「 C_{1-3} アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチルなどが挙げられる。「 C_{1-4} アルキル基」の具体例としては、例えば、前記「 C_{1-3} アルキル基」の具体例として挙げたものに加え、ブチル、1、1-ジメチルエチル、1-メチルプロ

ピル、2-メチルプロピルなどが挙げられる。「C₁₋₆アルキル基」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル基」の具体例として挙げたものに加え、ペンチル、1、1-ジメチルプロピル、1、2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチル

ペンチル、1-メチルペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

[0064] 「C₂₋₆アルケニル」または「C₂₋₆アルケニル基」は、1個または2個以上の炭素-炭素二重結合を含有する、直鎖状または分枝鎖状の炭素原子数2から6の不飽和炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルケニル基」として、好ましくは「C₂₋₄アルケニル基」である。「C₂₋₆アルケニル基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、ビニル基、1-プロピレニル基、2-プロピレニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロピレニル基、2-メチル-2-プロピレニル基等が挙げられる。

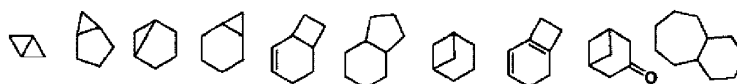
[0065] 「C₂₋₆アルキニル」または「C₂₋₆アルキニル基」は、1個または2個以上の三重結合を有する直鎖または分枝の不飽和脂肪族炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルキニル基」として、好ましくは「C₂₋₄アルキニル基」である。具体的には、これらに限定されないが、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基などが挙げられる。

[0066] 「C₃₋₂₀脂環式基」とは、炭素原子数3~20の単環式または二環式の非芳香族炭化水素環基を意味し、一部不飽和結合を有するもの、一部架橋構造を有するもの、一部スピロ化されたものおよび1個または2個以上のカルボニル構造を有するものも含まれる。「脂環式基」は、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、およびシクロアルキニル基を包含する。「C₃₋₂₀脂環式基」として、好ましくは「C₃₋₁₀脂環式基」、さらに好ましくは「C₃₋₇脂環式基」が挙げられる。「C₃₋₇脂環式基」の具体例としては、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、シクロヘプチルなどが挙げられる。「C₃₋₁₀脂環式基」の具体例としては、例えば、前記「C₃₋₇脂環式基」の具体例として挙げたものに加え、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチルなどが挙げられる。

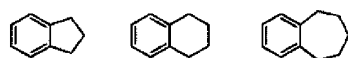
[0067] 一部架橋構造を有する「C₃₋₂₀脂環式基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、下記に示す構造のもの等が挙げられる。

[化23]



[0068] また、「C₃₋₂₀脂環式基」には、芳香族環と縮環した化合物も包含される。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

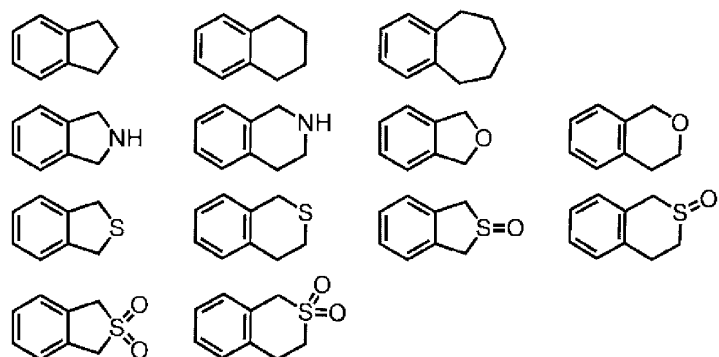
[化24]



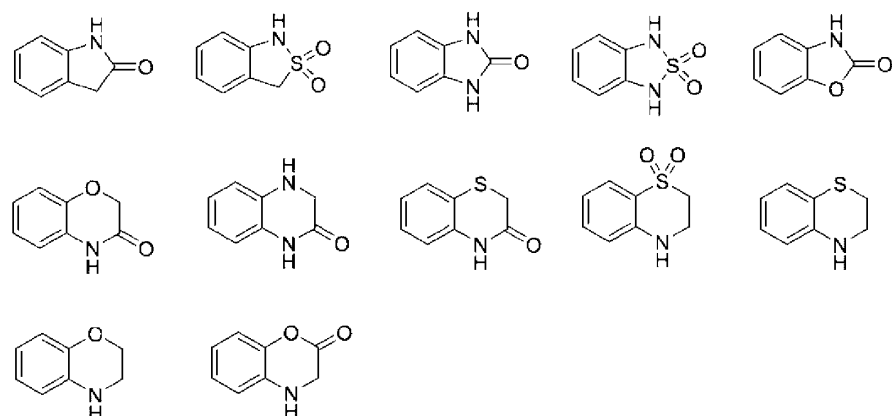
[0069] 「C₃₋₁₀脂環式基」は、上記「C₃₋₂₀脂環式基」のうち、「C₃₋₁₀脂環式基」が1価基となっている置換基を意味する。

[0070] 「C₆₋₁₀アリール」とは、炭素原子数が6～10の単環式または二環式の芳香族炭化水素基を意味する。「C₆₋₁₀アリール」は、前記「脂環式基」又は「非アリールヘテロ環」と可能な全ての位置で縮合していてもよい。「C₆₋₁₀アリール」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。「C₆₋₁₀アリール」として、好ましくはフェニルが挙げられる。当該縮環構造の具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

[化25]



[化26]

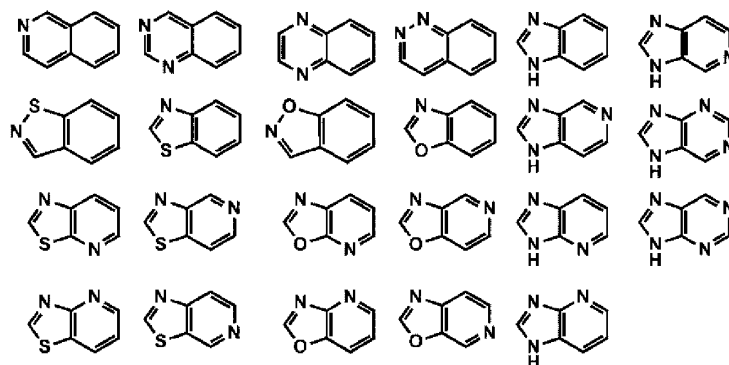


[0071] 「6～10員のヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選ばれる1～4個の原子を含む、6～10個の原子で構成される単環式又は二環式の芳香族複素環基を意味する。「6～10員のヘテロアリール」は、前記「脂環式基」又は「非アリールヘテロ環」と可能な全ての位置で縮合していてもよい。「6～10員のヘテロアリール」として、好ましくは「6員のヘテロアリール」が挙げられ、より好ましくはピリジル、ピラジル、ピリミジル及びピリダジニルが挙げられ、さらに好ましくはピリジル及びピリミジルである。「6員のヘテロアリール」の具体例としては、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルが挙げられる。「6～10員のヘテロアリール」の具体例としては、前記「6員

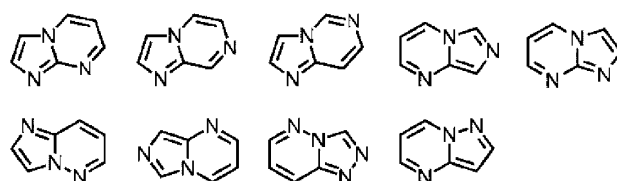
のヘテロアリール」の具体例として挙げたものに加え、例えば、キノキサリル、トリアゾロピリジル等が挙げられる。

[0072] 「9員または10員のヘテロアリール」の具体例としては、これらに限定されないが、下記に示す構造のもの等が挙げられる。

[化27]



[化28]

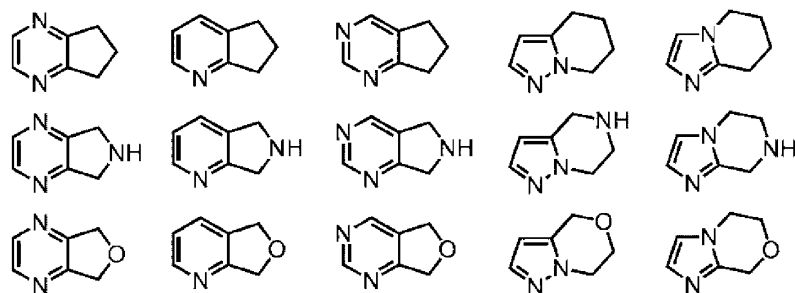


[0073] 「5員のヘテロアリール」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、チオフエン、ピロール、チアゾール、イソチアゾール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール等が挙げられ、好ましくはピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾールまたはチアジアゾールであり、より好ましくはイミダゾールまたはチアジアゾールである。

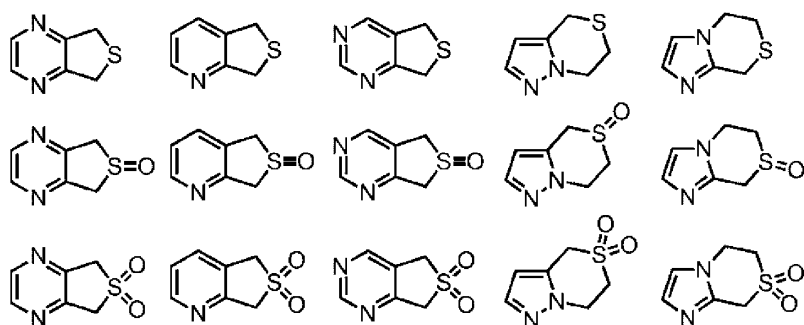
[0074] 「5員または6員のヘテロアリール」の具体例としては、上記「5員のヘテロアリール」および「6員のヘテロアリール」の具体例が挙げられる。また、前記「5員または6員のヘテロアリール」または「5～10員のヘテロ

アリール」は、 C_{5-10} 脂環式基との縮環構造、もしくは5～10員の非アリールヘテロ環との縮環構造を形成していてもよい。具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

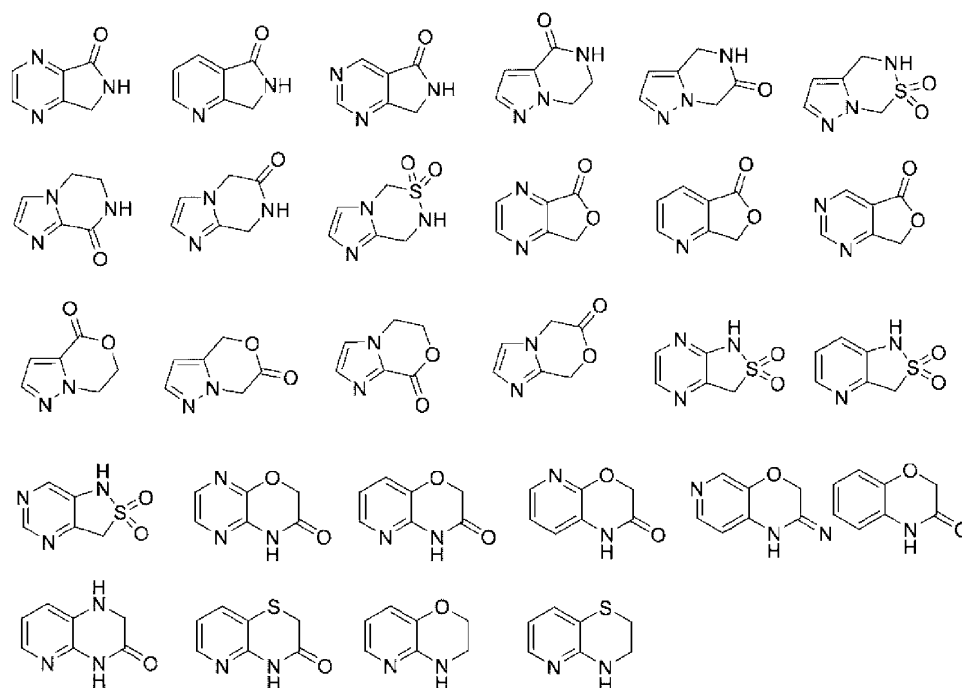
[化29]



[化30]



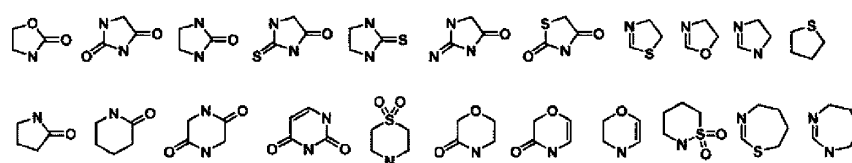
[化31]



[0075] 「4～20員の非アリールヘテロ環基」とは、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される同一または異なる1～2個のヘテロ原子を含む、4～20個の原子で構成される単環式または二環式の非芳香族のヘテロ環を意味し、一部不飽和結合を有するもの、一部架橋構造を有するものおよび一部スピロ化されたものを含む。「4～20員の非アリールヘテロ環基」としては、「4～6員の非アリールヘテロ環基」が好ましい。「4～6員の非アリールヘテロ環基」の具体例としては、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。中でもアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、及びオキセタニルが好ましい。非アリールヘテロ環は、アリールまたはヘテロアリールと縮合環を形成してもよい。例えば、 C_{6-10} アリールまたは5員または6員のヘテロアリールと縮合した場合も非アリールヘテロ環に含まれる。また、当該非アリールヘテロ環を構成するのに、1個または2個以上のカルボニル、

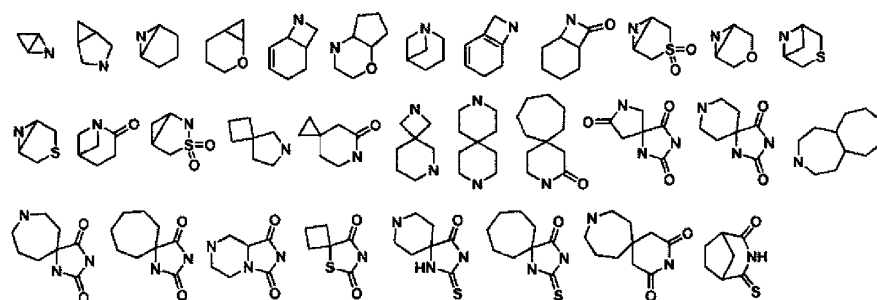
チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルを含んでいてもよく、例えば、ラクタム、チオラクタム、ラクトン、チオラクトン、環状のイミド、環状のカルバメート、環状のチオカルバメート等の環状基も当該非アリールヘテロ環に含まれる。ここにおいて、カルボニル、スルフィニルおよびスルホニルの酸素原子およびチオカルボニルの硫黄原子は、4 から 20 員の数（環の大きさ）および環を構成しているヘテロ原子の数には含まれない。「4 ～ 20 員の非アリールヘテロ環」の具体例としては、これらに限定されるわけではないが、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ホモピペリジン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等や下記に示す構造のもの等が挙げられる。

[化32]



[0076] また、一部架橋およびスピロ構造を有する「4 ～ 20 員の非アリールヘテロ環」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、下記に示す構造のもの等が挙げられる。

[化33]

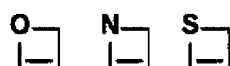


[0077] 「4 ～ 20 員の含窒素非アリールヘテロ環」は、1 個の窒素原子に加え、酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選択される同一または異なる 0 個または 1 個以上のヘテロ原子を含む、4 から 20 個の原子で構成さ

れる単環式または二環式の非芳香族のヘテロ環を意味し、一部不飽和結合を有するもの、一部架橋された構造を有するものおよび一部スピロ化されたものを含む。「4～20員の含窒素非アリールヘテロ環」としては、「4～10員の含窒素非アリールヘテロ環」、「4～7員の含窒素非アリールヘテロ環」が挙げられる。

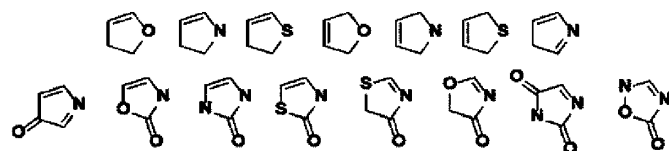
[0078] また、一部不飽和結合を有する「4員の非アリールヘテロ環」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、下記に示す構造のもの等が挙げられる。

[化34]



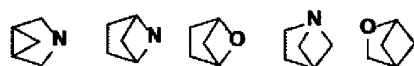
[0079] また、一部不飽和結合を有している「5員の非アリールヘテロ環」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、下記に示す構造のもの等が挙げられる。

[化35]



[0080] また、一部架橋構造を有している「5員の非アリールヘテロ環」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、下記に示す構造のもの等が挙げられる。

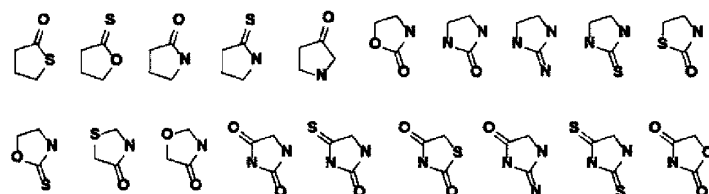
[化36]



[0081] また、カルボニルやチオカルボニル等を含んでいる「5員の非アリールヘテロ環」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、下記に示す

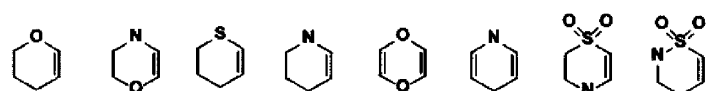
構造のもの等が挙げられる。

[化37]



[0082] また、一部不飽和結合を有している「6員の非アリアルヘテロ環」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、下記に示す構造のもの等が挙げられる。

[化38]



[0083] また、一部架橋構造を有している「6員の非アリアルヘテロ環」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、下記に示す構造のもの等が挙げられる。

[化39]



[0084] 「C₁₋₆アルコキシ」または「C₁₋₆アルコキシ基」とは「C₁₋₆アルキルオキシ」のことであり、「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルコキシ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルコキシ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシ」が挙げられる。「C₁₋₃アルコキシ」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシなどが挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシ、1,1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルブ

