

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 5 月 19 日(19.05.2011)



(10) 国際公開番号
WO 2011/058763 A1

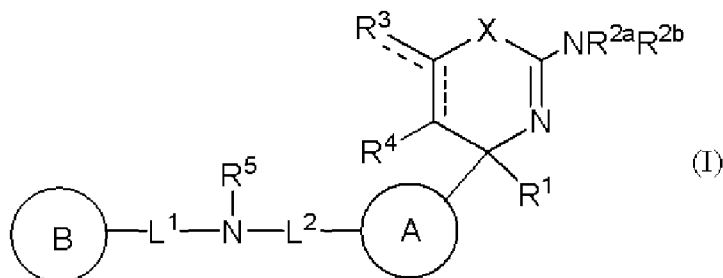
- (51) 国際特許分類:
C07D 413/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/006680
- (22) 国際出願日: 2010 年 11 月 12 日(12.11.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-260514 2009 年 11 月 13 日(13.11.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 榎井盛泰 (MASUI, Moriyasu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 阿南浩輔 (ANAN, Kousuke) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 山本秀策, 外 (YAMAMOTO, Shusaku et al.); 〒5406015 大阪府大阪市中央区城見一丁目 2 番 2 7 号クリスタルタワー 15 階 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: AMINOTHIAZINE OR AMINOXAZINE DERIVATIVE HAVING AMINO LINKER

(54) 発明の名称: アミノリンカーを有するアミノチアジンまたはアミノオキサジン誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by formula (I) (wherein R¹, R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R⁵, X, L¹, L², ring A, ring B and broken lines are as defined in the description), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solvate of the compound or salt, which serves as an agent for treatment of diseases that are induced by the production, secretion and/or deposition of amyloid β protein.

(57) 要約: アミロイド β タンパク質の産生、分泌および/または沈着により誘発される疾患の治療剤として、例えば以下の式 (I): (式中、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、X、L¹、L²、環 A、環 B および破線は明細書に記載される) で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を提供する。

明 細 書

発明の名称：

アミノリンカーを有するアミノチアジンまたはアミノオキサジン誘導体 技術分野

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

背景技術

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

[0003] セクレターゼはアミロイド β 前駆体タンパク質（APP）と呼ばれるタンパク質を細胞内で切断しアミロイド β タンパク質を生成させる酵素である。アミロイド β タンパク質のN末端の生成をつかさどる酵素は β セクレターゼ（beta-site APP-cleaving enzyme 1、BACE1）と呼ばれており、この酵素を阻害することによりアミロイド β タンパク質生成が抑制され、アルツハイマー症治療剤になり得ると考えられる。

[0004] 特許文献5には本発明と構造が類似した化合物が記載されているが、色素として有用である旨記載されている。

[0005] BACE1阻害剤として特許文献1～4、6および7等が知られているが、いずれも本発明化合物とは異なる骨格を有するものである。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2007/049532号

特許文献2：国際公開第2008/133274号

特許文献3：国際公開第2008/133273号

特許文献4：国際公開第2009/091016号

特許文献5：旧東独特許出願公開第140144号明細書

特許文献6：国際公開第2010/038686号

特許文献7：国際公開第2009/151098号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

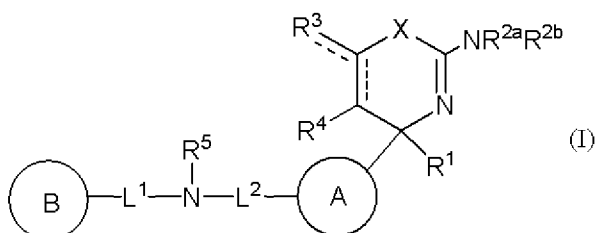
- [0007] アミロイド β 産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療剤として有用な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(1) 式(I)：

[化1]



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

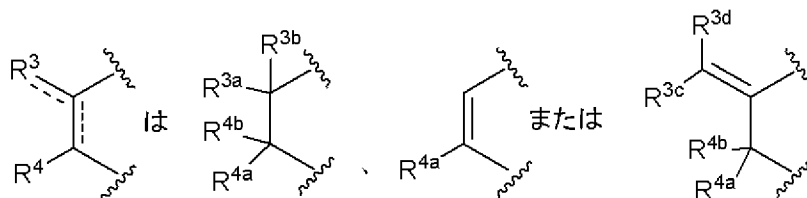
R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまた

は置換もしくは非置換のカルバモイルであり、

XはSまたはOであり、

XがSのとき、

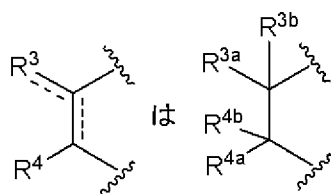
[化2]



であり、

XがOのとき、

[化3]



であり、

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} および R^{4b} は各々独立して、

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニル

スルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{3c} および R^{3d} は各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換も

しくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニルであるか、または R^{3c} および R^{3d} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成し、

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

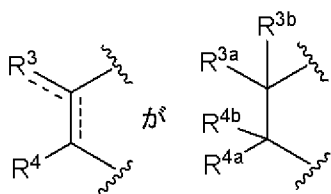
L^1 および L^2 は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）、置換もしくは非置換のアルケニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニル

ルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）または置換もしくは非置換のアルキニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）であり、

環Aは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

1) L^1 および L^2 が単結合であり、

[化4]

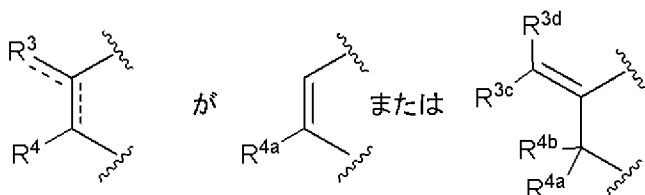


であるとき、

環Bは置換もしくは非置換の炭素環、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換の5員複素環であり、

2) L^1 および L^2 が単結合であり、

[化5]



であるとき、

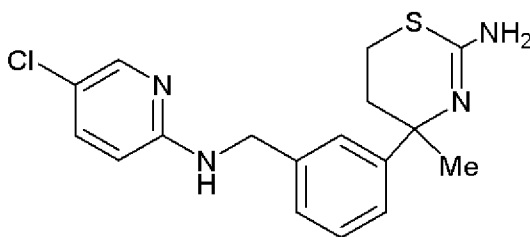
環Bは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