ロポキシなどが挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、4-メチルペンチロキシ、3-メチルペンチロキシ、2-メチルペンチロキシ、1-メチルペンチロキシ、ヘキシロキシなどが挙げられる。

[0085] 「C₃₋₆脂環式オキシ」または「C₃₋₆脂環式オキシ基」とは、(C₃₋₆脂環式基) - O - 基を意味し、該C₃₋₆脂環式部分は、C₃₋₆脂環式基と同義である。「C₃₋₆脂環式オキシ基」は、「C₃₋₆シクロアルコキシ基」を含む。「シクロアルコキシ基」は、「シクロアルキルオキシ」のことであり、「シクロアルキル」部分は、前記「シクロアルキル」と同義である。「C₃₋₆脂環式オキシ基」の具体例としては、例えば、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペントキシ基、シクロヘキトキシ基などが挙げられる。

[0086] 「C₆₋₁₀アリールオキシ基」のC₆₋₁₀アリール部分は、上記C₆₋₁₀アリールと同義である。「C₆₋₁₀アリールオキシ基」として、好ましくは「C₆もしくはC₁₀のアリールオキシ基」が挙げられる。「C₆₋₁₀アリールオキシ基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等が挙げられる。

[0087] 「5員または6員のヘテロアリールオキシ基」の5員または6員のヘテロアリール部分は、上記「5員のヘテロアリール」もしくは「6員のヘテロアリール」と同義である。「5員または6員のヘテロアリールオキシ基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、ピラゾイルオキシ基、トリアゾイルオキシ基、チアゾイルオキシ基、チアジアゾイルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダゾイルオキシ基等が挙げられる。

[0088] 「4～10員の非アリールヘテロ環オキシ基」の4～10員の非アリールヘテロ環部分は、上記「4～10員の非アリールヘテロ環」と同義である。「4～10員の非アリールヘテロ環オキシ基」として、好ましくは、「4～6員の非アリールヘテロ環オキシ基」である。「4～10員の非アリールヘ

テロ環オキシ基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えばテトラヒドロフラニルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、アゼチジニルオキシ基、ピロリジニルオキシ基、ピペリジニルオキシ基等が挙げられる。

[0089] 「 C_{1-6} アルキルチオ基」の C_{1-6} アルキル部分は、上記 C_{1-6} アルキルと同義である。「 C_{1-6} アルキルチオ基」として、好ましくは「 C_{1-4} アルキルチオ基」であり、より好ましくは「 C_{1-3} アルキルチオ基」である。「 C_{1-6} アルキルチオ基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、イソプロピルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基等が挙げられる。

[0090] 「 C_{3-10} 脂環式チオ」または「 C_{3-10} 脂環式チオ基」は、(C_{3-10} 脂環式基) - S - 基を意味し、該 C_{3-10} 脂環式部分は、上記 C_{3-10} 脂環式基と同義である。「 C_{3-10} 脂環式チオ基」として、好ましくは「 C_{3-6} 脂環式チオ基」である。「 C_{3-6} 脂環式チオ基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられる。

[0091] 「 C_{6-10} アリールチオ」または「 C_{6-10} アリールチオ基」の C_{6-10} アリール部分は、上記 C_{6-10} アリールと同義である。「 C_{6-10} アリールチオ基」として、好ましくは「 C_6 もしくは C_{10} のアリールチオ基」が挙げられる。「 C_{6-10} アリールオキシ基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、フェニルチオ基、1-ナフチルチオ基、2-ナフチルチオ基等が挙げられる。

[0092] 「5員または6員のヘテロアリールチオ」または「5員または6員のヘテロアリールチオ基」の5員または6員のヘテロアリール部分は、上記「5員のヘテロアリール」もしくは「6員のヘテロアリール」と同義である。「5員または6員のヘテロアリールチオ基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えば、ピラゾイルチオ基、トリアゾイルチオ基、チアゾイルチ

オ基、チアジアゾイルチオ基、ピリジルチオ基、ピリダゾイルチオ基等が挙げられる。

[0093] 「4～10員の非アリールヘテロ環チオ」または「4～10員の非アリールヘテロ環チオ基」の4～10員の非アリールヘテロ環部分は、上記「4～10員の非アリールヘテロ環」と同義である。「4～10員の非アリールヘテロ環チオ基」として、好ましくは、「4～6員の非アリールヘテロ環チオ基」である。「4～10員の非アリールヘテロ環チオ基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えばテトラヒドロピラニルチオ基、ピペリジニルチオ基等が挙げられる。

[0094] 「C₁₋₆アルキルカルボニル」または「C₁₋₆アルキルカルボニル基」とは、上記「C₁₋₆アルキル基」で置換されたカルボニル基を意味する。「C₁₋₆アルキルカルボニル基」として、好ましくは、「C₁₋₄アルキルカルボニル基」である。「C₁₋₆アルキルカルボニル基」の具体例として、これらに限定されないが、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。

[0095] 「C₃₋₁₀脂環式カルボニル」または「C₃₋₁₀脂環式カルボニル基」とは、上記「C₃₋₁₀脂環式基」で置換されたカルボニル基を意味する。「C₃₋₁₀脂環式カルボニル基」として、好ましくは、「C₃₋₆脂環式カルボニル基」である。「C₃₋₁₀脂環式カルボニル基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えばシクロプロピルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基等が挙げられる。

[0096] 「C₆₋₁₀アリールカルボニル」または「C₆₋₁₀アリールカルボニル基」とは、上記「C₆₋₁₀アリール」で置換されたカルボニル基を意味する。「C₆₋₁₀アリールカルボニル基」として、好ましくは、「C₆またはC₁₀のアリールカルボニル基」である。「C₆₋₁₀アリールカルボニル基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えばベンゾイル基、1-ナフチルカルボニル基、2-ナフチルカルボニル基等が挙げられる。

[0097] 「5員または6員のヘテロアリールカルボニル」または「5員または6員

のヘテロアリールカルボニル基」とは、上記「5員または6員のヘテロアリール」で置換されたカルボニル基を意味する。「5員または6員のヘテロアリールカルボニル基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えばピラゾイルカルボニル基、トリアゾイルカルボニル基、チアゾイルカルボニル基、チアジアゾイルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピリダゾイルカルボニル基等が挙げられる。

[0098] 「4～10員の非アリールヘテロ環カルボニル」または「4～10員の非アリールヘテロ環カルボニル基」とは、上記「4～10員の非アリールヘテロ環」で置換されたカルボニル基を意味する。「4～10員の非アリールヘテロ環カルボニル基」として、好ましくは、「4～6員の非アリールヘテロ環カルボニル基」である。「4～10員の非アリールヘテロ環カルボニル基」の具体例としては、これらに限定されないが、アゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジニルカルボニル基、モルホリニルカルボニル基等が挙げられる。

[0099] 「C₁₋₆アルキルスルホニル」または「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、上記「C₁₋₆アルキル基」で置換されたスルホニル基を意味する。「C₁₋₆アルキルスルホニル基」として、好ましくは「C₁₋₄アルキルスルホニル基」である。「C₁₋₆アルキルスルホニル基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えばメチルスルホニル基、プロピオニルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられる。

[0100] 「C₃₋₁₀脂環式スルホニル」または「C₃₋₁₀脂環式スルホニル基」とは、上記「C₃₋₁₀脂環式基」で置換されたスルホニル基を意味する。「C₃₋₁₀脂環式スルホニル基」として、好ましくは「C₃₋₆脂環式スルホニル基」である。「C₃₋₁₀脂環式スルホニル基」の具体例としては、これらに限定されないが、例えばシクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基等が挙げられる。

[0101] 「C₆₋₁₀アリールスルホニル」または「C₆₋₁₀アリールスルホニル基」とは、上記「C₆₋₁₀アリール」で置換されたスルホニル基を意味する。「C₆₋

₁₀アリールスルホニル基」として、好ましくは「C₆またはC₁₀のアリールスルホニル基」である。「C₆₋₁₀アリールスルホニル基」の具体例としては、これらに限定されないが、フェニルスルホニル基、1-ナフチルスルホニル基、2-ナフチルスルホニル基等が挙げられる。

[0102] 「5員または6員のヘテロアリールスルホニル」または「5員または6員のヘテロアリールスルホニル基」とは、上記「5員または6員のヘテロアリール」で置換されたスルホニル基を意味する。「5員または6員のヘテロアリールスルホニル基」の具体例としては、ピラゾイルスルホニル基、トリアゾイルスルホニル基、チアゾイルスルホニル基、チアジアゾイルスルホニル基、ピリジルスルホニル基、ピリダゾイルスルホニル基等が挙げられる。

[0103] 式(1)で表される本発明の化合物において、X¹、X²、X³、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^A、Y、及びZの好ましいものは以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

[0104] X¹の好ましい態様としては、CR¹が挙げられる。

[0105] X²の好ましい態様としては、CR²が挙げられる。

[0106] X³の好ましい態様としては、CR³が挙げられる。

[0107] R¹、R²、及びR³の好ましい態様としては、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン、

(3) C₁₋₆アルコキシ、又は

(4) C₁₋₆アルキル(該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1~3個の置換基によって置換されていてもよい)が挙げられる。

[0108] R¹、R²、及びR³のより好ましい態様としては、

(1) 水素原子、

(2) フッ素、クロロ、

(3) C₁₋₃アルコキシ、又は

(4) C_{1-6} アルキルが挙げられる。

[0109] R^1 、 R^2 、及び R^3 の更に好ましい態様としては、

(1) 水素原子、

(2) フッ素、又はクロロが挙げられる。

[0110] R^1 、 R^2 、及び R^3 の最も好ましい態様としては、水素原子が挙げられる。

[0111] R^A の好ましい態様としては、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン、

(3) シアノ、

(4) C_{1-6} アルコキシ、又は

(5) C_{1-6} アルキル (該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい) が挙げられる。

[0112] R^A のより好ましい態様としては、

(1) 水素原子、

(2) フッ素、クロロ

(3) C_{1-3} アルコキシ、又は

(4) C_{1-3} アルキルが挙げられる。

[0113] R^A の最も好ましい態様としては、フッ素又はクロロが挙げられる。

[0114] Y の好ましい態様としては、

(1) ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} アルキル (該アルコキシ基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい) からなる群から選択される、同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、又は、

(2) ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} アルキル (該アルコキシ基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基で置換されてい

てもよい) からなる群から選択される、同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい 6～10 員のヘテロアリールが挙げられる。

[0115] Y のより好ましい態様としては、

(1) ハロゲン、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、及び C_{1-3} アルキル(該アルコキシ基、及び該アルキル基はハロゲン、及びヒドロキシからなる群から選択される、同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) からなる群から選択される、同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、又は

(2) ハロゲン、シアノ、 C_{1-3} アルコキシ、及び C_{1-3} アルキル(該アルコキシ基、及び該アルキル基は 1～3 個のフッ素で置換されていてもよい) からなる群から選択される、同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい 6 員のヘテロアリールが挙げられる。

[0116] Y の更に好ましい態様としては、

(1) Y がフッ素、クロロ、シアノ、メトキシ、メチル、及び $-CH_2OH$ からなる群から選択される、同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、又は (2) 6 員の無置換ヘテロアリールが挙げられる。

[0117] Y の最も好ましい態様としては、無置換フェニルが挙げられる。

[0118] Z の好ましい態様としては、ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、メチルエステル、 $-CONH_2$ 、及び C_{1-6} アルキル(該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、該メチルエステル基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及び $-NR^4R^5$ からなる群から選択される、同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) からなる群から選択される、同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリールが挙げられる。

[0119] Z のより好ましい態様としては、フッ素、クロロ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、及び C_{1-6} アルキル(該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、及び該アルキル基はフッ

素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及び $-NR^4R^5$ からなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよいフェニルが挙げられる。

[0120] Zの更に好ましい態様としては、フッ素、クロロ、シアノ、メトキシ、 C_{1-3} アルキル、 $-CH_2OH$ 、及び $-CH_2NR^4R^5$ からなる群から選択される、同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよいフェニルが挙げられる。

[0121] R^4 及び R^5 の好ましい態様としては、

(1) 水素原子、

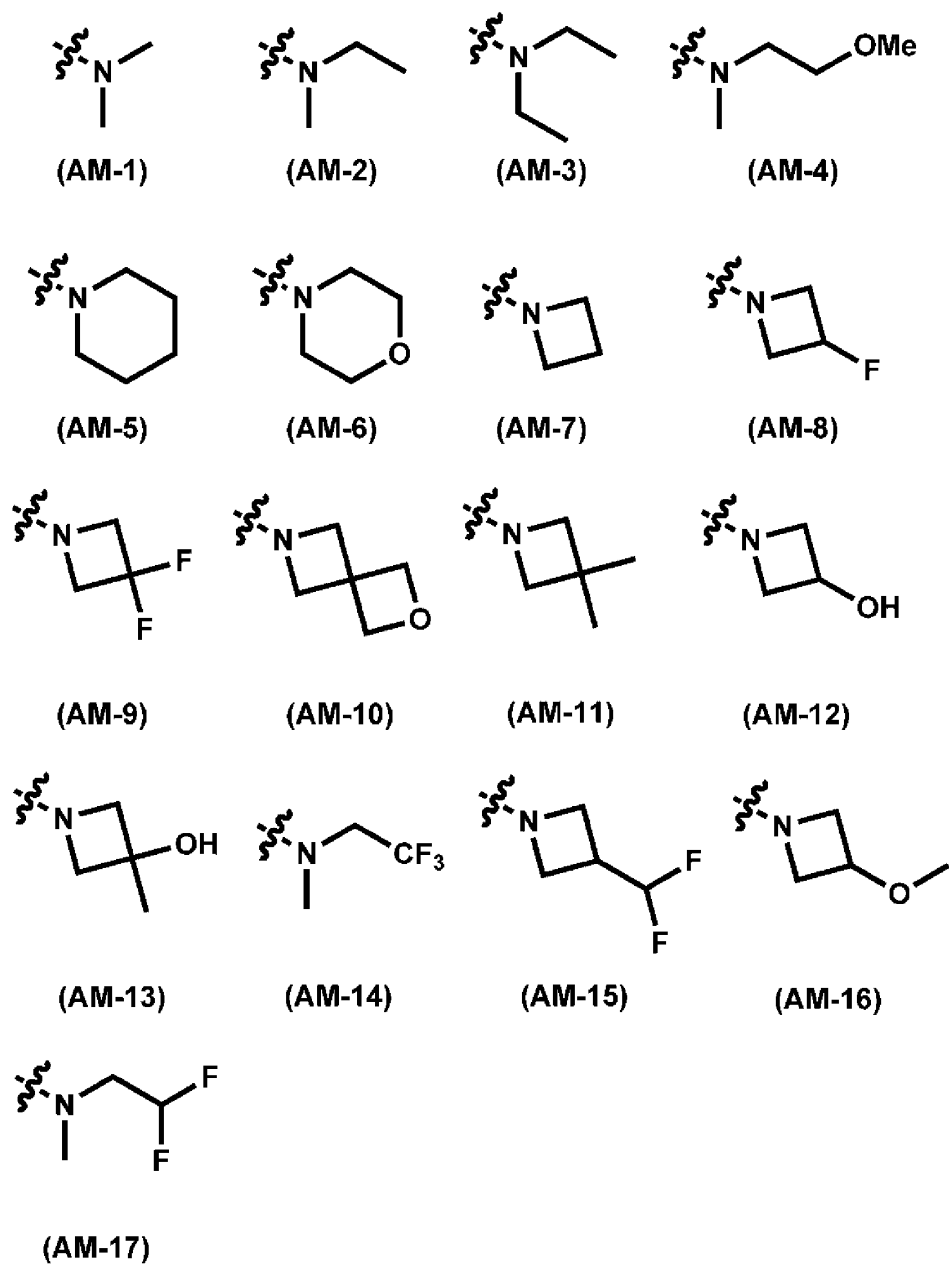
(2) C_{3-6} シクロアルキル、又は

(3) C_{1-6} アルキル（該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、及び4～6員の非アリアルヘテロ環基からなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい）が挙げられる。

[0122] R^4 及び R^5 のより好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキル（該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、及び4～6員の非アリアルヘテロ環基からなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい）が挙げられる。

[0123] $-NR^4R^5$ の好ましい態様としては、式(AM-1)、(AM-2)、(AM-3)、(AM-4)、(AM-5)、(AM-6)、(AM-7)、(AM-8)、(AM-9)、(AM-10)、(AM-11)、(AM-12)、(AM-13)、(AM-14)、(AM-15)、(AM-16)又は(AM-17)が挙げられる。

[化40]



[0124] $-NR^4R^5$ のより好ましい態様としては、式 (AM-1)、(AM-2)、(AM-4)、(AM-6)、(AM-7)、(AM-8)、(AM-9)、又は (AM-10) が挙げられる。

[0125] $-NR^4R^5$ のさらに好ましい態様としては、式 (AM-1)、(AM-7)

)、(AM-8)、(AM-9)、又は(AM-10)が挙げられる。

[0126] 式(1)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(A)が挙げられる。

(A)

X^1 が、 CR^1 又はNであり、

X^2 が、 CR^2 又はNであり、

X^3 が、 CR^3 又はNであり、

ここにおいて、(1) X^1 がNの場合、 X^2 は CR^2 であり、かつ X^3 は CR^3 であり、(2) X^2 がNの場合、 X^1 は CR^1 であり、かつ X^3 は CR^3 であり、

(3) X^3 がNの場合、 X^1 は CR^1 であり、かつ X^2 は CR^2 であり、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン、

(3) C_{1-6} アルコキシ、又は

(4) C_{1-6} アルキル(該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1~3個の置換基によって置換されていてもよい)であり、

R^A が、水素原子、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} アルキル(ハロゲン及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

Yが、

(1) ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、及び C_{1-6} アルキル(該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)からなる群から選択される、同一又は異なる1~5個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール、又は

(2) ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルア

ミノ及びC₁₋₆アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい6～10員のヘテロアリールであり、

Zが、ハロゲン、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、C₁₋₆アルキルエステル、-CONH₂、及びC₁₋₆アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、該アルキルエステル基、及び該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシ、及び-NR⁴R⁵からなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールであり、

R⁴及びR⁵が、それぞれ独立して、またR⁴及びR⁵が複数ある場合はこれらも独立して、

(1) 水素原子、

(2) C₃₋₆シクロアルキル、又は

(3) C₁₋₆アルキル（該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₆シクロアルコキシ、及び4～6員の非アリールヘテロ環基からなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい）、ここにおいて、R⁴及びR⁵は結合する窒素原子と一緒にあって、4～10員の含窒素非アリールヘテロ環（該含窒素非アリールヘテロ環は、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）を形成してもよい、である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0127] 式(1)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(B)が挙げられる。

(B)

X^1 が、 CR^1 であり、

X^2 が、 CR^2 であり、

X^3 が、 CR^3 であり、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) ハロゲン、

(3) C_{1-6} アルコキシ、又は

(4) C_{1-6} アルキル（該アルキル基はハロゲン、ヒドロキシ、及び C_{1-6} アルコキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい）であり、

R^A が、水素原子、フッ素、クロロ、 C_{1-6} アルコキシ、又は C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、及び該アルキル基は1～3個のフッ素又はメトキシで置換されていてもよい）であり、

Y が、

(1) ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、及び C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、及び該アルキル基はハロゲン及びヒドロキシからなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよいフェニル、又は

(2) ハロゲン、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、及び該アルキル基は1～3個のフッ素で置換されていてもよい）からなる群から選択される、同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい6員のヘテロアリアルであり、

Z が、フッ素、クロロ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、メタンスルホニル、ジメチルアミノ、メチルエステル、 $-CONH_2$ 、及び C_{1-6} アルキル（該アルコキシ基、該メタンスルホニル基、該ジメチルアミノ基、該メチルエステル基、及び該アルキル基はフッ素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、及び $-NR$

R^4 R^5 からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、また R^4 及び R^5 が複数ある場合はこれらも独立して、 C_{1-6} アルキル (該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、及び 4 ～ 6 員の非アリールヘテロ環基からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基によって置換されていてもよい) であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 は結合する窒素原子と一緒にあって、4 ～ 10 員の含窒素非アリールヘテロ環を形成してもよい、である

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0128] 式 (1) で表される化合物の 1 つの態様としては、以下の (C) が挙げられる。

(C)

X^1 が、 CR^1 であり、

X^2 が、 CR^2 であり、

X^3 が、 CR^3 であり、

R^1 、 R^2 及び R^3 が、それぞれ独立して、

(1) 水素原子、

(2) フッ素、又はクロロであり、

R^A がフッ素又はクロロであり、

Y が、

(1) フッ素、クロロ、シアノ、メトキシ、メチル、及び $-CH_2OH$ からなる群から選択される、同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよいフェニル、又は

(2) 6 員の無置換ヘテロアリールであり、

Z が、フッ素、クロロ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OH$ 、及び $-CH_2NR^4R^5$ からなる群から選択される、同一又は異なる

1～2個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

R^4 及び R^5 が、それぞれ独立して、また R^4 及び R^5 が複数ある場合はこれらも独立して、 C_{1-6} アルキル（該アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、及び4～6員の非アリアルヘテロ環基からなる群から選択される、同一又は異なる1～3個の置換基によって置換されていてもよい）であり、ここにおいて、 R^4 及び R^5 は結合する窒素原子と一緒にあって、4～10員の含窒素非アリアルヘテロ環を形成してもよい、である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0129] 式(1)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(D)が挙げられる。

(D)

X^1 が、 CR^1 であり、

X^2 が、 CR^2 であり、

X^3 が、 CR^3 であり、

R^1 、 R^2 及び R^3 が、ともに水素原子であり、

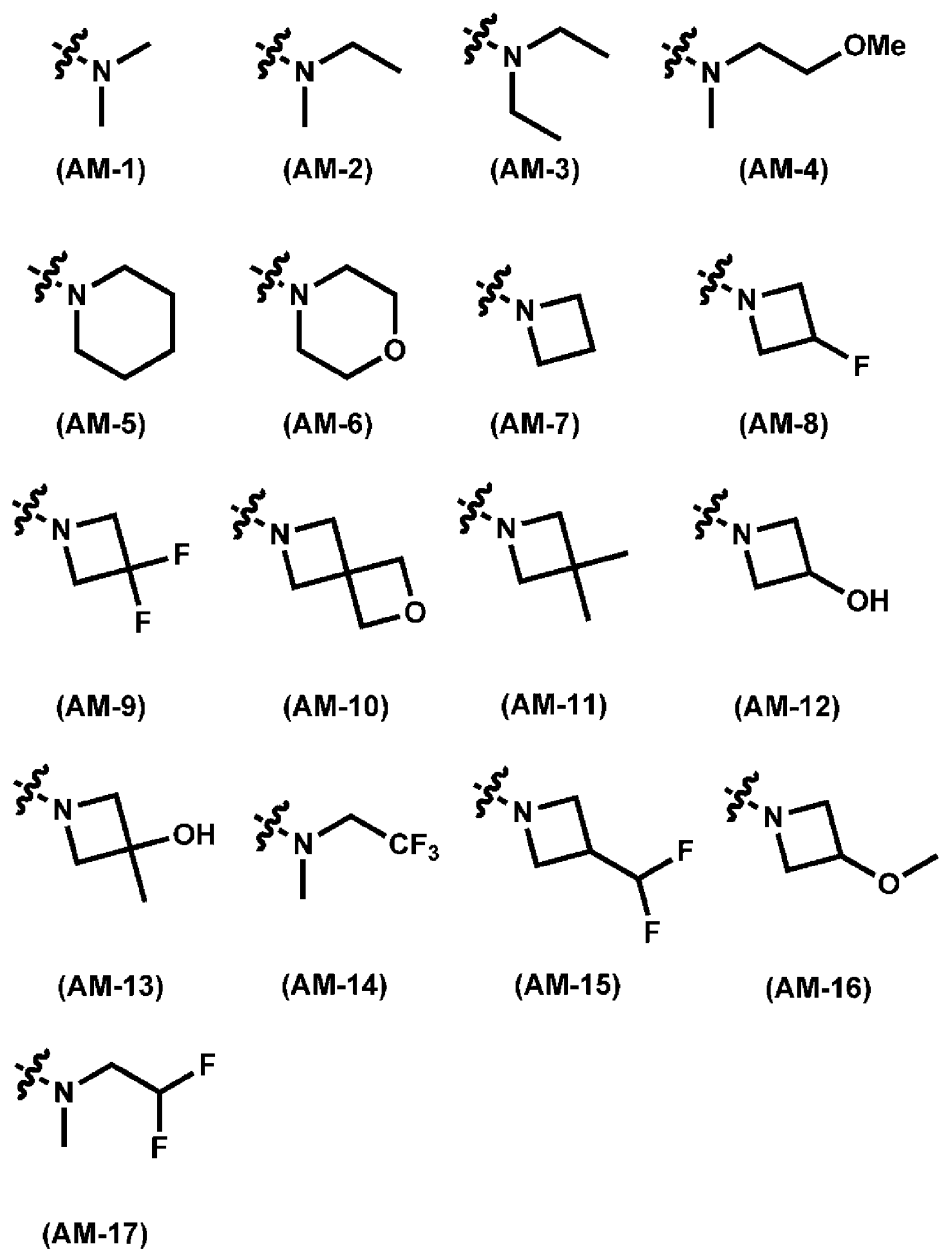
R^4 が、フッ素又はクロロであり、

Yが、無置換のフェニル、無置換のピリジン、又は無置換のピリミジンであり、

Zが、フッ素、クロロ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル、 $-CH_2OH$ 、及び $-CH_2NR^4R^5$ からなる群から選択される、同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

$-NR^4R^5$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、式(AM-1)、(AM-2)、(AM-3)、(AM-4)、(AM-5)、(AM-6)、(AM-7)、(AM-8)、(AM-9)、(AM-10)、(AM-11)、(AM-12)、(AM-13)、(AM-14)、(AM-15)、(AM-16)又は(AM-17)：

[化41]



である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0130] 「製薬学的に許容される塩」としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、又はクエン酸塩、シュウ酸塩、

フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。また、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基塩、又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-エチルピリジン、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、トロメタミン〔トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*, *N*'-ジベンジルエチルアミン、の有機塩基塩等が挙げられる。さらに、「製薬学的に許容される塩」としては、アルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の塩基性アミノ酸又は酸性アミノ酸とのアミノ酸塩も挙げられる。

[0131] 原料化合物及び中間体の好適な塩及び医薬品原料として許容しうる塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩又は*p*-トルエンスルホン酸塩等）及び無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩又はリン酸塩等）のような酸付加塩、アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸又はグルタミン酸等）との塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩又はカリウム塩等）及びアルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩又はマグネシウム塩等）等の金属塩、アンモニウム塩、又は有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩又は*N*, *N*'-ジベンジルエチレンジアミン塩等）等の他、当業者が適宜選択することができる。

[0132] 本発明の化合物の塩を取得したいとき、本発明の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解若しくは懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法

により塩を形成させればよい。

- [0133] 本発明において、式（１）で表される化合物のいずれか１つ又は２つ以上の１Hを２H（D）に変換した重水素変換体も、式（１）で表される化合物に包含される。

本発明には、式（１）で表される化合物、又はその製薬学的に許容される塩が含まれる。また、本発明の化合物は、水和物及び／又は各種溶媒との溶媒和物（エタノール和物等）の形で存在することもあるので、これらの水和物及び／又は溶媒和物も本発明の化合物に含まれる。さらに、本発明には、本発明の化合物（１）のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、及びあらゆる様態の結晶形のもの、さらにこれらの混合物も含まれる。

- [0134] 本発明の化合物（１）の中には、光学活性中心に基づく光学異性体、分子内回転の束縛により生じた軸性又は面性キラリティーに基づくアトロプ異性体、その他の立体異性体、互変異性体、及び幾何異性体等が存在し得るものがあるが、これらを含め、全ての可能な異性体及びそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。

- [0135] 特に光学異性体やアトロプ異性体は、ラセミ体として、又は光学活性の出発原料や中間体がい用いられた場合には光学活性体として、それぞれ得ることができる。必要であれば、下記製造法の適切な段階で、対応する原料、中間体又は最終品のラセミ体を、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法等の公知の分離方法によって、物理的に又は化学的にそれらの光学対掌体に分割することができる。具体的には、例えばジアステレオマー法では、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体から２種のジアステレオマーを形成する。この異なるジアステレオマーは一般に物理的性質が異なるため、分別結晶化等の公知の方法によって分割することができる。

- [0136] 本発明の化合物の製造方法について以下に述べるが、本発明の化合物の製造法はこれらに限定されるものではない。

- [0137] 本発明の化合物は、これらに限定されないが、例えば、下記に記した製造法によって製造することができる。これらの製造法は、有機合成化学を習熟

している者の知識に基づき、適宜改良することができる。下記製造法において、原料として用いられる化合物は、反応に支障をきたさない限り、それらの塩を用いてもよい。

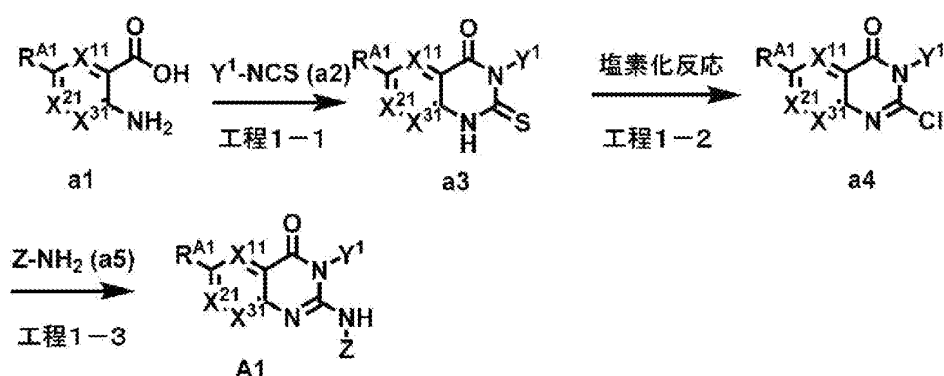
- [0138] 下記製造法において、具体的に保護基の使用を明示していなくても、反応点以外のいずれかの官能基が反応条件で変化する場合、または反応後の処理を実施するのに不適当な場合には、反応点以外を必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより目的化合物を得ることができる。これらの過程で用いられる保護基としては、文献 (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999)) 等に記載されている通常の保護基を用いることができる。また、保護基の導入および除去は、有機合成化学で常用される方法 (例えば、上記文献に記載の方法等) またはそれらに準じた方法により行うことができる。
- [0139] 下記製造法における出発原料および中間体は、市販品として購入可能であるか、または公知文献に記載された方法もしくは公知化合物から公知の方法に準じて合成することにより入手可能である。また、これらの出発原料および中間体は、反応に支障をきたさない限り、それらの塩を用いてもよい。
- [0140] 下記製造法における中間体および目的化合物は、それらの官能基を適宜変換することによって、本発明に含まれる別の化合物へ変換することもできる。その際の官能基の変換は、有機合成化学で常用される方法 (例えば、R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999)に記載されている方法等) またはそれらに準じた方法により行うことができる。
- [0141] 下記製造法における不活性溶媒とは、反応で用いられる原料、試薬、塩基、酸、触媒、配位子等 (以下、「反応で用いられる原料等」と称することもある) と反応しない溶媒を意味する。また、各工程で使用する溶媒が、反応で用いられる原料等と反応する場合であっても、目的の反応が進行して目的化合物が得られる限り、不活性溶媒として使用することができる。

[0142] 式(1)で表される本発明の化合物は、例えば、下記の製造法1～3により製造することができる。

[0143] 製造法1

式(1)で表される化合物のうち、式[A1]で表せられる化合物は、例えば、下記の製法により製造することができる。

[化42]



[0144] (式中、 R^{A1} が水素原子、ハロゲン、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシであり、 X^{11} が CR^1 であり、 X^{21} が CR^2 であり、 X^{31} が CR^3 であり、 Y^1 が置換されていてもよい C_{6-10} アリールであり、 Z 、 R^1 、 R^2 及び R^3 が項1と同義である。)

[0145] 化合物 **a1** は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、Anais da Academia Brasileira de Ciencias 2015, 87(3), 1525-1529等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0146] 化合物 **a2** は、市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、国際公開第2009/131926号、Organic Letters (2016), 18(2), 188-191等に記載の方法に準じて製造することができる。

[0147] [工程1-1:環化反応]

化合物 **a3** は、化合物 **a1** と化合物 **a2** とを適当な塩基存在下、無溶媒又は適当な溶媒中で、常圧又は加圧下で反応させることにより製造することができる。塩基としては、後記に例示される塩基等から適宜選択されるが、好

ましくはトリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくはエタノール又はイソプロパノールが挙げられる。反応時間は、通常5分～48時間であり、好ましくは1時間～12時間である。反応温度は、通常-78℃～150℃であり、好ましくは25℃～150℃である。

[0148] 本反応は、European Journal of Medicinal Chemistry 2016, 112, 106-113, Synthetic Communications 2017, 47(11), 1040-1045等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0149] [工程1-2:塩素化反応]

化合物a4は、化合物a3を、無溶媒又は適当な溶媒中、適当な塩素化試薬と反応させることにより製造することができる。溶媒としては、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくはトルエン又はクロロホルムが挙げられる。塩素化試薬としては、原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えば、塩化ホスホリル、五塩化リン、塩化チオニル、塩化スルフリル等が挙げられる。これらの塩素化試薬は、それぞれ単独で又は2種以上の混合物として用いられ、好ましくは塩化ホスホリルと五塩化リン

の混合物である。反応時間は、通常5分～48時間であり、好ましくは1時間～12時間である。反応温度は、通常-78℃～150℃、好ましくは25℃～150℃である。

[0150] 本反応はJournal of Medicinal Chemistry 2014, 57(5), 2091-2106、Bioorganic & Medicinal Chemistry 2010, 18(8), 2836-2848等に記載されている方法に準じて行うことができる。

[0151] [工程1-3:置換反応]

化合物A1は、化合物a4と化合物a5とを、無溶媒下又は適当な溶媒中で、常圧又は加圧下で反応させることにより製造することができる。溶媒としては、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応時間は、通常5分～48

時間であり、好ましくは5分～12時間である。反応温度は、通常0℃～250℃、好ましくは50℃～200℃である。本反応は、必要に応じて塩基の存在下で行ってもよい。塩基としては、後記に例示される塩基等から適宜選択されるが、好ましくはフッ化カリウムが挙げられる。

[0152] 化合物a5は、市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、The Journal of Organic Chemistry 2009, 74 (12), 4542-4546等に記載されている方法に準じて製造することができる。

[0153] 製造法2

式(1)で表される化合物のうち、式[B1]で表せられる化合物は、例えば、下記の製法により製造することができる。

[化43]



[0154] (式中、R^{A1}が水素原子、ハロゲン、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシであり、X¹¹がCR¹であり、X²¹がCR²であり、X³¹がCR³であり、R¹、R²、R³、Y、及びZが項1と同義である。)

[0155] 化合物b1及び化合物b2は、それぞれ製造法1における化合物a1及び化合物a5の製造方法に準じて製造することができる。

[0156] [工程2-1：置換反応]

化合物B1は、適当な塩基及び適当な溶媒を用いて、製造法1における工程1-3に準じて、製造することができる。溶媒としては、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくはN-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、又はジメチルスルホキシドが挙げられる。塩基としては、後記に例示される塩基等から適宜選択されるが、好ましくはリチウム（ビスト