3) L^1 および L^2 の少なくとも一方が置換もしくは非置換のアルキレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）、置換もしくは非置換のアルケニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニル

ルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）または置換もしくは非置換のアルキニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）であるとき、

環Bは置換された含窒素芳香族単環である。ただし、以下の化合物を除く。

[化6]



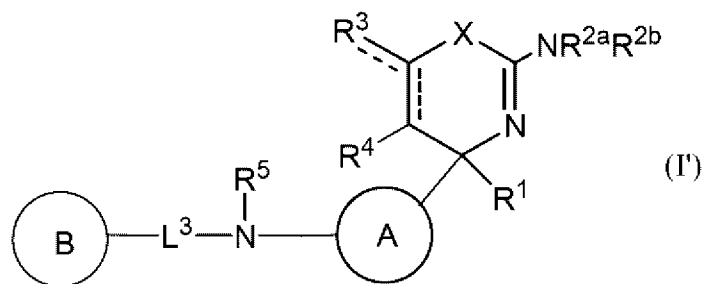
)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0009] (1') 式 (I') :

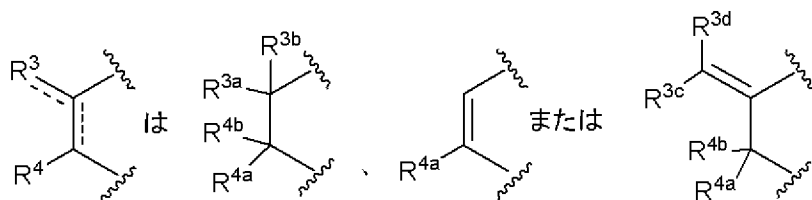
[0010]

[化7]



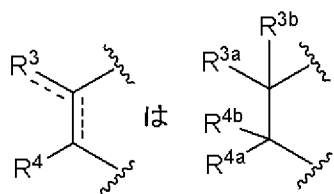
- [0011] (式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、シアノ、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、
 R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、
 X はSまたはOであり、
 X がSのとき、

[0012] [化8]



- [0013] であり、
 X がOのとき、

[0014] [化9]



[0015] であり、

R^{3a} および R^{3b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非

置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のアリールアルコキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルコキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、

R^{3c} および R^{3d} は各々独立して

水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルであるか、 R^{3c} および R^{3d} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成し、

R^{4a} および R^{4b} は各々独立して水素または置換もしくは非置換のアルキルであり、

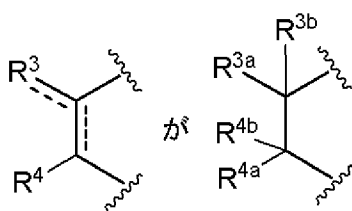
R^5 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

L^3 は単結合、置換もしくは非置換のアルキレン（ただし置換基としてオキソおよびチオキソは除く）、置換もしくは非置換のアルケニレン（ただし置換基としてオキソおよびチオキソは除く）または置換もしくは非置換のアルキニレン（ただし置換基としてオキソおよびチオキソは除く）であり、

環 A は置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

1) L^3 が単結合であり、

[0016] [化10]



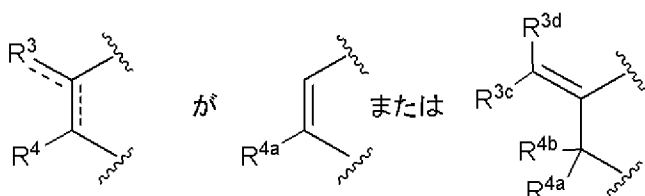
[0017] であるとき、

環Bは置換もしくは非置換の炭素環、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換の5員複素環であり、

、

2) L^3 が単結合であり、

[0018] [化11]



[0019] であるとき、

環Bは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

3) L^3 が置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであるとき、

環Bは置換された含窒素芳香族単環である)

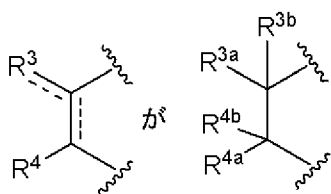
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0020] (2) L^1 および L^2 、または L^3 が単結合である、項目(1)または(1')記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0021] (3) 環Aが置換もしくは非置換のベンゼンであり、環Bが置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のピリミジンである、項目(1)、(1')または(2)記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0022] (4)

[化12]



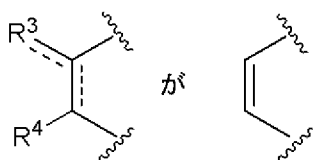
である、項目（１）、（１'）、（２）および（３）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0023] （５） R^{3a} が水素、置換もしくは非置換のアルキル、シアノ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、 R^{3b} 、 R^{4a} および R^{4b} が水素である、項目（１）、（１'）、および（２）～（４）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0024] （６） X が S である、項目（１）、（１'）、および（２）～（５）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0025] （７）

[化13]



である、項目（１）、（１'）、（２）または（３）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0026] （８） R^1 が炭素数１～３の非置換アルキルである、項目（１）、（１'）、および（２）～（７）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0027] （９） R^{2a} および R^{2b} が共に水素である、項目（１）、（１'）、および（２）～（８）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0028] （１０）項目（１）、（１'）、および（２）～（９）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、医薬組成物。

[0029] （１１）項目（１）、（１'）、および（２）～（９）のいずれかに記載

の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、BACE 1 阻害活性を有する医薬組成物。

[0030] (12) アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療のための医薬である項目(10)または(11)記載の医薬組成物。

[0031] (13) アルツハイマー症の治療のための医薬である項目(10)～(12)のいずれかに記載の医薬組成物。

[0032] (14) 項目(1)、(1')、および(2)～(9)のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、BACE 1 活性を阻害する方法。

[0033] (15) BACE 1 活性を阻害するために使用する項目(1)、(1')、および(2)～(9)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0034] (16) 項目(1)、(1')、および(2)～(9)のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療方法。

[0035] (17) アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療のために使用する項目(1)、(1')、および(2)～(9)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0036] (18) 項目(1)、(1')、および(2)～(9)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療方法。