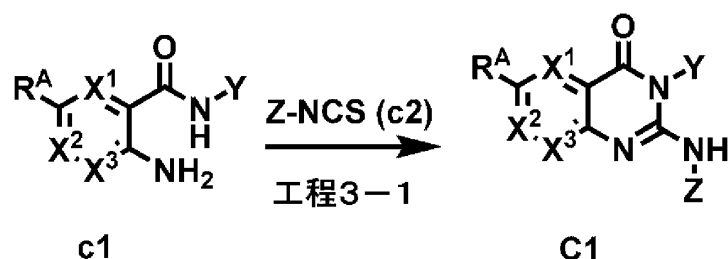
リメチルシリル) アミド又は水素化ナトリウムが挙げられる。反応時間は、通常5分～48時間であり、好ましくは5分～12時間である。反応温度は、通常－78℃～150℃、好ましくは0℃～100℃である。

[0157] 製造法3

式(1)で表される化合物の内、式[C1]で表せられる化合物は、例えば、下記の製

法により製造することができる。

[化44]



[0158] (式中、 R^{A} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 Y 、及び Z は項1と同義である)

[0159] [工程3-1：環化反応]

化合物C1は、Helvetica Chimica Acta (2016), 99(5), 378-383に記載の方法に従い化合物c1と化合物c2を臭化銅及び塩基存在下、無溶媒下又は適当な溶媒中で、常圧又は加圧下で反応させることにより製造することができる。塩基としては、後記に例示される塩基等から適宜選択されるが、好ましくはトリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。溶媒としては、後記に例示される溶媒等から適宜選択されるが、好ましくはジメチルホルムアミドが挙げられる。反応時間は、通常5分～48時間であり、好ましくは1時間～48時間である。反応温度は、通常0℃～150℃、好ましくは25℃～100℃である。

[0160] 化合物c1は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、国際公開第2001/018536号、国際公開第2001/19788号等に記載されている方法に準じて製造することができる。

- [0161] 化合物 c 2 は市販されているものを使用するか、又は公知の方法、例えば、国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 1 9 2 6 号、Journal of Organic Chemistry (1986), 51(13), 2613-15等に記載されている方法に準じて、化合物 a 5 から製造することができる。
- [0162] 上記の各製造法の各工程において使用される塩基は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであるが、例えば、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ類、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような金属フッ化物、水素化ナトリウム、水素化カリウムのような金属水素化類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウム t-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム（ビストリメチルシリル）アミドのような有機金属塩基類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）、1, 8-ジアザビスクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン（DBU）のような有機塩基類が挙げられる。
- [0163] 上記の各製造法の各工程において使用される溶媒は、反応や原料化合物の種類等によって適時選択されるべきであるが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類、アセトン、メチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサンのようなエーテル類、トルエン、ベンゼンのような芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンのような脂肪族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチル-2-ピロリドンのようなアミド類、ジメチルスルホキシド（DMSO）のようなスルホキシド類、アセトニトリルのようなニトリル類が挙げられ、これらの溶媒は単独又は2種類以上混合して用いることができる。また反応の種類によっては、有機塩基類を溶媒として用いてもよい。

- [0164] 式(1)で表される本発明の化合物又はその中間体は、当業者に公知の方法で分離、精製することができる。例えば、抽出、分配、再沈殿、カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、イオン交換カラムクロマトグラフィー若しくは分取液体クロマトグラフィー）又は再結晶等が挙げられる。
- [0165] 再結晶溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ジクロロメタン若しくはクロロホルム等のハロゲン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド若しくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、又はこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他の精製方法としては、実験化学講座（日本化学会編、丸善）1巻等に記載された方法等を用いることができる。また、本発明の化合物の分子構造の決定は、それぞれの原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法、円二色性スペクトル分析法等の分光学的手法、及び質量分析法により容易に行える。
- [0166] また、上記製造方法における中間体又は最終生成物は、その官能基を適宜変換すること、また特に、アミノ、水酸基、カルボニル、ハロゲン等から種々の側鎖を伸張すること、及び、その際に必要に応じて下記の保護、脱保護を行うことによって、本発明に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換及び側鎖の伸張は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999)等を参照）によって行うことができる。
- [0167] アミノの保護基としては、例えば、アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル）、ホルミル、フェニルカルボニル、アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、フェニルオキシカルボニル、アリールアルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）、トリチル、フタロイル

、トシル、ベンジルが用いられる。

[0168] カルボキシルの保護基としては、例えば、アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル）、フェニル、ベンジル、トリチル、シリル（例えば、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル）が用いられる。

[0169] ヒドロキシの保護基としては、例えば、メチル、*tert*-ブチル、アリル、置換されているメチル（例えば、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル）、エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、トリチル、アリールアルキル（例えば、ベンジル）、アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル）、ホルミル、ベンゾイル、アリールアルキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）、シリル（例えば、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル）が用いられる。

[0170] カルボニルの保護は、カルボニルをアサイクリックケタール（ジメチルケタールやジエチルケタール等）やサイクリックケタール（1, 3-ジオキソランや1, 3-ジオキサン等）に変換させることによって行うことができる。

[0171] 式（1）で表される本発明の化合物又はその製薬学的に許容される塩には、不斉が生じる場合又は不斉炭素を有する置換基を有する場合があります、そのような化合物にあつては光学異性体が存在する。本発明の化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものも含まれ、通常の方法に従って製造することができる。

[0172] 製造方法としては、例えば、不斉点を有する原料を用いる方法か、又は途中の段階で不斉を導入する方法が挙げられる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割等を行うことで、光学異性体を得ることができる。光学分割法としては、例えば、式（1）で表される化合物又はその中間体が、塩基性官能基を有する場合には、不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコ

ール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒、又は上記溶媒から選択される2種以上の混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、 α -ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸等のジカルボン酸、カンファースルホン酸、ブロモカンファースルホン酸等のスルホン酸)を用いて塩を形成させるジアステレオマー法が挙げられる。

[0173] 式(1)で表される本発明の化合物又はその中間体が、カルボキシル基等の酸性官能基を有する場合には、光学活性なアミン(例えば1-フェニルエチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)を用いて、塩を形成させることにより、光学分割を行うこともできる。

[0174] 塩を形成させる温度としては、 -50°C から溶媒の沸点までの範囲、好ましくは 0°C から沸点までの範囲、より好ましくは室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸又はアミンの使用量は、基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じて結晶を不活性溶媒中(例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒;ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒;酢酸エチル等のエステル系溶媒;トルエン等の炭化水素系溶媒;アセトニトリル等の非プロトン系溶媒;又は上記溶媒から選択される2種以上の混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸又は塩基で処理し、フリー体として得ることもできる。

[0175] 以上説明した各々の製造法における原料、中間体のうち、特にあらためてその製造法を記載しなかったものについては、市販化合物であるか、又は市販化合物から当業者に公知の方法、若しくはそれに準じた方法によって合成

することができる。

[0176] 本発明の化合物は、神経の過剰興奮抑制作用を有し、てんかん及び筋萎縮性側索硬化症の治療薬、又はその予防薬として使用できる。また、本発明の化合物は、神経の過剰興奮が関与するその他の疾患、例えば、自閉症、パーキンソン病、アルツハイマー病、認知障害等の治療薬又は予防薬としても使用できる。

[0177] なお、本発明において、「予防」とは、疾患を発症していない健常人に対して本発明の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものである。「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人（患者）に対して本発明の有効成分を投与する行為である

[0178] 本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物1 kg体重当たり約0.01～1000 mg、更に好ましくは約0.1～500 mgを1～数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物1 kg体重当たり約0.01 mg～300 mg、更に好ましくは約1 mg～100 mgを投与することができる。

[0179] 本発明の化合物は、経口投与又は非経口投与により、直接又は適当な剤形を用いて製剤にし、投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム

、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

[0180] 本発明の化合物は、他の筋萎縮性側索硬化症薬又は抗てんかん薬と併用することができる。筋萎縮性側索硬化症薬としては、例えば、リルゾール、エダラボン等が挙げられる。抗てんかん薬としては、例えば、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、ゾニサミド、バロプロ酸ナトリウム等が挙げられる。

[0181] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも1つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「2つの値の範囲内」として明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。

[0182] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0183] 以上、本発明を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本発明を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本発明を限定する目的で提供したのではない。従って、本発明の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0184] 以下に本発明を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

[0185] 明細書の記載を簡略化するために参考例、実施例及び実施例中の表におい

て以下に示すような略号を用いることもある。置換基として用いられる略号としては、Meはメチル、Msはメタンスルホニル、Phはフェニルを意味する。TFAはトリフルオロ酢酸を意味する。NMRに用いられる記号としては、sは一重線、dは二重線、ddは二重線の二重線、tは三重線、tdは三重線の二重線、qは四重線、mは多重線、brは幅広い、brsは幅広い一重線、brsは幅広い多重線及びJは結合定数を意味する。

[0186] 高速液体クロマト質量分析計；LCMSの測定条件は、以下の通りであり、観察された質量分析の値[MS(m/z)]をMH⁺で、保持時間をR_t(分)で示す。なお、各実測値においては、測定に用いた測定条件を付記する。

[0187] 測定条件A

検出機器：Agilent 1200シリーズ, Agilent 6110
Quadrupole LC/MS

Column: SunFire C18 (3×30mm, 2.5 μm)

Solvent:

A液: 0.01% TFA/H₂O、B液: 0.01% TFA/MeCN

Gradient Condition:

0.0–0.2分; A/B=95:5

0.2–1.5分; A/B=95:5~5:95 (linear gradient)

1.5–2.8分; A/B=5:95

Flow rate; 1.5 ml/分

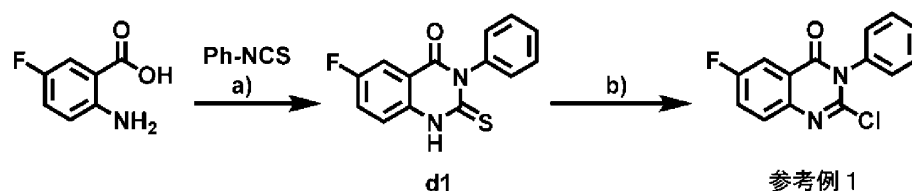
UV: 254 nm

カラム温度: 50℃

[0188] 参考例1

2-クロロ-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4(3H)-オン

[化45]



[0189] a) 6-フルオロ-3-フェニル-2-スルファニリデン-2, 3-ジヒドロキナゾリン-4 (1H) -オン (化合物 d 1) の製造

5-フルオロアントラニル酸 (1. 55 g) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2. 58 g) のエタノール (35 ml) 溶液にイソチアン酸フェニル (2. 02 g) を加え、過熱還流下 8 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、生じた固体をろ取、エタノール洗浄した。固体を室温で減圧乾燥することにより化合物 d 1 (2. 5 g) を得た。

LC-MS (測定条件 A) , m/z; 457 (M+H)⁺ ESI, Rt; 1.58,

[0190] b) 2-クロロ-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン (参考例 1) の製造

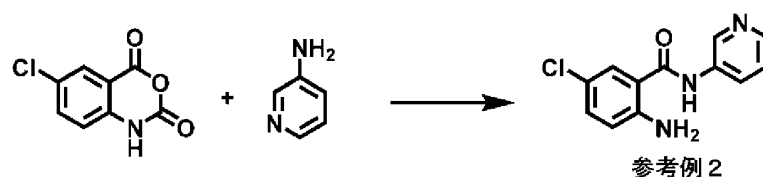
化合物 d 1 (2. 17 g)、五塩化リン (4. 16 g) 及びオキシ塩化リン (18. 3 g) の混合物を加熱還流下 6 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じた固体をろ取、水洗した。組成性物を酢酸エチルに溶解し飽和食塩水、続いて飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮して参考例 1 (2. 0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.29-7.32 (2H, m), 7.52-7.61 (4H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 7.90-7.93 (1H, m).

[0191] 参考例 2

2-アミノ-5-クロロ-N-(ピリジン-3-イル) ベンズアミド

[化46]



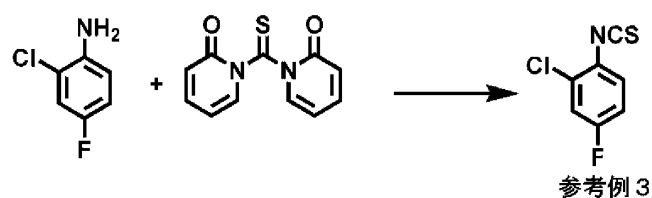
[0192] 6-クロロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-2,4(1H)-ジオン(400mg)及びピリジン-3-アミン(950mg)を110℃で5時間攪拌した。反応液をアミノシリカゲルカラム(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル)で精製し、参考例2(240mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ:6.54(2H, s), 6.80 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.25 - 7.27(1H, m), 7.37 - 7.40 (1H,m), 7.73(1H, d, J = 1.6 Hz), 8.10 - 8.12 (1H, m), 8.30 - 8.31 (1H, m), 8.87(1H, d, J =1.6 Hz), 10.27 (1H, s).

[0193] 参考例3

2-クロロ-4-フルオロ-1-イソチオシアナトベンゼン

[化47]



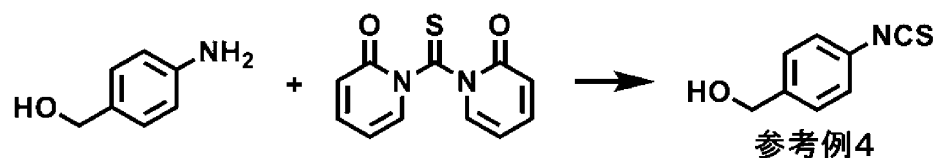
[0194] 2-クロロ-4-フルオロアニリン(1.0g)、及び1,1'-カルボニルチオニルジ(ピリジン-(1H)-オン)(1.6g)のジクロロメタン(10ml)溶液を室温で3時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;ヘキサン:酢酸エチル)で精製して、参考例3(1.3g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ:6.91-7.02(1H, m), 7.13-7.28 (2H, m).

[0195] 参考例4

(4-イソチオシアナトフェニル) メタノール

[化48]



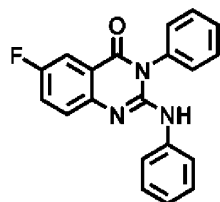
(4-アミノフェニル) メタノール (25.0 g)、及び1, 1'-カルボニチオニルジ(ピリジン- (1H) -オン) (47.1 g) のジクロロメタン (400 ml) 溶液を室温で5時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル) で精製して、参考例4 (23.5 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 4.49 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.30 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.40-7.35 (4H, m).

[0196] 実施例 1

2-アニリノ-6-フルオロ-3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン

[化49]



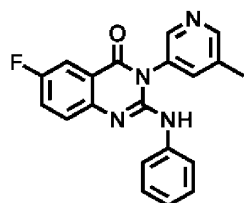
参考例1 (5 g) 及びアニリン (5.1 g) のN-メチルピロリドン (10 ml) 溶液を130℃で3時間攪拌した。反応液を0.2 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) に注ぎ、生じた固体をろ取、水洗した。固体をメタノールに懸濁後、ろ取、乾燥することで、実施例1 (4.4 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.95 (1H, s), 7.09-7.14 (1H, m), 7.31-7.56 (8H, m), 7.62-7.71 (3H, m), 7.81-7.84 (1H, m).

[0197] 実施例 2

2-アニリノ-6-フルオロ-3-(5-メチルピリジン-3-イル)キ
ナゾリン-4(3H)-オン

[化50]



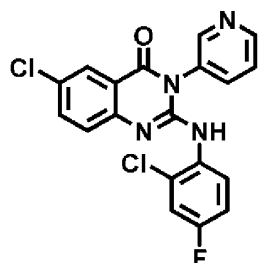
参考例 1 (50 mg) 及び 5-メチルピリジン-3-アミン (59.1 mg) のジメチルスルホキシド (1 ml) 溶液にリチウム (ビストリメチルシリル) アミド (91 mg) を加え室温で 30 分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生じた固体をろ取した。組成性物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) で生成することにより実施例 2 (20.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 7.05 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.25 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (1H, td, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.38–7.47 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, dd, $J = 8.2, 2.7$ Hz), 8.43 (1H, s), 8.58 (1H, s).

[0198] 実施例 3

6-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)-3-(ピリジン-3-イル)キナゾリン-4(3H)-オン

[化51]



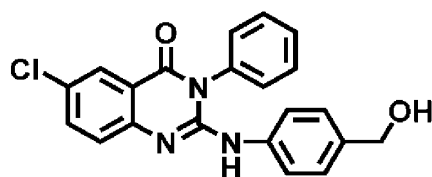
参考例 2 (100 mg)、参考例 3 (76.0 mg)、臭化銅 (57.9 mg)、及びトリエチルアミン (40.9 mg) のジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を 80℃ で 4 時間攪拌した。反応液をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル) によって精製し、実施例 3 (10.1 mg) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.35 (1H, s), 7.04–7.12 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61–7.68 (2H, m), 7.80–7.86 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56–8.63 (1H, m), 8.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.89 (1H, d, J = 3.7 Hz).

[0199] 実施例 4

6-クロロ-2-[4-(ヒドロキシメチル)アニリノ]-3-フェニル
キナゾリン-4(3H)-オン

[化52]



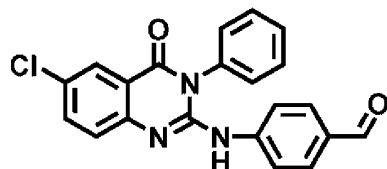
対応する原料化合物 (参考例 4) を用いて実施例 3 と同様に反応処理し実施例 4 を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ: 4.45 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.13 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39–7.41 (2H, m), 7.49–7.67 (7H, m), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0200] 実施例 5

4-[[(6-クロロ-4-オキソ-3-フェニル-3,4-ジヒドロキナゾリン-2-イル)アミノ]ベンズアルデヒド

[化53]



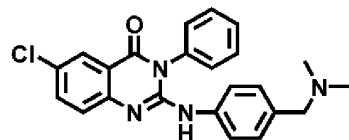
実施例4（370mg）のジクロロメタン（3ml）溶液に二酸化マンガン（851mg）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、実施例5（368mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 7.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.53–7.63 (3H, m), 7.72–7.84 (5H, m), 7.93 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.00 (1H, s), 9.88 (1H, s).