[0037] (19) アルツハイマー症の治療のために使用する、項目(1)、(1')、および(2)～(9)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0038] (20) BACE 1 活性を阻害するための医薬を製造するための、項目(

１）、（１'）、および（２）～（９）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

[0039] （２１）アミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療のための医薬を製造するための、項目（１）、（１'）、および（２）～（９）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

[0040] （２２）項目（１）、（１'）、および（２）～（９）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を製造する方法、システム、装置、キット等。

[0041] （２３）項目（１）、（１'）、および（２）～（９）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を調製する方法、システム、装置、キット等。

発明の効果

[0042] 本発明化合物はアミロイドβタンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患（アルツハイマー症等）の治療剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0043] 本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

[0044] 本明細書中、「アルキル」とは、炭素数１～１５、例えば、炭素数１～１０、例えば、炭素数１～６、例えば、炭素数１～３の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニルおよび*n*-デシル等が挙げられる。

[0045] 本明細書中、「アルコキシ」、「ハロゲノアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「ハロゲノアルコキシ」、「ヒドロキシアルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「ハロゲノアルコキシカルボニル」、「アルコキシカルボ

ニルアルキル」、「アルキルアミノ」、「アルコキシアリル」、「ヒドロキシイミノアルキル」、「アルコキシイミノアルキル」、「アミノアルキル」、「アルコキシアリルコキシ」、「アルコキシアリルケニル」、「アルコキシアリルケニルオキシ」、「アルコキシカルボニルアルケニル」、「アルコキシアリルニル」、「アルコキシカルボニルアルキニル」、「アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシアリルカルバモイル」、「アルコキシイミノ」、「アルキルチオ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホニルオキシ」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルスルホニルアルキルアミノ」、「アルキルスルホニルイミノ」、「アルキルスルフィニルアミノ」、「アルキルスルフィニルアルキルアミノ」、「アルキルスルフィニルイミノ」、「アルキルスルファモイル」、「アルキルスルフィニル」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環アルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールアルコキシカルボニル」、「アリールアルキルカルバモイル」、「複素環アルキル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコキシカルボニル」、「複素環アルキルカルバモイル」、「ヘテロアリールアルキル」、「ヘテロアリールアルコキシ」のアルキル部分も上記「アルキル」と同様である。

[0046] 本明細書中、「置換もしくは非置換のアルキル」は置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0047] ここで置換基群 α とは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアリルコキシ、アルコキシアリルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアリルカルバモイル

、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群である。

[0048] 本明細書中、「置換もしくは非置換のアルコキシ」、「置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルキルチオ」、「置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル」、および「置換もしくは非置換のアルキルスルホニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0049] 本明細書中、「ハロゲノアルキル」の態様としては、トリフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル等が挙げられる。

[0050] 本明細書中、「アルキリデン」とは、上記「アルキル」の2価の基を包含し、例えばメチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等である。

[0051] 本明細書中、「アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2～15、例えば、炭素数2～10、例えば、炭素数2～6、例えば、炭素数2～4の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等を包含する。

[0052] 本明細書中、「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2～10、例えば、炭素数2～8、例えば、炭素数3～6の直鎖または分枝状のアルキニルを包含する。具体的には、エチニル、プロピニル、

ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。

- [0053] 本明細書中、「置換もしくは非置換のアルケニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換もしくは非置換のアルケニルチオ」、「置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換もしくは非置換のアルキニル」、「置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルキニルオキシ」、「置換もしくは非置換のアルキニルチオ」、「置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル」、および「置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。
- [0054] 本明細書中、「ヒドロキシアルケニル」、「アルコキシアルケニル」、「アルコキシカルボニルアルケニル」、「炭素環アルケニル」、「アルケニルオキシ」、「アルケニルオキシカルボニル」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルケニルチオ」、「アルケニルスルフィニル」、「アルケニルスルホニル」および「アルケニルアミノ」のアルケニル部分は上記「アルケニル」と同様である。
- [0055] 本明細書中、「ヒドロキシアルキニル」、「アルコキシアルキニル」、「アルコキシカルボニルアルキニル」、「炭素環アルキニル」、「アルキニルオキシ」、「アルキニルオキシカルボニル」、「アルコキシアルキニルオキシ」、「アルキニルチオ」、「アルキニルスルフィニル」、「アルキニルスルホニル」および「アルキニルアミノ」のアルキニル部分は上記「アルキニル」と同様である。
- [0056] 本明細書中、「置換もしくは非置換のアミノ」、「置換もしくは非置換のカルバモイル」、「置換もしくは非置換のチオカルバモイル」および「置換もしくは非置換のスルファモイル」の置換基としては、アルキル、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、炭素環式基および複素環

式基等から選択される 1 ～ 2 個の基が挙げられる。

- [0057] 本明細書中、「アシル」とは、炭素数 1 ～ 10 の脂肪族アシル、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、ベンゾイル、シクロヘキサンカルボニル、ピリジンカルボニル、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ベンゾチアゾールカルボニル、ピラジンカルボニル、ピペリジンカルボニル、チオモルホリノ等が例示される。
- [0058] 本明細書中、「アシルオキシ」のアシル部分も上記「アシル」と同様である。
- [0059] 本明細書中、「置換もしくは非置換のアシル」および「置換もしくは非置換のアシルオキシ」の置換基としては、置換基群 α から選択される 1 以上の基が挙げられる。また、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルの環部分は、アルキル、置換基群 α 、および置換基群 α から選択される 1 以上の基により置換されたアルキルから選択される 1 以上の基により置換されていてもよい。
- [0060] 本明細書中、「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等を包含する。
- [0061] 本明細書中、「シクロアルキル」とは炭素数 3 ～ 10、例えば、炭素数 3 ～ 8、例えば、炭素数 4 ～ 8 の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。
- [0062] 本明細書中、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルチオ」、「シクロアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルスルファモイル」、「シクロアルキルスルホニル」、「シクロアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」および「シクロアルキルオキシカルボニル」のシクロアル

キル部分も上記「シクロアルキル」と同様である。

[0063] 本明細書中、「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

[0064] 本明細書中、「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが挙げられる。

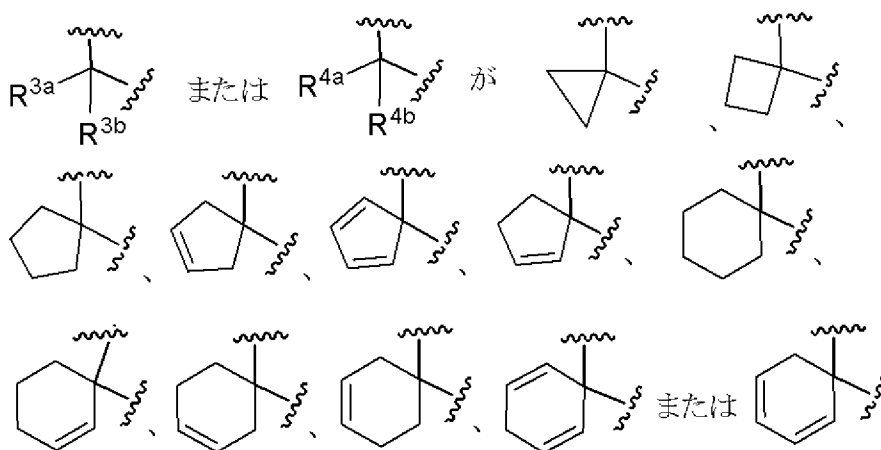
[0065] 本明細書中、「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリール」から選択される2個以上の環状基が縮合した非芳香族基を包含し、具体的にはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。

[0066] 本明細書中、「結合する炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の炭素環を形成」とするとは、2個の置換基と一緒になって上記「炭素環」を形成することをいう。

本明細書中、「結合する炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成」とするとは、2個の置換基と一緒になって上記「シクロアルキル」または「シクロアルケニル」を形成することをいう。

[0067] 例えば、

[化14]



である場合等を包含する。これらは、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される 1 以上の基で任意の位置が置換されていてもよい。

[0068] 本明細書中、「炭素環」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルケニル」、「炭素環アルキニル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環オキシ」、「炭素環チオ」、「炭素環アミノ」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環カルボニル」、「炭素環スルファモイル」、「炭素環スルフィニル」、「炭素環スルホニル」、「炭素環カルバモイル」、「炭素環アルキルカルバモイル」および「炭素環オキシカルボニル」の炭素環部分も「炭素環式基」と同様である。

[0069] 本明細書中、「アリールアルキル」、「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールアルコキシカルボニル」、「アリールチオ」、「アリールアミノ」、「アリールアルコキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールスルファモイル」、「アリールカルバモイル」および「アリールアルキルカルバモイル」のアリール部分も上記「アリール」と同様である。

[0070] 本明細書中、「複素環式基」としては、O、S および N から任意に選択されるヘテロ原子を環内に 1 以上有する複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等の 5～6 員のヘテロアリール；ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テ

トラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル等の非芳香族複素環式基；

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

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

[0071] 本明細書中、「複素環」、「複素環アルキル」、「複素環オキシ」、「複素環チオ」、「複素環カルボニル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アミノ」、「複素環スルファモイル」、「複素環スルフィニル」、「複素環スル

ホニル」、「複素環カルバモイル」、「複素環オキシカルボニル」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコキシカルボニル」および「複素環アルキルカルバモイル」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。

[0072] 上記「複素環式基」の結合手はいずれの環に位置していてもよい。

[0073] 本明細書中、「ヘテロアリール」とは、上記「複素環式基」のうち、芳香族環式基であるものを包含する。「ヘテロアリールアルキル」および「ヘテロアリールアルコキシ」のヘテロアリール部分も同様である。

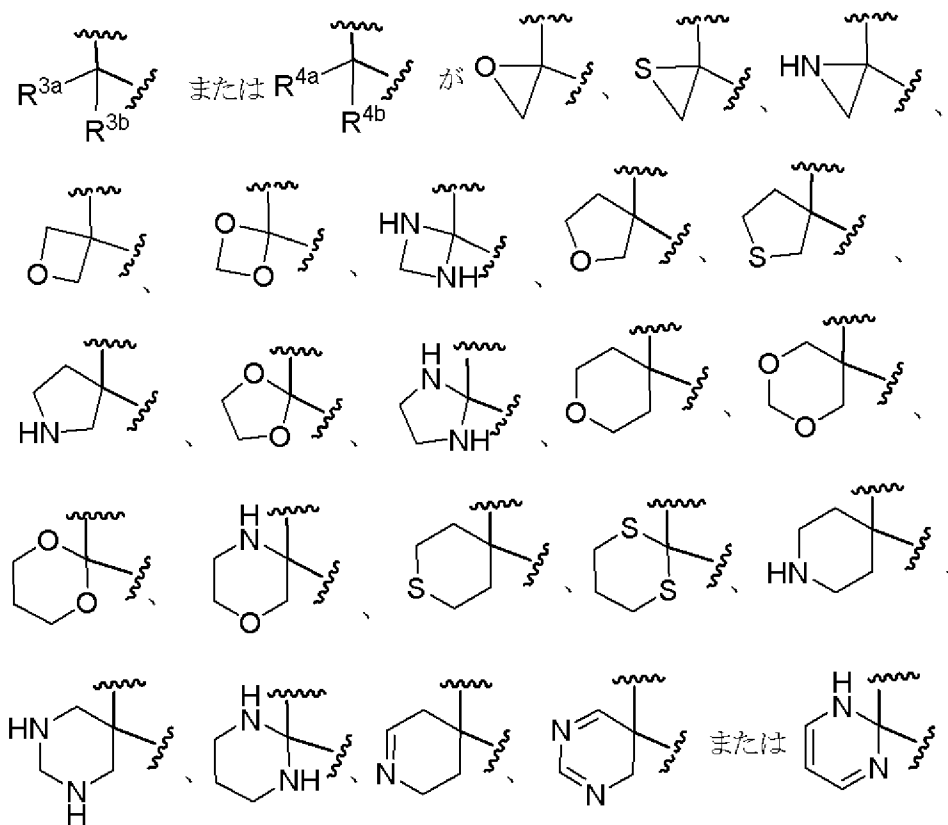
[0074] 本明細書中、「非芳香族複素環」とは、複素環部分が上記「複素環式基」のうち、非芳香族であるものを包含する。たとえばジオキサン、チラン、オキシラン、オキセタン、オキサチオラン、アゼチジン、チアン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、テトラヒドロピリダジン等である。