[0201] 実施例6

6-クロロ-2-〔4-〔(ジメチルアミノ)メチル〕アニリノ〕-3-フェニルキノザリン-4(3H)-オン

[化54]



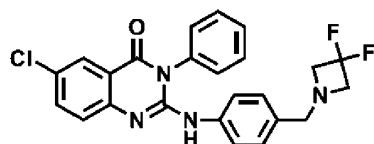
実施例5（50mg）及び10%ジメチルアミンTHF溶液（0.13ml）のジクロロメタン（1ml）溶液に水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（60mg）を加え室温で12時間攪拌した。反応液をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル）で精製して実施例6（17mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 2.11 (6H, s), 3.32 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.46–7.51 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, $J=9.2, 2.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0202] 実施例30

6-クロロ-2-{4-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)
メチル] アニリノ} -3-フェニルキナゾリン-4 (3H) -オン

[化55]



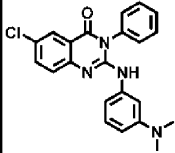
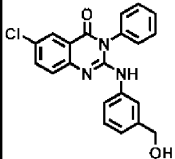
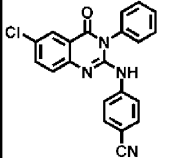
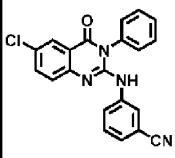
実施例5 (1 g)、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0.69 g) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.67 g) のジメチルスルホキシド (12 ml) 溶液に酢酸 (0.64 g) を加え60℃で20分間攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1.13 g) を加え60℃で6時間攪拌した。反応液を0.5 mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、析出した固体をろ取した。乾燥後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル) で精製して実施例30 (0.98 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ : 3.55 (4H, t, J = 12.3 Hz), 3.66 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.53-7.63 (4H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[0203] 実施例7～188

対応する原料化合物を用いて実施例1～6と同様に反応・処理し、表1に示す化合物を得た。

[表1-1]

実施例	構造式	¹ H NMR
7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 2.86 (6H, s), 6.46 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48-7.50 (2H, m), 7.54-7.68 (4H, m), 7.88 (1H, d, J = 2.8 Hz).
8		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 1.71 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.70 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.01 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54-7.55 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.59-7.70 (3H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz).
9		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 6.21 (1H, s), 7.26-7.42 (2H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.64-7.70 (6H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz).
10		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 6.09 (1H, s), 7.39-7.44 (4H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.64-7.73 (4H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.15-8.16 (1H, m).

[表1-2]

11		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.81 (3H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48-7.50 (2H, m), 7.55-7.74 (6H, m), 7.86-7.91 (4H, m).
12		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.18 (3H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50-7.52 (2H, m), 7.56-7.61 (5H, m), 7.72 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.91-7.94 (2H, m), 8.09 (2H, s).
13		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.60 (1H, s), 6.98-7.11 (2H, m), 7.43 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.55-7.74 (4H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 9.8, 5.5 Hz).
14		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.94 (1H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.06 (1H, q, J = 9.2 Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.58-7.71 (4H, m), 7.73-7.80 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz).
15		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.24 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50-7.52 (2H, m), 7.58-7.63 (5H, m), 7.71 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.75 (1H, s), 7.79-7.82 (2H, m), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.8 Hz).
16		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (1H, s), 7.00 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.44 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59-7.72 (4H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.75 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz).

[表1-3]

17		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.54–7.58 (2H, m), 7.61–7.74 (5H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.11 (1H, d, J = 8.5 Hz).
18		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.0, 1.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59–7.63 (2H, m), 7.66–7.70 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 7.9 Hz).
19		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.12 (1H, s), 6.78–6.83 (1H, m), 6.88–6.98 (1H, m), 7.39–7.44 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.57–7.71 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40–8.47 (1H, m).
20		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 6.44 (1H, s), 6.84–6.91 (2H, m), 7.41–7.46 (3H, m), 7.55–7.71 (4H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.45 (1H, t, J = 7.3 Hz).
21		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 6.53 (1H, dd, J = 10.1, 2.7 Hz), 6.72 (2H, td, J = 8.6, 2.8 Hz), 7.38–7.42 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56–7.71 (4H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 8.5, 6.1 Hz).
22		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.17–7.23 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.57–7.68 (4H, m), 7.71–7.75 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.8 Hz).

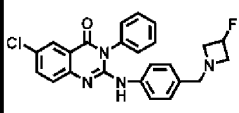
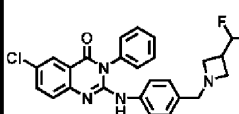
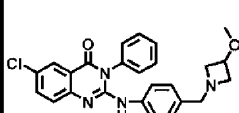
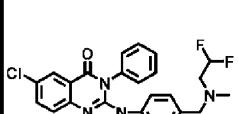
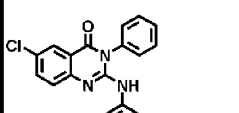
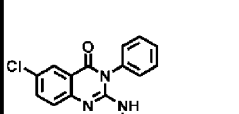
[表1-4]

23		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28-2.37 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46-7.52 (3H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.1 Hz).
24		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.29-2.36 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.1 Hz).
25		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90-1.99 (2H, m), 3.07 (4H, t, J = 6.9 Hz), 3.44 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.45-7.50 (3H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz).
26		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36-7.43 (2H, m), 7.44-7.51 (3H, m), 7.52-7.70 (4H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
27		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.95 (6H, t, J = 7.1 Hz), 2.42 (4H, q, J = 7.1 Hz), 3.46 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
28		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.12 (3H, s), 2.45-2.53 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.38-3.46 (4H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.25-7.41 (3H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 7.51-7.69 (4H, m), 7.86 (1H, d, J = 2.3 Hz).

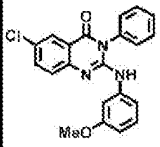
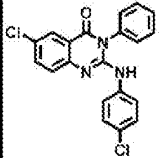
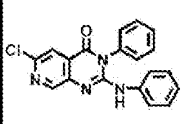
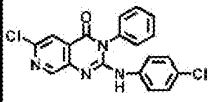
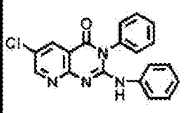
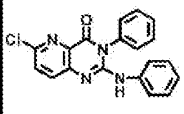
[表1-5]

29		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.24 (4H, s), 3.42 (2H, s), 4.58 (4H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.43–7.69 (7H, m), 7.87 (1H, s).
30		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.55 (4H, t, J = 12.3 Hz), 3.66 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.46–7.53 (3H, m), 7.53–7.63 (4H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
31		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (6H, s), 2.85 (4H, s), 3.47 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45–7.51 (3H, m), 7.53–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
32		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.71 (2H, td, J = 6.0, 1.9 Hz), 3.43 (2H, td, J = 6.0, 1.9 Hz), 3.48 (2H, s), 4.15 (1H, q, J = 6.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45–7.51 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
33		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.12 (2H, dd, J = 5.7, 1.6 Hz), 3.50 (2H, s), 5.11 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46–7.51 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
34		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30 (3H, s), 3.20 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.64 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46–7.64 (6H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[表1-6]

35		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.03–3.17 (2H, m), 3.45–3.58 (4H, m), 5.05–5.24 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44–7.52 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.1 Hz).
36		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.76–2.92 (1H, m), 3.05 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.25 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.50 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 56.9, 5.3 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46–7.51 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz).
37		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.80 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.12 (3H, s), 3.43 (2H, t, J = 5.7 Hz), 3.51 (2H, s), 3.89–3.99 (1H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46–7.50 (3H, m), 7.52–7.63 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.3 Hz).
38		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.23 (3H, s), 2.74 (2H, td, J = 15.5, 4.4 Hz), 3.55 (2H, s), 6.11 (1H, tt, J = 55.7, 4.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46–7.53 (3H, m), 7.54–7.63 (3H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz).
39		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.17 (3H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.49–7.60 (5H, m), 7.75 (1H, dd, J = 4.8, 8.8 Hz), 7.81 (4H, s), 7.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (1H, s).
40		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 6.87–6.90 (1H, m), 7.28–7.31 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48–7.63 (6H, m), 7.71 (1H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz), 7.74 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz).

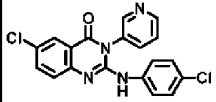
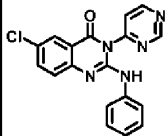
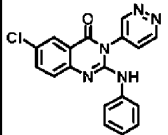
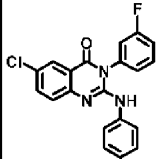
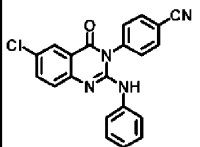
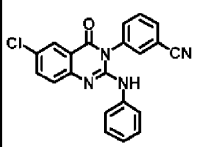
[表1-7]

41		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.65 (3H, s), 7.36 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50–7.52 (2H, m), 7.56–7.61 (5H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 7.91–7.94 (2H, m), 8.09 (2H, s)
42		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.23 (1H, s), 7.27–7.43 (2H, m), 7.52–7.60 (3H, m), 7.64–7.70 (6H, m), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).
43		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.13 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.32 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.55–7.68 (3H, m), 7.80 (2H, d, $J = 11.6$ Hz), 8.53 (1H, s).
44		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.37 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.47–7.53 (4H, m), 7.56–7.65 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.54 (1H, br s).
45		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.15 (1H, s), 7.11 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.31 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.60–7.73 (3H, m), 8.40 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.74 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).
46		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (1H, s), 7.12 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.31 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.35–7.46 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57–7.70 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

[表1-8]

47		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.76 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 7.47 (3H, d, J = 8.8 Hz), 7.60–7.64 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.71–8.74 (1H, m), 8.86–8.89 (1H, m).
48		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.29–7.34 (3H, m), 7.44–7.46 (2H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 7.66–7.71 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, s), 8.07–8.12 (1H, m), 8.70–8.71 (1H, m).
49		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.11 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.30–7.37 (3H, m), 7.45 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.69–7.72 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.02–8.11 (2H, m), 8.19 (1H, s), 9.43 (1H, d, J = 4.0 Hz).
50		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30–7.36 (3H, m), 7.44 (2H, s), 7.70 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.81–8.82 (1H, m), 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.00 (1H, s).
51		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.10 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28–7.33 (3H, m), 7.45 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.60–7.67 (3H, m), 7.88–7.92 (2H, m), 8.86 (2H, s).
52		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.11 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.31–7.36 (3H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, s), 9.04 (2H, s), 9.36 (1H, s).

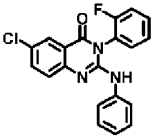
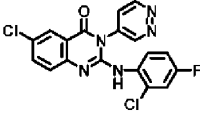
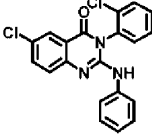
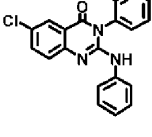
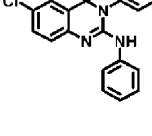
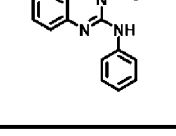
[表1-9]

53		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.36 (3H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.10 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 4.3 Hz).
54		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 6.72 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.39-7.54 (7H, m), 7.74-7.76 (1H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.47 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.82 (1H, s).
55		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.60 (1H, s), 7.24-7.26 (1H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.4 Hz).
56		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.89-7.93 (1H, m), 8.10-8.12 (3H, m), 8.16-8.18 (1H, m), 8.20-8.25 (1H, m), 8.27-8.33 (3H, m), 8.42-8.49 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 2.8 Hz).
57		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.14-7.17 (1H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.88 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.14 -7.17 (3H, m).
58		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.10 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.29-7.33 (3H, m), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.79 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.87-7.89 (3H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.12 (1H, s).

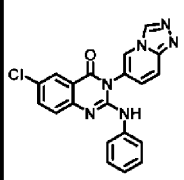
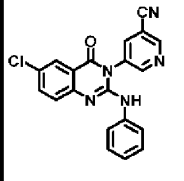
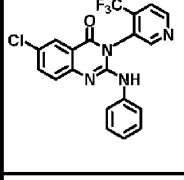
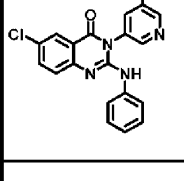
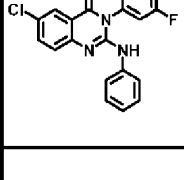
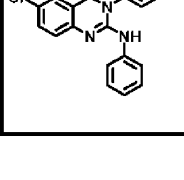
[表1-10]

59		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.61 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.35 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.06–7.10 (1H, m), 7.27–7.36 (4H, m), 7.40 (1H, s), 7.46–7.51 (4H, m), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz).
60		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.27 (3H, s), 7.11 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.29–7.33 (3H, m), 7.44–7.46 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.87–7.89 (4H, m), 8.09–8.12 (2H, m).
61		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.94 (6H, s), 6.70–6.72 (1H, m), 6.82–6.83 (1H, m), 6.88 (1H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28–7.41 (5H, m), 7.49 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz).
62		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.63 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.38 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.27–7.34 (3H, m), 7.42–7.47 (4H, m), 7.53 (3H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz).
63		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.09 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.29 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.91–7.98 (3H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.38 (1H, s), 9.06 (2H, d, J = 9.2 Hz).
64		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.67 (3H, s), 6.76 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.31–7.36 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.51–7.65 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 5.2, 1.5 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz).

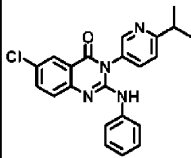
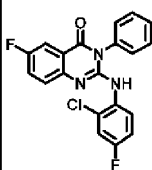
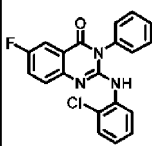
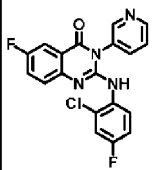
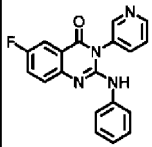
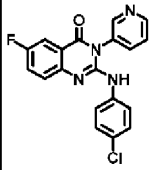
[表1-11]

65		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.11 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30–7.35 (3H, m), 7.40–7.52 (4H, m), 7.61–7.66 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, s).
66		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 6.90–7.20 (1H, m), 7.20–7.57 (3H, m), 7.60–7.75 (1H, m), 7.81–7.98 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 77.5 Hz), 9.31–9.60 (2H, m).
67		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.11 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.29–7.33 (3H, m), 7.42 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55–7.61 (2H, m), 7.66–7.70 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, s).
68		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.83 (3H, s), 7.09–7.13 (1H, m), 7.17–7.24 (2H, m), 7.31–7.38 (3H, m), 7.46–7.52 (3H, m), 7.57–7.62 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz).
69		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 5.97 (1H, s), 7.11–7.14 (1H, m), 7.32–7.36 (3H, m), 7.48–7.62 (7H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz).
70		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.74 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.31–7.35 (1H, m), 7.39–7.47 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57–7.64 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 9.5, 4.0 Hz).

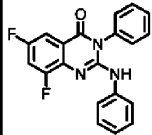
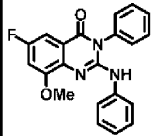
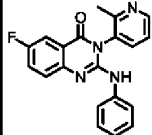
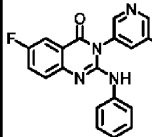
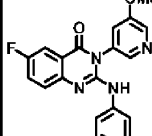
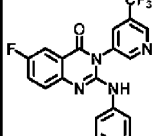
[表1-12]

71		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.74 (1H, t, J = 4.3 Hz), 7.31–7.35 (2H, m), 7.39–7.47 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57–7.64 (3H, m), 7.95 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 9.5, 4.0 Hz).
72		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.56 (1H, s), 7.16 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.07 (1H, t, J = 1.8 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.8 Hz).
73		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.70 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21–7.25 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.43–7.52 (4H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.87 (1H, s).
74		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (1H, s), 7.08–7.13 (1H, m), 7.25–7.32 (2H, m), 7.35–7.39 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 8.00 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.04 (1H, d, J = 1.2 Hz).
75		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.71 (1H, s), 7.11–7.17 (1H, m), 7.30–7.36 (2H, m), 7.42–7.46 (3H, m), 7.56 (1H, td, J = 5.2, 2.6 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz).
76		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.82 (1H, s), 7.03–7.09 (1H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 7.36–7.44 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz).

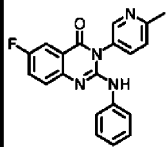
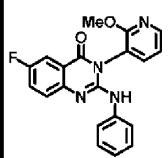
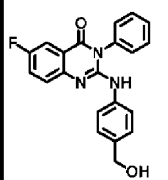
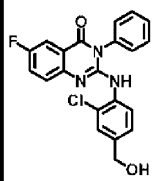
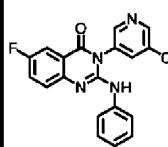
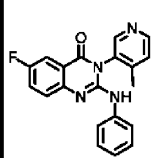
[表1-13]

77		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.12–3.19 (1H, m), 5.78 (1H, s), 7.04–7.10 (1H, m), 7.24–7.30 (2H, m), 7.36–7.43 (4H, m), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.9, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.8 Hz).
78		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.59 (1H, s), 7.06–7.11 (2H, m), 7.40–7.72 (8H, m), 7.84–7.87 (1H, m), 8.68–8.72 (1H, m).
79		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.79 (1H, s), 6.98–7.03 (1H, m), 7.27–7.46 (5H, m), 7.56–7.72 (4H, m), 7.84–7.87 (1H, m), 8.78 (1H, d, J = 8.4 Hz).
80		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.20–7.34 (2H, m), 7.42–7.73 (5H, m), 7.80–7.88 (1H, m), 7.95–8.06 (1H, m), 8.64–8.79 (2H, m).
81		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.73 (1H, s), 7.11–7.15 (1H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.39–7.44 (1H, m), 7.46–7.48 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 9.2 Hz), 7.61–7.64 (1H, m), 7.79–7.82 (2H, m), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.87 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz).
82		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.35 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.40 (2H, dd, J = 9.1, 4.9 Hz), 7.45–7.62 (4H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.67–7.79 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 7.9 Hz).

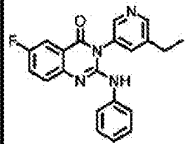
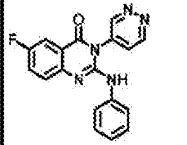
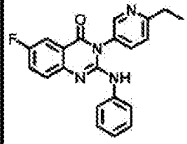
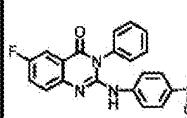
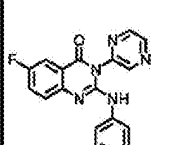
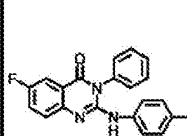
[表1-14]

83		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.08 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.46–7.72 (10H, m).
84		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 3.90 (3H, s), 7.03 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.21 (2H, td, J = 9.5, 2.6 Hz), 7.24–7.33 (3H, m), 7.47–7.50 (2H, m), 7.54–7.65 (5H, m).
85		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (3H, s), 5.71 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.24–7.29 (2H, m), 7.32–7.49 (5H, m), 7.63 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.9, 3.1 Hz), 8.68 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz).
86		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.04–7.12 (1H, m), 7.24–7.30 (2H, m), 7.33–7.39 (3H, m), 7.43–7.51 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.47 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz).
87		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (3H, s), 7.05 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.16–7.32 (4H, m), 7.32–7.49 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.41 (1H, s).
88		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.98–7.03 (1H, m), 7.14–7.24 (4H, m), 7.30 (1H, td, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.35–7.50 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.3, 2.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.91 (1H, s).

[表1-15]

89		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (3H, s), 5.79 (1H, s), 7.02–7.08 (1H, m), 7.23–7.29 (2H, m), 7.33 (1H, td, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.37–7.47 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz).
90		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.68 (3H, s), 6.88 (1H, dd, J = 7.6, 5.2 Hz), 7.30–7.39 (4H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.53–7.64 (4H, m), 7.72 (1H, dd, J = 5.2, 1.5 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.6, 3.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 6.7 Hz).
91		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.45 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33–7.44 (4H, m), 7.50 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.52–7.67 (5H, m).
92		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.47 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.29 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.20 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.1, 4.9 Hz), 7.53–7.72 (7H, m), 8.11 (1H, d, J = 7.9 Hz).
93		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.93 (1H, br s), 7.06–7.11 (1H, m), 7.27 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.32–7.39 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.70–7.75 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.71 (1H, s).
94		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 5.85 (1H, s), 7.05 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.25 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, td, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.9, 4.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 8.48 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.9 Hz).

[表1-16]

95		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.80 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.26 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.34 (1H, td, J = 8.6, 3.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.56 (1H, s), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 8.46 (1H, s), 8.63 (1H, s).
96		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.10 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.32 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.59 (1H, td, J = 8.8, 2.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.10 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.51 (1H, d, J = 5.5 Hz).
97		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.92 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.77 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.26 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, td, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.37-7.47 (4H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 3.1 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz).
98		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.16 (3H, s), 7.47-7.52 (3H, m), 7.63-7.70 (5H, m), 7.80 (4H, s), 7.97 (1H, s).
99		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.09-7.15 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.31-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, td, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 8.71-8.73 (1H, m), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.2 Hz).
100		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.11 (6H, s), 3.31 (2H, d, J = 4.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.33-7.43 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.51-7.66 (5H, m).

[表1-17]

101		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.37 (2H, d, J = 5.0 Hz), 1.41–1.52 (4H, m), 2.28 (4H, s), 3.33 (2H, d, J = 18.7 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31–7.43 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
102		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.29–2.35 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.55 (4H, t, J = 4.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32–7.44 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
103		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.91–1.98 (2H, m), 3.07 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.44 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32–7.41 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
104		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.00 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.35 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.38 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.32–7.44 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.51–7.67 (5H, m).
105		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 0.95 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.42 (4H, q, J = 7.2 Hz), 3.46 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32–7.43 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
106		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.67 (3H, d, J = 5.0 Hz), 3.07–3.26 (3H, m), 3.71 (2H, t, J = 5.0 Hz), 4.25 (2H, ddd, J = 39.7, 13.0, 5.0 Hz), 7.43–7.53 (5H, m), 7.53–7.64 (6H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 10.43 (1H, s).

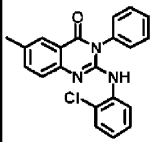
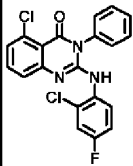
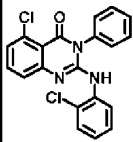
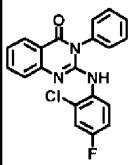
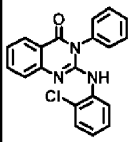
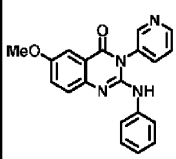
[表1-18]

107		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.95 (4H, s), 7.21 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31–7.40 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43–7.51 (3H, m), 7.51–7.66 (4H, m).
108		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.55 (4H, t, J = 12.6 Hz), 3.65 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.35–7.45 (4H, m), 7.48 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.51–7.66 (5H, m).
109		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.15 (6H, s), 2.85 (4H, s), 3.48 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32–7.40 (4H, m), 7.46–7.51 (2H, m), 7.51–7.66 (5H, m).
110		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.71 (2H, td, J = 6.0, 2.1 Hz), 3.43 (2H, td, J = 6.0, 2.1 Hz), 3.47 (2H, s), 4.15 (1H, q, J = 6.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34–7.41 (4H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.51–7.64 (5H, m).
111		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 7.8 Hz), 3.12 (2H, dd, J = 5.9, 1.8 Hz), 3.50 (2H, s), 5.10 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34–7.41 (4H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.51–7.65 (5H, m).
112		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (3H, s), 4.51 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.07 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.29 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.49 (3H, d, J = 7.3 Hz), 7.53 (3H, s), 7.56–7.69 (4H, m), 8.09 (1H, d, J = 1.2 Hz).

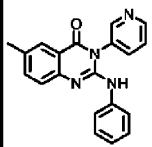
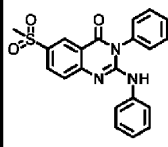
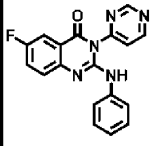
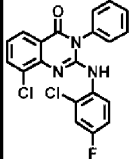
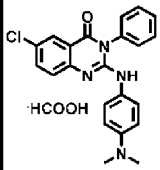
[表1-19]

113		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.97 (1H, s), 7.10–7.14 (1H, m), 7.25–7.27 (1H, m), 7.31–7.35 (2H, m), 7.42–7.53 (6H, m), 7.60–7.69 (3H, m).
114		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.89 (3H, s), 5.89 (1H, s), 7.07–7.10 (1H, m), 7.29–7.34 (3H, m), 7.42–7.52 (5H, m), 7.58–7.71 (3H, m).
115		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.13 (1H, s), 7.09–7.13 (1H, m), 7.18–7.21 (1H, m), 7.33–7.37 (2H, m), 7.41–7.44 (2H, m), 7.63–7.72 (5H, m), 7.78–7.80 (1H, m), 8.10–8.12 (1H, m).
116		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s), 6.55 (1H, s), 7.05–7.10 (2H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.44–7.53 (3H, m), 7.60–7.70 (4H, m), 8.73–8.77 (1H, m).
117		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.96–7.00 (1H, m), 7.27–7.29 (1H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.44–7.46 (2H, m), 7.53–7.55 (1H, m), 7.61–7.71 (4H, m), 8.81–8.83 (1H, m).
118		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 6.57 (1H, s), 7.04–7.10 (2H, m), 7.44–7.70 (7H, m), 8.00 (1H, s), 8.75–8.79 (1H, m).

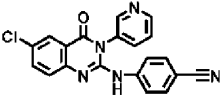
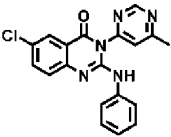
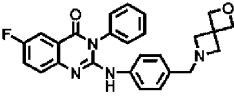
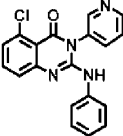
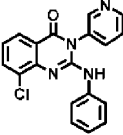
[表1-20]

119		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 6.77 (1H, s), 6.97–7.01 (1H, m), 7.27–7.29 (1H, m), 7.32–7.36 (1H, m), 7.44–7.70 (7H, m), 8.01 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 8.4 Hz).
120		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.59 (1H, s), 7.06–7.09 (2H, m), 7.29–7.31 (1H, m), 7.44–7.46 (3H, m), 7.51–7.70 (4H, m), 8.65–8.69 (1H, m).
121		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.80 (1H, s), 7.00–7.04 (1H, m), 7.28–7.36 (3H, m), 7.44–7.70 (7H, m), 8.75 (1H, d, J = 8.0 Hz).
122		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.61 (1H, s), 7.06–7.11 (2H, m), 7.30–7.33 (1H, m), 7.45–7.47 (2H, m), 7.54–7.56 (1H, m), 7.61–7.73 (4H, m), 8.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.74–8.80 (1H, m).
123		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (s, 1H), 6.98–7.02 (m, 1H), 7.27–7.37 (m, 3H), 7.45–7.47 (m, 2H), 7.56–7.73 (m, 5H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.83–8.85 (m, 1H).
124		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 5.67 (1H, s), 7.08–7.12 (1H, m), 7.30–7.34 (3H, m), 7.47–7.49 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.60–7.63 (1H, m), 7.79–7.82 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.4 Hz).

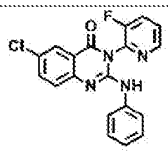
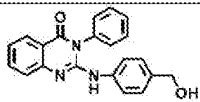
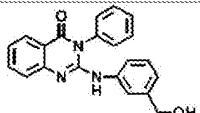
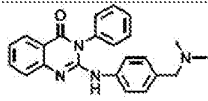
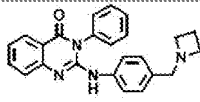
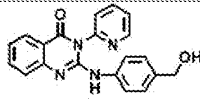
[表1-21]

125		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (3H, s), 5.69 (1H, s), 7.09–7.13 (1H, m), 7.30–7.34 (2H, m), 7.44–7.52 (4H, m), 7.59–7.63 (1H, m), 7.78–7.81 (1H, m), 7.96 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.4 Hz).
126		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.23 (3H, s), 7.12 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.32 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.44 (3H, t, J = 7.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.55–7.66 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz).
128		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.23 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.17–7.28 (4H, m), 7.46–7.58 (3H, m), 7.78 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.91 (1H, s), 14.03 (1H, br s).
129		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.88 (1H, s), 7.05–7.16 (2H, m), 7.22–7.26 (1H, m), 7.43–7.45 (2H, m), 7.63–7.73 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 9.2 Hz), 9.13–9.17 (1H, m).
130		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.00–7.06 (2H, m), 7.22–7.30 (2H, m), 7.38–7.46 (3H, m), 7.63–7.73 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 11.2 Hz), 9.17 (1H, d, J = 9.6 Hz).
131		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 (6H, s), 6.66 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.17 – 7.24 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.46 – 7.48 (2H, m), 7.54 – 7.62 (4H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.8 Hz).

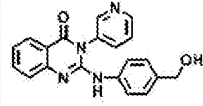
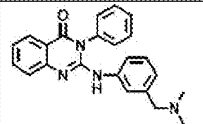
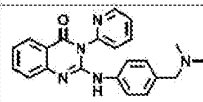
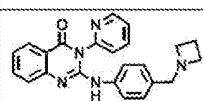
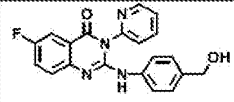
[表1-22]

132		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59–7.68 (1H, m), 7.69–7.80 (5H, m), 7.93 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.40 (1H, s), 8.72 (2H, d, J = 9.8 Hz).
133		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.69 (3H, s), 7.13 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.32–7.37 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.48–7.52 (3H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.25 (1H, d, J = 0.9 Hz).
134		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.24 (4H, s), 3.42 (2H, s), 4.58 (4H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.34–7.40 (4H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.51–7.64 (5H, m).
135		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (1H, s), 7.12–7.16 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.8 Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 7.42–7.54 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J = 4.8 Hz, Hz, 8.0 Hz), 7.79–7.82 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz).
136		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.75 (1H, s), 7.12–7.16 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.8 Hz), 7.32–7.36 (2H, m), 7.42–7.54 (4H, m), 7.61 (1H, dd, J = 4.8 Hz, Hz, 8.0 Hz), 7.79–7.82 (1H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.85 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz).

[表1-23]

127		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.80 (1H, s), 7.00–7.04 (1H, m), 7.28–7.36 (3H, m), 7.44–7.70 (7H, m), 8.75 (1H, d, J = 8.0 Hz).
137		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.24–7.20 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67–7.55 (4H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz).
138		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.14 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.26–7.21 (2H, m), 7.35–7.31 (3H, m), 7.49–7.45 (3H, m), 7.68–7.55 (4H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 1.2 Hz).
139		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.12 (6H, s), 3.17 (2H, J = 5.2 Hz), 7.25–7.18 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (4H, dd, J = 81.8 Hz, 7.2 Hz), 7.68–7.54 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz).
140		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.95 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.08 (4H, t, J = 6.8 Hz), 3.44 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.22 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.60–7.55 (3H, m), 7.65 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 7.6 Hz).
141		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.45 (2 H, d, J = 5.6 Hz), 5.12 (1 H, t, J = 5.6 Hz), 7.25–7.21 (3 H, m), 7.30 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1 H, dd, J = 7.6 Hz, 5.2 Hz), 7.69–7.694 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 6.0 Hz).

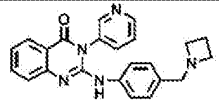
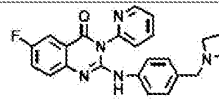
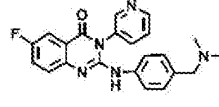
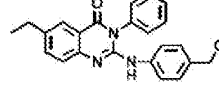
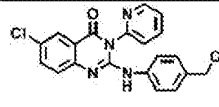
[表1-24]

142		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 4.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.12 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.25–7.20 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68–7.61 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.99–7.94 (2H, m), 8.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.72 (1H, dd, J = 5.2 Hz, 1.6 Hz).
143		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 7.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.66 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.49–7.44 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.37 (2H, s), 2.14 (6H, s).
144		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 2.12 (6H, s), 3.31 (2H, s), 7.25–7.17 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 6.0 Hz), 7.69–7.65 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz).
145		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 1.97–1.93 (2H, m), 3.09 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.46 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61–7.58 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.77 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.08 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.69 (1H, d, J = 4.0 Hz).
146		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.13 (1H, t, J = 6.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41–7.35 (3H, m), 7.64–7.54 (3H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.82 (1H, s), 8.09 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.71 (1H, d, J = 4.4 Hz).

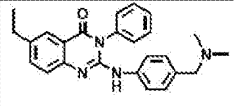
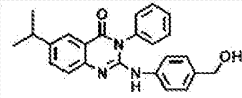
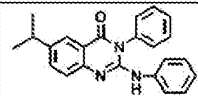
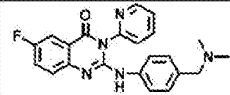
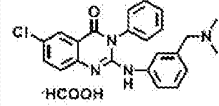
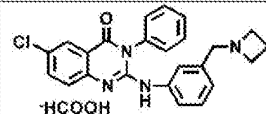
[表1-25]

147		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 4.45 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.12 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, q, J = 5.1 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57-7.52 (1H, m), 7.65-7.61 (2H, m), 7.87 (1H, s), 7.99-7.96 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 6.0 Hz).
148		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 4.45 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.40-7.34 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.59-7.54 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.64-7.62 (1H, m).
149		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 2.14 (6H, s), 3.29 (2H, s), 7.25-7.20 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.45 (2H, d, J = 4.8 Hz), 7.69-7.61 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.72 (1H, d, J = 3.6 Hz).
150		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 2.00-1.93 (2H, m), 3.09 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.46 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.40-7.36 (3H, m), 7.59-7.54 (1H, m), 7.65-7.63 (2H, m), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.73-8.69 (2H, m).
151		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 2.14 (6H, s), 3.30 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36-7.33 (2H, m), 7.50-7.42 (4H, m), 7.59-7.53 (3H, m), 7.64-7.60 (2H, m).
152		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ: 1.96-1.90 (2H, m), 3.09 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.45 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.39-7.33 (3H, m), 7.43 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59-7.54 (3H, m), 7.64-7.60 (2H, m).

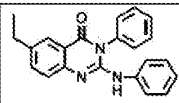
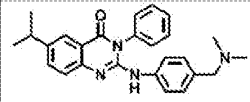
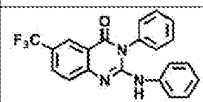
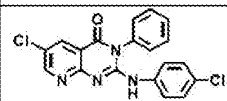
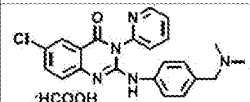
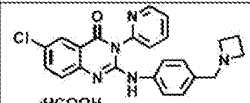
[表1-26]

153		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 2.00-1.93 (2H, m), 3.11 (4H, t, J = 6.78 Hz), 3.48 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68-7.61 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.67 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 4.4 Hz).
154		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 1.93-1.92 (2H, m), 3.08 (4H, t, J = 6.8 Hz), 3.45 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39-7.35 (3H, m), 7.66-7.53 (3H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, brs), 8.11-8.06 (1H, m), 8.70 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 1.2 Hz).
155		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 2.15 (6H, s), 3.32 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, q, J = 4.7 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60-7.55 (1H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.00-7.97 (1H, m), 8.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.73 (1H, d, J = 6.4 Hz).
156		¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ : 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.60 (1H, t, J = 6.0 Hz), 2.74 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.65 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.92 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.54-7.48 (3H, m), 7.61 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.66 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz).
157		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.15 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 7.72-7.67 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.12 (1H, dt, J = 7.8 Hz, 2.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 6.0 Hz).