[0075] 本明細書中、「結合する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の複素環を形成」するとは、2個の置換基と一緒にになって上記「複素環」を形成することをいう。

本明細書中、「結合する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成」するとは、2個の置換基と一緒にになって上記「非芳香族複素環」を形成することをいう。

[0076] 例えば、

[化15]



である場合等を包含する。これらは、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される 1 以上の基で任意の位置が置換されていてもよい。

[0077] 本明細書中、「5 員複素環」とは、複素環部分が、上記「複素環式基」のうち 5 員環であるものを包含する。たとえばピロール、イミダゾール、ピラゾール、テトラゾール、フラン、チオフェン、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イソチアゾール、チアゾール、チアジアゾール、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、およびテトラヒドロイソチアゾール等である。

[0078] 本明細書中、「含窒素芳香族単環」とは、複素環部分が、上記「複素環式基」のうち、少なくとも 1 個の窒素を包含する単環の複素環であるものを包含する。たとえばピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリダ

ジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、イソチアゾール、チアゾール、チアジアゾール、アゼチジン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾールおよびテトラヒドロピリダジン等である。

[0079] 本明細書中、環A、および環Bにおける「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換のベンゼン」、「置換もしくは非置換の複素環」、「置換もしくは非置換のピリジン」、「置換もしくは非置換のピリミジン」、「置換もしくは非置換の5員複素環」および「置換された含窒素芳香族単環」の置換基としては、

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

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

置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアミノアルキル（ここで置換基としては、例えば、アシル、アルキルおよび／またはアルコキシ等）

；

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

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

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

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコシアルコキシ；

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

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコシアルケニルオキシ、もしくは非置換アルコシアルケニルオキシ；

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

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

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

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

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

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルアミノ；

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニルアミノ；

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニルアミノ；

置換基群 α およびアルキリデンから選択される 1 以上の基で置換されたアミノオキシ、もしくは非置換アミノオキシ；

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアシル；

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルホニル、も

しくは非置換アルキルスルホニル；

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルフィニル、もしくは非置換アルキルスルフィニル；

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルファモイル、もしくは非置換アルキルスルファモイル；

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された炭素環式基（例えばシクロアルキル、アリーール等）、もしくは非置換炭素環式基（例えばシクロアルキル、アリーール等）

；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ミノ等) ;

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

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

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

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

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

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

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

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された炭素環アルキルカルバモイル (例えばシクロ

アルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル)、もしくは非置換炭素環アルキルカルバモイル(例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル) ;

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

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

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

ハロゲンで置換されたアルキレンジオキシもしくは非置換アルキレンジオキシ ;

オキシ ;

アジド等が挙げられる。これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい。

[0080] 本明細書中、環 A、および環 B における「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換のベンゼン」、「置換もしくは非置換の複素環」、「置換もしくは非置換のピリジン」、「置換もしくは非置換のピリミジン」、「置換もしくは非置換の 5 員複素環」および「置換された含窒素芳香族単環」の置換基としては、例えば、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキル、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシ、非置換アルコキシ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアミノ、非置換アミノ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換され

たカルバモイル、非置換カルバモイル、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコシカルボニルおよび非置換アルコシカルボニル等である。

[0081] 本明細書中、上記の環 A、および環 B 以外における「置換もしくは非置換の炭素環式基」、「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換の炭素環オキシ」、「置換もしくは非置換の炭素環チオ」、「置換もしくは非置換の炭素環アルキル」、「置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ」、「置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル」、「置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の炭素環スルホニル」、「置換もしくは非置換の複素環式基」、「置換もしくは非置換の複素環」、「置換もしくは非置換の複素環オキシ」、「置換もしくは非置換の複素環チオ」、「置換もしくは非置換の複素環アルキル」、「置換もしくは非置換の複素環アルコキシ」、「置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル」、「置換もしくは非置換の複素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の複素環スルホニル」、「置換もしくは非置換の非芳香族炭素環」および「置換もしくは非置換の非芳香族複素環」の置換基としては、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される 1 以上の基が挙げられる。

[0082] 本明細書中、「アルキレン」とは、炭素数 1～10、例えば、炭素数 1～6、例えば、炭素数 1～3 の直鎖状または分枝状の 2 価の炭素鎖を包含する。具体的にはメチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルトリメチレン等である。

[0083] 本明細書中、「アルキレンジオキシ」のアルキレン部分も上記「アルキレン」と同様である。

[0084] 本明細書中、「アルケニレン」とは、任意の位置に二重結合を有する直鎖または分枝状の炭素数 2～10、例えば、炭素数 2～6、例えば、炭素数 2～4 の 2 価の炭素鎖を包含する。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、ペンテニレンおよびヘキセ

ニレン等が挙げられる。

[0085] 本明細書中、「アルキニレン」とは、任意の位置に三重結合を有し、さらに二重結合を有していてもよい、直鎖または分枝状の炭素数2～10、例えば、炭素数2～6、例えば、炭素数2～4の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンおよびヘキシニレン等が挙げられる。

[0086] 本明細書中、「置換もしくは非置換のアルキレン」、「置換もしくは非置換のアルケニレン」、および「置換もしくは非置換のアルキニレン」の置換基としてはハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される置換基が挙げられ、例えば、ハロゲン等である。

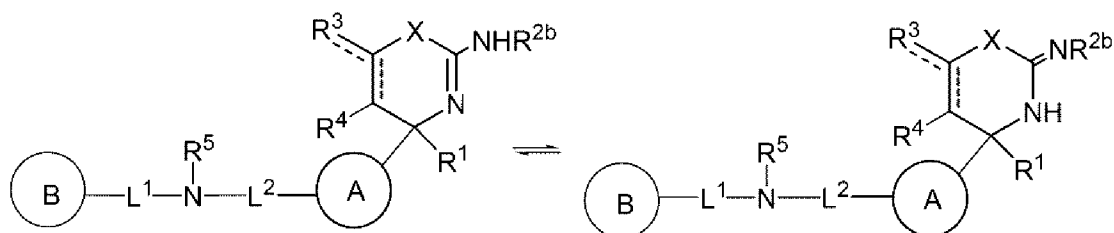
[0087] 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含し、公知の方法により、溶媒和物、水和物に変換され得る。適当な溶媒和物としては、アセトン、2-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等との溶媒和物があげられる。例えば、非毒性かつ水溶性である、水和物または溶媒和物（例えば、エタノール等）が挙げられる。溶媒和物または水和物を形成する時は、任意の数の溶媒分子または水分子と配位していてもよい。

[0088] 式（I）および式（I'）で示される化合物は、製薬上許容される塩を包含

する。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウムまたはカリウム等）、アルカリ土類金属（カルシウム等）、マグネシウム、遷移金属（亜鉛、鉄）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸またはヨウ化水素酸等）、および有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはエタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、リン酸、酒石酸またはメタンスルホン酸等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

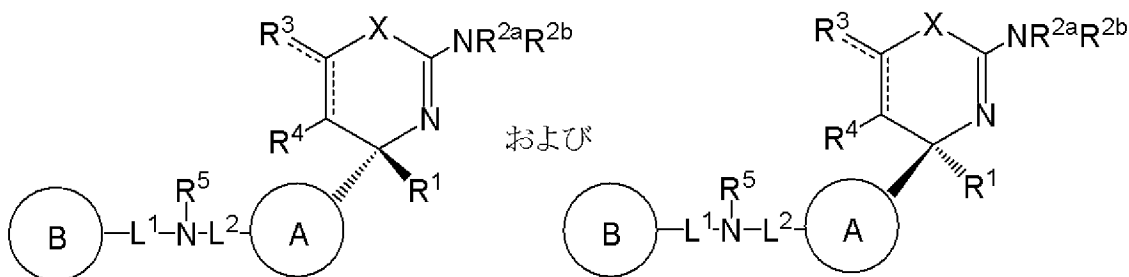
[0089] また、式（I）および式（I'）で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体および回転異性体等）やラセミ体を含むものである。例えば R^{2a} が水素である式（I）で示される化合物は、以下のような互変異性体を包含する。

[0090] [化16]



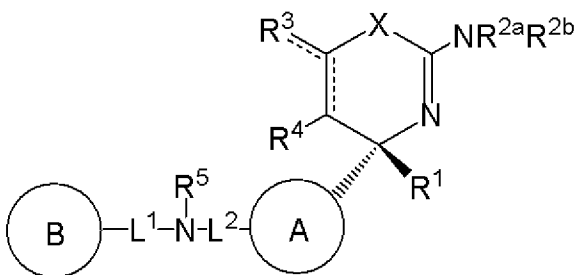
また、式（I）および式（I'）で示される化合物は、不斉炭素原子を有しており、以下のような光学異性体のいずれをも包含する。

[化17]



好ましくは

[化18]



である。

[0091] 式（I'）で示される化合物についても同様の互変異性体が包含される。

[0092] さらに、式（I）および（I'）の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。式（I）および（I'）の化合物は、式（I）および（I'）の化合物のすべての放射性標識体を包含する。式（I）および（I'）の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および／または診断ツールとして有用である。また、医薬品としても有用である。

[0093] 本発明の式（I）および（I'）の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I および³⁶Clのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（I）のトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（I）の特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばPd/Cの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式（I）の化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences,

Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)を参照にできる。14C-標識化合物は、14C炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0094] 式 (I) および (I') で示される本発明化合物は、例えば特許文献 1 またはジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、14 巻、717 頁～723 頁 (1977 年) に記載の方法に準じて、または下記方法により製造することができる。

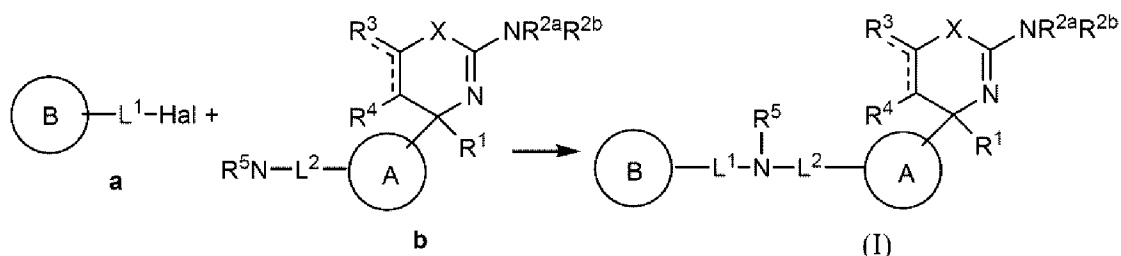
[0095] なお、下記すべての工程において、反応の障害となる置換基 (例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボニル、カルボキシル等) を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodor W Greene (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

[0096] また、下記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。

[0097] (一般調製法)

A. 式 (I) で示される化合物の製造

[0098] [化19]



[0099] (式中、Hal はハロゲンであり、その他の記号は前記と同義である。)

一般式 (a) で示される化合物は、市販品であるか、あるいは公知 (Tetrahedron、2009 年、第 65 巻、757～764 頁) の方法ならびにそれらに準ずる方法で合成することができる。また、一般式 (b) に示される化合物は、例えば特許文献 1 (WO2007/049532)、特許文献 2 (WO2008/133274)、特許文献 3 (WO2008/1

3 3 2 7 3) に記載の方法に準じて、あるいは後述する一般調製法により製造することができる。

[0100] A法：酸性条件下での縮合

化合物 (a) と化合物 (b) をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、*sec*-ブタノール、酢酸、水などの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、過塩素酸などの酸を加え、0℃～180℃、好ましくは20℃～140℃で、0.1時間～120時間、好ましくは、0.5時間～72時間反応させることにより、一般式 (I) で示される化合物を得ることができる。

[0101] B法：塩基性条件下での縮合

化合物 (a) と化合物 (b) をトルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、メタノール等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、ナトリウムメトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、*n*-ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基存在下、0℃～180℃、好ましくは20℃～140℃で、0.5時間～100時間、好ましくは、0.5時間～72時間反応させることにより一般式 (I) で示される化合物を得ることができる。