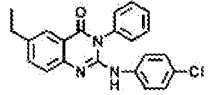
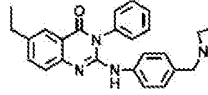
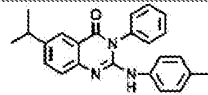
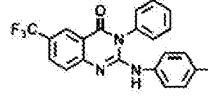
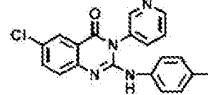
[表1-27]

158		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.7 Hz), 2.13 (6H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.24 (2H, m), 7.46 (4H, dd, J = 17.6 Hz, 7.7 Hz), 7.59-7.53 (2H, m), 7.62 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz).
159		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.98 (1H, dt, J = 13.8 Hz, 6.9 Hz), 4.45 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.11 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.63-7.58 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.0 Hz).
160		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.99 (1H, dt, J = 13.9 Hz, 6.8 Hz), 7.05 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.31-7.26 (4H, m), 7.48 (4H, t, J = 7.2 Hz), 7.63-7.56 (4H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz).
161		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.28 (6H, s), 3.49 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52-7.44 (4H, m), 7.74-7.65 (3H, m), 8.16 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.2 Hz).
162		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.68 (6H, s), 4.03 (2H, s), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44-7.40 (2H, m), 7.56-7.49 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.72-7.64 (4H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, s).
163		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.44-2.36 (2H, m), 3.91 (4H, t, J = 7.8 Hz), 4.12 (2H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44-7.38 (2H, m), 7.51-7.49 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.72-7.65 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.55 (1H, s).

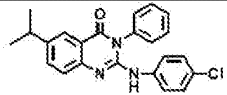
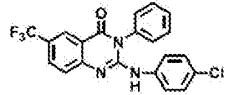
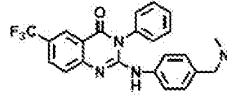
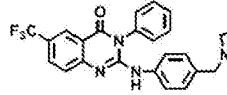
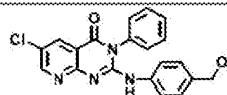
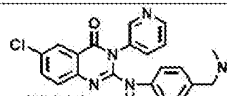
[表1-28]

164		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.20 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 2.68 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 7.05 (1 H, t, J = 7.4 Hz), 7.30-7.27 (4H, m), 7.50-7.47 (4H, m), 7.59-7.53 (2H, m), 7.63-7.61 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 1.9 Hz).
165		^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.62 (6H, s), 3.02 (1H, dt, J = 13.9 Hz, 6.8 Hz), 3.91 (2H, s), 6.04 (1H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.42-7.39 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.1 Hz), 7.67-7.64 (3H, m), 7.71-7.68 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 2.1 Hz).
166		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.32 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.46 (3H, t, J = 8.0 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64-7.56 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 7.0 Hz, 2.5 Hz), 8.18 (1H, s).
167		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.34 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.53 (4H, d, J = 8.5 Hz), 7.72-7.66 (3H, m), 8.44 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.5 Hz).
168		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.19 (6H, s), 3.45 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.42 (2H, m), 7.64-7.61 (1H, m), 7.72-7.68 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.15-8.09 (2H, m), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz).
169		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.09-2.02 (2H, m), 3.48-3.40 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.64-7.61 (1H, m), 7.71-7.68 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz).

[表1-29]

170		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.35-7.31 (2H, m), 7.48 (3H, dd, J = 9.6 Hz, 8.1 Hz), 7.58-7.54 (4H, m), 7.60 (2H, dd, J = 8.1 Hz, 6.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 1.8 Hz).
171		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.99-1.93 (2H, m), 2.71-2.63 (2H, m), 3.08 (4H, t, J = 6.9 Hz), 3.44 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.55 (2H, dd, J = 13.0 Hz, 7.9 Hz), 7.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.77 (1H, s).
172		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.98-1.95 (2H, m), 2.99-2.97 (1H, m), 3.13 (4H, s), 3.49 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.62-7.55 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.0 Hz).
173		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.17 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.64-7.55 (3H, m), 7.78 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.07 Hz), 8.17 (1H, s).
174		^1H NMR: (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.47 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.15 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69-7.63 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.00-7.99 (2H, m), 8.71 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.73 (1H, dd, J = 4.8 Hz, 1.3 Hz).

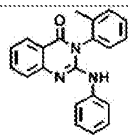
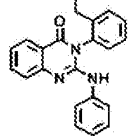
[表1-30]

175		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.23 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.99 (1H, dt, J = 13.7 Hz, 6.9 Hz), 7.34-7.29 (3H, m), 7.50-7.46 (3H, m), 7.57-7.52 (3H, m), 7.63-7.58 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.1 Hz).
176		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.53-7.51 (4H, m), 7.64-7.57 (3H, m), 7.92 (1H, dd, J = 12Hz, 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, s).
177		^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.16 (6H, s), 8.18 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.46-7.42 (3H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.63-7.56 (3H, m), 7.77 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 9.0 Hz).
178		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.96 (2H, p, J = 7.0 Hz), 3.08 (4H, t, 6.8 Hz), 3.47 (2H, s), 7.21 (2H, d, 8.4 Hz), 7.38 (2H, d, 8.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.65-7.55 (3H, m), 7.74 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.17 (1H, s).
179		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 4.48 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.17 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.65-7.58 (3H, m), 7.92 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.8 Hz).
180		^1H NMR: (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.19 (6H, s), 3.42 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.69 (2H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.82 (2H, s).

[表1-31]

181		¹ H NMR: (500 MHz, CD ₃ OD) δ : 2.29 (6H, s), 3.53 (2H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (4H, t, J = 8.7 Hz), 7.72-7.64 (3H, m), 8.44 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.69 (1H, d, J = 3.0 Hz).
182		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 1.95-2.02 (2H, m), 3.14 (4H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.63-7.58 (3H, m), 8.28 (2H, d, J = 2.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 2.8 Hz).
183		¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 2.12-2.05 (2H, m), 3.50-3.43 (4H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.6 Hz), 3.75 (2H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 7.8 Hz, 5.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.03 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 4.4 Hz).
184		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 1.94 (2H, quin, J=7.0 Hz), 3.10 (4H, t, J=7.0 Hz), 3.45 (2H, s), 7.24-7.18 (2H, m), 7.40-7.28 (4H, m), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.48 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.68-7.35 (4H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz,).
185		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 7.09 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.31 (3H, t, J = 8.0 Hz), 7.40-7.44 (1H, m), 7.47-7.51 (3H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.67-7.70 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 8.00 (1H, s).
186		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆) δ : 7.11 (4H, d, J = 7.4 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.30 (3H, q, J = 7.2 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.64-7.69 (1H, m), 7.76-7.83 (3H, m), 7.91-8.00 (3H, m).

[表1-32]

187		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 2.11 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.22–7.34 (4H, m), 7.39–7.50 (7H, m), 7.65–7.69 (1H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.0 Hz).
188		^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ : 1.13 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.61 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.39 (2H, s), 6.56–6.60 (1H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.4 Hz, 1 H), 7.17–7.29 (5H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 7.8 Hz), 9.62 (1H, s).

[0204] 試験例

以下に、本発明の代表的化合物の薬理試験結果を示し、該化合物についての薬理作用を説明するが、本発明はこれらの試験例に限定されるものではない。

[0205] 試験例 1：ラット初代培養神経細胞を用いた神経過剰興奮抑制活性測定試験

(1) ラット胎仔由来初代培養神経細胞

胎生18日齢のWistar系ラット（日本チャールズリバー社）より大脳皮質を摘出し、細胞を単離し培養に供した。具体的には、 CO_2 吸引により安楽死させた妊娠ラットより胎仔を取り出し、氷冷した10mM HEPES（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製，cat # 15630-080）／1mM ピルビン酸ナトリウム（富士フィルム和光純薬社製，cat # 190-14881）／0.49w/v% D（+）グルコース（富士フィルム和光純薬社製，cat # 079-05511）含有Hank's緩衝液（HBSS）（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製，cat # 14175-095）中で胎仔脳を摘出した。次に、実体顕微鏡下で大脳皮質を採取し、0.3mg/mL papain（シグマアルドリッチ社製，cat # P4762）、0.1mg/mL DNase I（ロシュ社製，cat # 11284932001）、5mM 塩化マグネシウム溶液中で37℃、

5分間インキュベートすることで組織を分散した。10%の牛胎仔血清を含む培地を添加することで分散反応を停止し、HBSSで洗浄後ピペッティングにより物理的に組織を分散し、70 μ mセルストレーナー（ベクトン・ディッキンソン社製，cat # 352350）を通し細胞塊を除き、神経細胞懸濁液を得た。懸濁液を1000rpmにて4分間遠心分離し、上清を除いた。次に、細胞を少量のHBSSにて再懸濁した後細胞数を計数し、1wellあたり 3×10^4 個となるよう培地で神経細胞を希釈し、poly-D-lysineでコートした384ウェルプレート（コーニング社製，cat # 356697）に播種した。培地にはGlutaMAX（サーモフィッシュャーサイエンティフィック社製，cat # 35050061）、ペニシリン・ストレプトマイシン（サーモフィッシュャーサイエンティフィック社製，cat # 15140-122）及び2% B27 Electro Supplement（サーモフィッシュャーサイエンティフィック社製，cat # A14097-01）を含むNeurobasal Electro medium（サーモフィッシュャーサイエンティフィック社製，cat # A14098-01）を使用した。播種した細胞は、5% CO₂下37℃インキュベーターにて15から17日間培養した。細胞播種翌日、培養液を3 μ M シタラビン（シグマアルドリッチ社製，cat # C1768）を含んだ新鮮な培地と交換した。以降は、3～4日に1回、2/3量を新鮮な培地（シタラビン不含）に交換した。

[0206] （2）蛍光カルシウムプローブ処置、化合物添加及び細胞内カルシウム濃度の評価

培養15から17日目に培養液を全量除去し、蛍光カルシウムプローブ（モルキュラー・デバイス社製，商品名FLIPR Calcium 6 Assay Bulk Kit，cat # R8191）を含む測定用培地30 μ Lを添加し、2～4時間静置した後測定に供した。測定用培地は20mM HEPES（サーモフィッシュャーサイエンティフィック社製，cat # 15630-080）、0.1%牛血清アルブミン（シグマアルドリッチ社製，

c a t # A 9 5 7 6) 含有 H a n k ' s 緩衝液 (サーモフィッシャーサイエ
ンティフィック社製, c a t # 1 4 0 6 5 - 0 5 6) を用いた。

[0207] 試験化合物は最終濃度が 0. 1 ~ 3 0 μ M となるようにジメチルスルホキ
シド (DMSO) 溶液を段階希釈した。まず DMSO にて最終濃度の 3 3 3
倍濃度に希釈した後、測定用培地で希釈し最終濃度の 5 倍濃度液を作製した
。

[0208] カルシウムプローブの蛍光強度を F D S S 7 0 0 0 E X (浜松ホトニクス
社製) で経時的に測定し、細胞内カルシウム濃度の変化を評価した。化合物
添加は F D S S 7 0 0 0 E X を用いて行い、試験化合物 1 0 μ L を添加して
から 1 2 0 秒後に 4 - アミノピリジン (最終濃度 1 0 0 μ M) (富士フィル
ム和光純薬社製, c a t # 0 1 6 - 0 2 7 8 1) を 1 0 μ L 添加してさらに
6 分 3 0 秒の蛍光強度測定を行った。4 - アミノピリジンによって誘発され
たカルシウム振動の振幅数を神経興奮の指標として定量した。対照として D
M S O を処置したウェルの平均振幅数を 1 0 0 % として、試験化合物の段階
希釈各濃度での阻害活性 (%) を求め、各試験化合物の 5 0 % 阻害濃度 (I
C 5 0) 又はある濃度での阻害率 (%) を求めた。代表的化合物の阻害活性
データを表 2 に示す。

[表2-1]

実施例	IC50	実施例	IC50	実施例	IC50	実施例	IC50
1	0.4	48	0.9	95	9.7	142	28% $\pm$ 30 μ M
2	1.1	49	1.7	96	18.0	143	6.7
3	0.2	50	4.3	97	7.0	144	13% $\pm$ 10 μ M
4	0.8	51	3.6	98	17.3	145	15% $\pm$ 30 μ M
5	22.1	52	2.0	99	3.1	146	20% $\pm$ 30 μ M
6	43% $\pm$ 30 μ M	53	19.1	100	14% $\pm$ 10 μ M	147	47% $\pm$ 30 μ M
7	1.8	54	28.5	101	0.4% $\pm$ 30 μ M	148	7.6
8	1.2	55	7.3	102	2.4	149	10% $\pm$ 10 μ M
9	83% $\pm$ 1 μ M	56	0.7	103	33% $\pm$ 30 μ M	150	0.3% $\pm$ 30 μ M
10	7.2	57	7.6	104	16% $\pm$ 10 μ M	151	7.8
11	86% $\pm$ 0.1 μ M	58	4.6	105	41% $\pm$ 10 μ M	152	7.0
12	0.4	59	59% $\pm$ 0.1 μ M	106	35% $\pm$ 0.1 μ M	153	17% $\pm$ 30 μ M
13	1.6	60	2.6	107	78% $\pm$ 0.1 μ M	154	7% $\pm$ 0.1 μ M
14	0.3	61	2.6	108	2.2	155	6% $\pm$ 10 μ M
15	0.8	62	0.8	109	7.9	156	7.4
16	3.3	63	0.3	110	25% $\pm$ 10 μ M	157	19% $\pm$ 30 μ M
17	5.9	64	1.1	111	83% $\pm$ 0.1 μ M	158	17% $\pm$ 30 μ M
18	85% $\pm$ 1 μ M	65	1.1	112	4.6	159	7.9
19	1.2	66	10.2	113	6.8	160	25.4
20	63% $\pm$ 1 μ M	67	0.2	114	2.7	161	22% $\pm$ 0.1 μ M
21	0.6	68	50% $\pm$ 0.1 μ M	115	5.3	162	5.7
22	0.8	69	0.1	116	2.9	163	17% $\pm$ 30 μ M

[表2-2]

23	10.7	70	0.1	117	1.3	164	5.4
24	2.4	71	14% ϕ 10 μ M	118	1.4	165	44% ϕ 30 μ M
25	9.0	72	0.9	119	1.1	166	11.9
26	19% ϕ 0.1 μ M	73	49% ϕ 30 μ M	120	6.2	167	7.8
27	21% ϕ 10 μ M	74	1.0	121	1.8	168	10% ϕ 30 μ M
28	44% ϕ 10 μ M	75	4.8	122	0.5	169	4% ϕ 30 μ M
29	13% ϕ 30 μ M	76	0.7	123	0.4	170	10.8
30	2.2	77	3.9	124	6.7	171	35% ϕ 30 μ M
31	8.9	78	2.2	125	6.4	172	46% ϕ 30 μ M
32	7.9	79	1.2	126	11.7	173	9.8
33	0.6	80	0.6	127	17% ϕ 30 μ M	174	41% ϕ 30 μ M
34	7.9	81	5.4	128	31% ϕ 30 μ M	175	4% ϕ 30 μ M
35	3.4	82	1.8	129	36% ϕ 10 μ M	176	21% ϕ 30 μ M
36	17.2	83	0.3	130	0.2	177	40% ϕ 30 μ M
37	16.5	84	3.8	131	86% ϕ 1 μ M	178	45% ϕ 30 μ M
38	8.8	85	1.0	132	0.1	179	36% ϕ 30 μ M
39	10.0	86	1.1	133	18% ϕ 30 μ M	180	23% ϕ 30 μ M
40	0.4	87	3.5	134	20% ϕ 30 μ M	181	17% ϕ 30 μ M
41	0.6	88	2.6	135	10% ϕ 30 μ M	182	26% ϕ 30 μ M
42	12.4	89	2.8	136	0.2	183	9% ϕ 30 μ M
43	0.3	90	0.2	137	7% ϕ 30 μ M	184	12.8
44	4.5	91	11.5	138	29.4	185	5.5
45	18% ϕ 30 μ M	92	0.6	139	18% ϕ 30 μ M	186	7.4

[表2-3]

46	9.2	93	6.6	140	1% $\times 30 \mu\text{M}$	187	0.6
47	2.5	94	0.3	141	19% $\times 30 \mu\text{M}$	188	1.2

[0209] 上表に示すように、本発明の化合物はラット初代培養を用いた神経過剰興奮抑制試験において抑制活性を有した。

[0210] 試験例2：筋萎縮性側索硬化症患者由来 i P S 細胞から分化誘導した運動神経細胞を用いた過剰興奮抑制試験

(1) i P S 細胞から運動神経細胞への分化誘導

A L S 患者由来 i P S 細胞株（クローン名 C i R A 0 0 1 2 3, 京都大学 i P S 細胞研究所より入手）を、運動神経細胞へと分化誘導した。この患者の細胞は、T A R DNA-binding protein 43 (T D P - 4 3) のアミノ酸配列における第337番目のメチオニン残基をバリン残基へ置換する変異を有することが確認されている。まず、i P S 細胞を播種するためのフィーダー細胞としてマイトマイシン処理した S N L 細胞（セルバイオラブス社製, c a t # C B A - 3 1 6）を使用した。S N L 細胞のマイトマイシン処理は次のように行った。まず10cmシャーレ（イワキ社製, c a t # 3 0 2 0 - 1 0 0）に0.1%ゼラチン（富士フィルム和光純薬社製, c a t # 1 9 0 - 1 5 8 0 5）を5% C O₂下37℃インキュベーターにて1時間以上処置したのちゼラチンを吸引除去し、S N L 細胞用培地 [D M E M (シグマアルドリッチ社製, c a t # D 6 4 2 9)、ペニシリン・ストレプトマイシン（サーモフィッシュァーサイエンティフィック社製, c a t # 1 5 1 4 0 - 1 2 2）、ウシ胎児血清（サーモフィッシュァーサイエンティフィック社製, c a t # 1 0 4 3 7 - 0 2 8）] を用いて、解凍した S N L 細胞を1~2 $\times 10^6$ 個の細胞を播種した。3~4日間毎に8~16倍に細胞を希釈して継代し、必要な細胞数まで増殖させた。続いて、0.1%ゼラチン処理を行った15cmシャーレ（イワキ社製, c a t # 3 0 3 0 - 1 5 0）に2~4 $\times 10^6$ 個の S N L 細胞を播種し、80~90%コンフルエントまで培養した後、S N L 細胞用培地で0.4 mg/mLに希釈したマイ