[0102] また、トリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、酢酸パラジウム、または系内で調製されるパラジウム(0)等とトリフェニルホスフィン、トリ*tert*-ブチルホスフィン、ジシクロヘキシルビフェニルホスフィン、9,9-ジメチル-4,6-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(Xantphos)、2-ジシクロヘキシルフォスフィノー-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(X-Phos)、2-ジシクロヘキシルフォスフィノー-2',6'-ジイソプロポキシ1,1'-ビフェニル(Ruphos)等のホスフィン配位子を加えて反応を行なってもよい。この場合、マイクロ波の照射下または非照射下におい

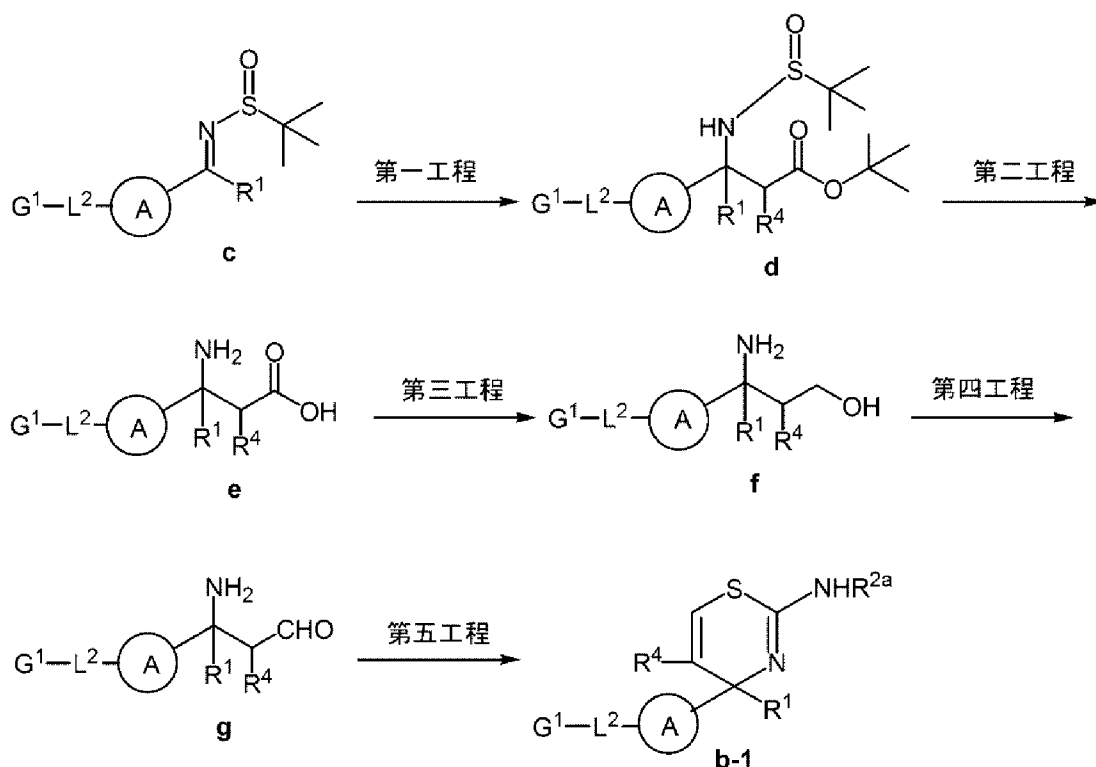
て、 $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5時間～72時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、一般式（I）で示される化合物を得ることができる。

[0103] B. 式（b）で示される化合物の製造

式（b）で示される化合物は、例えば以下に示す化合物b-1、b-2、b-3、b-4、b-5またはb-6の合成法に従って、製造することができる。

[0104] B-1) 化合物b-1の合成

[0105] [化20]



[0106] (式中、 G^1 は保護されていてもよいアミノ、ハロゲンまたはニトロであり、その他の記号は前記と同義である。)

第一工程

トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド等の塩基の存在下で、プロピオン酸 t-ブチル等の目的とするエステルとを反応させて得たエノラートに、クロロチタニウムトリイソプロポキシド等のチタニウム試薬を加え、公

知の方法により調製できる化合物 c を加えて、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ で、0.1 時間 $\sim$ 24 時間、好ましくは、0.1 時間 $\sim$ 12 時間反応させることにより化合物 d を得ることができる。

[0107] 第二工程

化合物 d を、ジオキサン、メタノール、ジクロロメタン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の酸の存在下、 $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ で、0.5 時間 $\sim$ 48 時間、好ましくは、1 時間 $\sim$ 24 時間反応させることにより化合物 e を得ることができる。

[0108] 第三工程

化合物 e を、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、ボラン、水素化ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を加え、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ で、0.5 時間 $\sim$ 48 時間、好ましくは、1 時間 $\sim$ 12 時間反応させることにより化合物 f を得ることができる。

[0109] 第四工程

化合物 f を、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン等の溶媒中、2-ヨードキシ安息香酸等の酸化剤を加え、 $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ で、0.5 時間 $\sim$ 48 時間、好ましくは、1 時間 $\sim$ 12 時間反応させることにより化合物 g を得ることができる。

[0110] なお、第三工程および第四工程において、化合物 f および化合物 g のアミンおよび／またはアルデヒド基は必要に応じて Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で保護し、適宜脱保護することができる。