トマイシンC（協和キリン社製，YJコード4231400D1031）を終濃度が $6.2\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように添加した。5% CO_2 下37℃インキュベーターにて2時間15分静置したのち培地を除去し、PBSで1回洗浄した。2.5% トリプシン／EDTA（サーモフィッシャーサイエンティフィック社製，cat # 15090-046）をPBSで希釈した後（終濃度0.25%）細胞に添加して室温で1分間静置したのち細胞をチューブに回収した。遠心後、セルバンカー（R）（ゼノアックリソース社製，cat # CB011）で懸濁し凍結保存した。iPS細胞の分化誘導は次のように行った。まず、10cmシャーレ（イワキ社製，cat # 3020-100）に0.1%ゼラチンを添加して5% CO_2 下37℃インキュベーターにて1時間以上処置した。SNL細胞用培地を用いてマイトマイシン処理済みのSNL細胞を懸濁し、 1.5×10^6 個を10cmシャーレに播種し、2-3日培養した。続いてSNL細胞用培地を除去しPBSにて洗浄後、ペニシリン・ストレプトマイシンおよびY-27632（トクリス社製，cat # 1254）を含む霊長類ES/iPS細胞用培地（リプロセル社製，cat # RCHEMD001B）で懸濁したiPS細胞を播種した。培地交換は播種翌々日以降、分化誘導開始まで毎日実施した。次に、細胞培養上清にY-27632を添加し、 $10\mu\text{M}$ の濃度に1時間以上曝露した。培養上清を除きリン酸緩衝液（PBS）（ナカライテスク社製，cat # 14249-24）で細胞を洗浄した後、CTK溶液（リプロセル社製，商品名Cell dissociation solution，cat # RCHETP002）を添加して室温にて1分間反応させた。CTK溶液を除去し、PBSで2回洗浄した後、ペニシリン・ストレプトマイシンを含む霊長類ES/iPS細胞用培地（リプロセル社製，cat # RCHEMD001B）を1mL添加した。セルスクレーパーで細胞を剥離し、セルストレーナー（ベクトン・ディッキンソン社製，cat # 352350）を通して細胞塊を分散し、得られた懸濁液を6ウェルプレート（コーニング社製，cat # 3471）に移した。混合培地A [DMEM/Ham's F12 GlutaMAX (

サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # 10565-018)、2mM L-glutamine (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # 25030-081)、Non-Essential Amino Acid (NEAA) (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # 11140-050)、ペニシリン・ストレプトマイシン、2 μ g/mL Heparin (シグマアルドリッチ社製, H-4784)、N2 supplement (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # 17502-048)] に0.3 μ M LDN193189 (ステムジェント社製, cat # 04-0074) / 2 μ M SB431542 (トクリス社製, cat # 1614) / 3 μ M CHIR-99021 (ステムジェント社製, cat # 04-0004-10) / 10 μ M Y-27632を添加したものに置換し、5% CO₂下37℃インキュベーターにて培養した(培養0日目)。培養2日目及び4日目に、ピペットで培養液を除去し上記の混合培地Aに0.3 μ M LDN193189 / 2 μ M SB431542 / 3 μ M CHIR-99021を添加した新鮮な培地に交換した。培養7日目、9日目及び11日目に、ピペットで培養液を除去し上記の混合培地Aに0.3 μ M LDN193189 / 2 μ M SB431542 / 3 μ M CHIR-99021 / 0.5 μ M Purmorphamine (富士フィルム和光純薬社製, cat # 166-23991) / 0.1 μ M Retinoic acid (シグマアルドリッチ社製, cat # R2625)を添加した新鮮な培地に交換した。培養14日目及び16日目に、ピペットで培養液を除去し上記の混合培地Aに0.5 μ M Purmorphamine / 0.1 μ M Retinoic acid / 10 ng/mL Human BDNF / 200 μ M Ascorbic acid (シグマアルドリッチ社製, cat # A5960)を添加した新鮮な培地に交換した。培養18日目に、混合培地B [Neurobasal medium Electro (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # A14098-01)、2mM L-glutami

ne、NEAA、Antibiotic-Antimycotic (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # 15240-062)、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ Heparin、N2 supplement、 $10\text{ng}/\text{mL}$ IGF-1 (ペプロテック社製, cat # 100-11)、 $10\text{ng}/\text{mL}$ Human CNTF (ペプロテック社製, cat # 450-13)、 $10\text{ng}/\text{mL}$ Human GDNF (R&Dシステム社製, cat # 212-GD-050)、B27 supplement, Electro (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # A14097-01)、 $200\mu\text{M}$ Ascorbic acid、 $10\text{ng}/\text{mL}$ Human BDNF] に $0.5\mu\text{M}$ Purmorphamine / $0.1\mu\text{M}$ Retinoic acid / $0.1\mu\text{M}$ Compound E (カルビオケム社製, cat # 565790) を添加した新鮮な培地に交換した。培養21日目に、細胞塊をPBSで洗浄後に遠心分離し上清を除去した。Accutase (イノベティブセルテクノロジーズ社製 Cat # AT104)、 $10\mu\text{M}$ Y27632 を添加して 37°C にて10分間インキュベートした。細胞を氷冷した後、細胞塊をピペティング操作によって分散させた。遠心分離 ($300\times g$, 5分間, 4°C) の後、沈殿を回収し混合培地Bに懸濁する操作を2回繰り返した。得られた運動神経細胞様の細胞は、セルバンカー (R) に懸濁及び分注して冷凍保存した。

[0211] (2) 運動神経細胞の成熟培養

ラットアストロサイト細胞 (セルアプリケーションズ社製, cat # CAR82A05n) を解凍し、Rat Astrocyte Medium Set (セルアプリケーションズ社製, cat # CAR821K500) に懸濁した後、遠心分離して上清を除き、同培地に再度懸濁した。このラットアストロサイト細胞を、 0.1% ゼラチンでコートした384ウェルプレート (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, Cat # 142761) 上に3000細胞/ウェルずつ播種し、 5% CO_2 下 37°C インキュベーターにて培養した。2日に1回培養液を交換し、コンフルエントになるま

で培養した。次に、前項で凍結保存した運動神経細胞を解凍し、混合培地Bに $25\mu\text{M}$ 2-mercaptoethanol (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # 21985-0123) / 0.1% ウシ血清アルブミン (シグマアルドリッチ社製, cat # A9576) / Culture One Supplement (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, A3320201) / $0.1\mu\text{M}$ Compound Eを加えた培地 (=混合培地Cとする) に懸濁した後、遠心分離して上清を除き、混合培地Cに再度懸濁した。この運動神経細胞を、ラットアストロサイト細胞を播種した384ウェルプレート上に8000細胞/ウェルずつ播種し、 $5\% \text{CO}_2$ 下 37°C インキュベーターにて25日間培養した。2日に1回の頻度にて混合培地Cを交換した。培養開始7日目以降は混合培地CからCulture One Supplement / Compound E ($0.1\mu\text{M}$) を除いた組成の培地を培地交換に用いた。

[0212] (3) 蛍光カルシウムプローブ処置、化合物添加及び細胞内カルシウム濃度の評価

培養25日目に培養液を全量除去し、メーカー推奨のプロトコールに従って蛍光カルシウムプローブ (モルキュラー・デバイス社製, 商品名FLIPR Calcium 6 Assay Bulk Kit, cat # R8191) を含む測定用培地 $30\mu\text{L}$ を添加し、室温で2~4時間静置した。測定用培地は 10mM Hepes、 0.1% 牛血清アルブミン (シグマアルドリッチ社製, cat # A9576)、 1mM ピルビン酸ナトリウム (富士フィルム和光純薬株式会社社製, cat # 190-14881)、 $0.5\text{w/v}\%$ D(+)-Glucose Solution (富士フィルム和光純薬株式会社社製, cat # 079-05511) 含有 Hank's 緩衝液 (サーモフィッシャーサイエンティフィック社製, cat # 14175-095) を混合したものを用了。

[0213] 試験化合物は最終濃度が $0.1\sim 30\mu\text{M}$ となるようにジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液を段階希釈した。まずDMSOにて最終濃度の333

倍濃度に希釈した後、測定用培地で希釈し最終濃度の5倍濃度液を作製した。

[0214] カルシウムプローブの蛍光強度をFDSS7000EX（浜松ホトニクス社製）で経時的に測定し、細胞内カルシウム濃度の変化を評価した。化合物添加はFDSS7000EXを用いて行い、試験化合物10 μ Lを添加してから120秒後に4-アミノピリジン（最終濃度100 μ M）（富士フィルム和光純薬社製，cat #016-02781）を10 μ L添加してさらに5分間の蛍光強度測定を行った。4-アミノピリジンによって誘発されたカルシウム振動の振幅数を運動神経興奮の指標として定量した。対照としてDMSOを処置したウェルの平均振幅数を100%として、試験化合物の段階希釈各濃度での阻害活性（%）を求め、各試験化合物の50%阻害濃度（IC50）を求めた。代表的化合物の阻害活性データを表3に示す。

[表3-1]

実施例	IC50	実施例	IC50	実施例	IC50	実施例	IC50
1	1.2	48	1.2	95	23% $\times$ 30 μ M	142	4% $\times$ 10 μ M
2	0.2	49	13.3	96	27.2	143	7.5
3	10.0	50	17.8	97	21.0	144	2.6% $\times$ 10 μ M
4	6.0	51	2.5	98	40% $\times$ 30 μ M	145	4.3% $\times$ 10 μ M
5	99% $\times$ 1 μ M	52	12.5	99	24.2	146	7.8% $\times$ 10 μ M
6	13.3	53	4.5	100	17.4	147	20% $\times$ 10 μ M
7	2.1	54	13% $\times$ 30 μ M	101	4.3	148	1.7
8	0.5	55	15% $\times$ 10 μ M	102	6.1	149	5.2% $\times$ 10 μ M
9	2.0	56	25.5	103	12.5	150	15% $\times$ 10 μ M
10	13.1	57	44% $\times$ 10 μ M	104	21.6	151	10.3
11	2.0	58	4.8	105	24.8	152	9.4
12	27.5	59	5.5	106	17.3	153	12% $\times$ μ M
13	2.5	60	6.4	107	1.9	154	1.9% $\times$ 10 μ M
14	1.7	61	42% $\times$ 10 μ M	108	2.0	155	10% $\times$ 10 μ M
15	4.8	62	1.9	109	2.8	156	3.8
16	2.5	63	2.6	110	13% $\times$ 10 μ M	157	14% $\times$ 10 μ M
17	1.0	64	2.4	111	2% $\times$ 10 μ M	158	3.0
18	4.9	65	3.0	112	6% $\times$ 1 μ M	159	4.4
19	1.3	66	22.2	113	24.1	160	4.6
20	8.7	67	3.2	114	11.0	161	16% $\times$ 10 μ M
21	2.9	68	9.7	115	21% $\times$ 30 μ M	162	2.6
22	1.8	69	11.4	116	2.5	163	11.2
23	2.8	70	0.9	117	4.7	164	20.2
24	4.3	71	2.9	118	1.6	165	12.9
25	2.9	72	16.1	119	3.1	166	22.4
26	6.8	73	18% $\times$ 30 μ M	120	35% $\times$ 30 μ M	167	9.8
27	6.2	74	18.6	121	35% $\times$ 30 μ M	168	26.6
28	3.6	75	16.4	122	2.2	169	23.5
29	7.4	76	31.6	123	2.0	170	23.4
30	1.0	77	16.6	124	8% $\times$ 10 μ M	171	8.1
31	2.4	78	3.5	125	36% $\times$ 30 μ M	172	7.5

[表3-2]

32	13.3	79	0.8	126	2% $\times$ 1 μ M	173	15.6
33	21.6	80	42% $\times$ 10 μ M	127	21% $\times$ 10 μ M	174	19.7
34	2.4	81	24% $\times$ 30 μ M	128	3% $\times$ 10 μ M	175	5.9% $\times$ 30 μ M
35	0.6	82	10.9	129	4% $\times$ 10 μ M	176	25% $\times$ 10 μ M
36	0.3	83	2.0	130	9% $\times$ 10 μ M	177	13.1
37	0.8	84	3% $\times$ 30 μ M	131	30% $\times$ 30 μ M	178	3.3
38	2.9	85	15.7	132	21% $\times$ 10 μ M	179	9.6% $\times$ 30 μ M
39	4.7	86	25% $\times$ 10 μ M	133	27% $\times$ 30 μ M	180	40% $\times$ 30 μ M
40	7.2	87	22.5	134	44% $\times$ 30 μ M	181	32% $\times$ 30 μ M
41	25% $\times$ 10 μ M	88	30% $\times$ 30 μ M	135	4% $\times$ 10 μ M	182	19.9
42	3.4	89	14.9	136	8% $\times$ 0.1 μ M	183	35% $\times$ 30 μ M
43	25% $\times$ 10 μ M	90	4.1	137	19% $\times$ 10 μ M	184	15.8
44	4% $\times$ 10 μ M	91	30% $\times$ 30 μ M	138	4.4	185	93% $\times$ 10 μ M
45	3.9	92	2.8	139	5% $\times$ 10 μ M	186	97% $\times$ 10 μ M
46	6.0	93	17% $\times$ 30 μ M	140	17% $\times$ 10 μ M	187	2.5
47	14.2	94	24% $\times$ 30 μ M	141	3% $\times$ 10 μ M	188	1.0

[0215] 上表に示すように、本発明の化合物は筋萎縮性側索硬化症患者由来iPS細胞から分化誘導した運動神経細胞を用いた過剰興奮抑制試験において阻害活性を示した。

[0216] 試験例3：皮下注射ペンテトラゾールモデル（最小痙攣モデル、s c P T Z）評価

本試験は、薬物の抗痙攣作用を評価する試験である。この試験で用いる動物モデルは、全般性の欠伸発作やミオクロニー発作の表現系である。S l c : d d Y系雄性マウス（一群5匹、体重20～30g）に被験化合物（実施例1）3、10、30及び100mg/kgを経口投与し、1時間後にペンテトラゾール85mg/kgを皮下投与した。その後、30分間における間代性痙攣の発現の有無を観察した。なお、コントロールは0.5%メチルセルロース液を投与した。結果を以下の表に示す。

[表4]

実施例	s c P T Z (陽性数／試験数)			
	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
1	3/5	5/5	5/5	5/5

[0217] 上表に示すように本発明の化合物は経口投与で皮下注射ペンテトラゾールモデル（最小痙攣モデル、s c P T Z）評価において抗痙攣作用を示した。

[0218] 試験例4：W o b b l e rマウス（筋萎縮性側索硬化症モデル）の運動障害進行抑制作用評価

本試験は、運動ニューロン疾患症状を呈するW o b b l e rマウス（M i t s u m o t o H. ら，（1994）Ann. Neurol. 36, 142-148； M i t s u m o t o H. ら，（1994）Science, 265, 1107-1110）を使用し、運動神経障害の進行に対する被験化合物の保護効果を評価する試験である。

[0219] 3週齢時に震えや低体重の症状を認めたW o b b l e rマウスを試験に供した。まず、運動機能試験であるロータロッド試験を実施するために、装置への馴化として回転棒（8～10rpm）上にて300秒間の歩行訓練を3日続けて実施した。続いて、4週齢時にロータロッド試験（10rpm, 300秒）を実施し、投薬前の運動機能を評価した。回転棒上での歩行時間を計測し、3回の試行の最大値を求め各個体の歩行時間とした。

[0220] 次に、投与群への個体割付を行った。投薬前のロータロッド試験歩行時間が210秒以上の個体を試験に供した。群分けは、Stat Preclinical（株式会社タクミインフォメーションテクノロジー）を用いて行い、ロータロッド試験歩行時間、体重、両前肢握力（握力計（室町機械社製，MK-380CM/R）を用いて測定）、前肢変形スコア（M i t s u m o t o H. ら，（1994）Ann. Neurol. 36, 142-148に従い、左右の前肢変形を点数付けした左右合計値）を指標として「多変数ブロック化割り付け」を行った。その際、雌雄別々に4群に割り付け、1群

の例数は雌雄併せて16とした。

[0221] 投薬は、4週齢時より、被験化合物投与群（3用量）、または対照群（薬物無し）、に分け、6週間投与した。被験化合物は0.25, 0.5, 1.0 mg/g 餌の濃度で粉末餌（CE-2；日本クレア社製）中に混合し、自由摂餌により投与を行った。

[0222] ロータロッド試験は、評価実施者に投薬条件が分からない盲検にて実施し、薬物投与の終了時まで週2回の頻度で繰り返し行った。結果を図1に示す。

[0223] 上図に示すように本発明の化合物はWobblerマウス（筋萎縮性側索硬化症モデル）の運動障害進行抑制作用を示した。

[0224] 以上のように、本発明の好ましい実施形態を用いて本発明を例示してきたが、本発明は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本願は、日本国出願である特願2019-158612（2019年8月30日出願）に対して優先権を主張するものであり、その内容はその全体が本明細書において参考として援用される。本明細書において引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

産業上の利用可能性

[0225] 本発明の化合物はてんかん及び筋萎縮性側索硬化症モデル動物において有効性を示し、抗てんかん薬及び筋萎縮性側索硬化症治療薬として有用である。