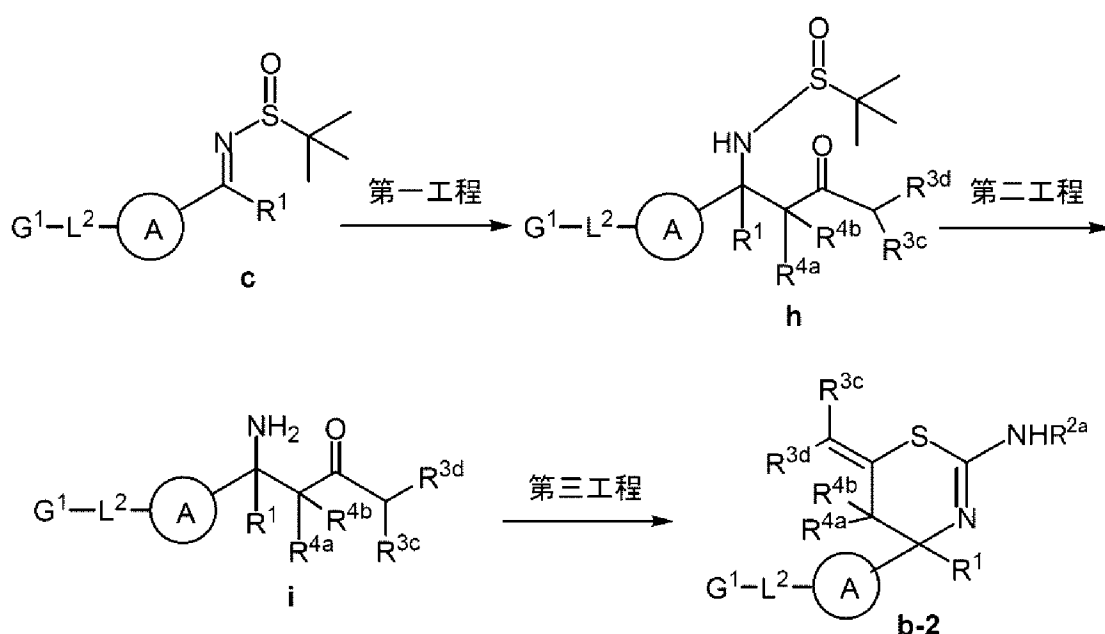
[0111] 第五工程

化合物 g をジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソチオシアネート（例えば、ベンゾイルイソチオシアネート

）を加え、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～3時間反応させ、続いて、濃硫酸、濃硝酸等を加えて、 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ で、0.5時間～24時間、好ましくは、1時間～12時間反応させることにより化合物b-1を得ることができる。

[0112] B-2) 化合物b-2の合成

[0113] [化21]



[0114] (式中、各記号は前記と同義である。)

第一工程

トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基の存在下で、対応するアルキルケトン（例えば、3-メチル-2-ブタノン等）を反応させて得たエノラートに、公知の方法により調製できる化合物cを加えて、 $-80^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～12時間反応させることにより化合物hを得ることができる。

[0115] 第二工程

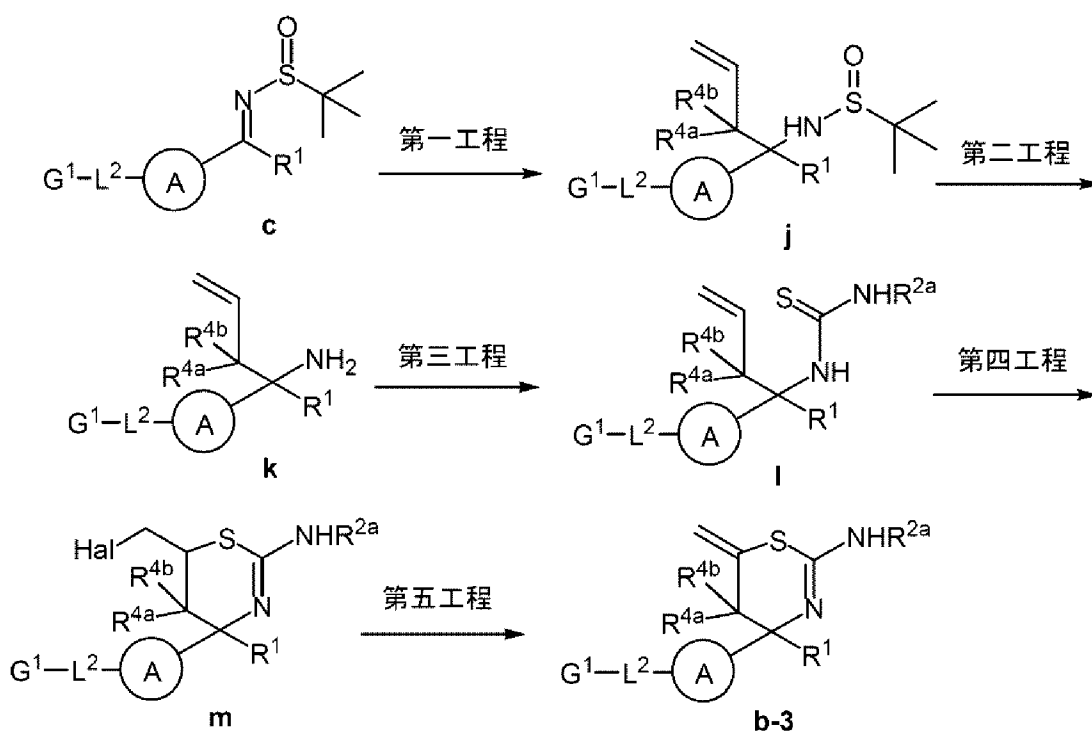
第一工程で得られた化合物hに塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等を加え、0℃～60℃、好ましくは0℃～30℃で、0.1時間～24時間、好ましくは、0.5時間～12時間反応させることにより化合物iを得ることができる。

[0116] 第三工程

化合物iをジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソチオシアネート（例えば、ベンゾイルイソチオシアネート）を加え、-30℃～70℃、好ましくは-20℃～50℃で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させ、続いて、溶媒を留去した後に濃硫酸、濃硝酸等を加え-30℃～70℃、好ましくは-20℃～50℃で、1時間～12時間、好ましくは、1時間～6時間反応させることにより化合物b-2を得ることができる。

[0117] B-3) 化合物b-3の合成

[0118] [化22]



[0119] (式中、各記号は前記と同義である。)

第一工程

トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、臭化アリルマグネシウムなどのグリニヤール試薬に、公知の方法により調製できる化合物cを加えて、 $-80^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～12時間反応させることにより化合物jを得ることができる。

[0120] 第二工程

第一工程で得られた化合物jにメタノール、エタノール、水等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、塩酸溶液を加え、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～24時間、好ましくは、0.1時間～12時間反応させることにより化合物kを得ることができる。

[0121] 第三工程

化合物kをジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソチオシアネート（例えば、ベンゾイルイソチオシアネート）を加え、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより、化合物lを得ることができる。

[0122] 第四工程

化合物lをジクロロメタンなどの溶媒中、ヨウ素、臭素、N-ブロモスクシンイミド（NBS）等のハロゲニウム陽イオン源を加え、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより化合物mを得ることができる。

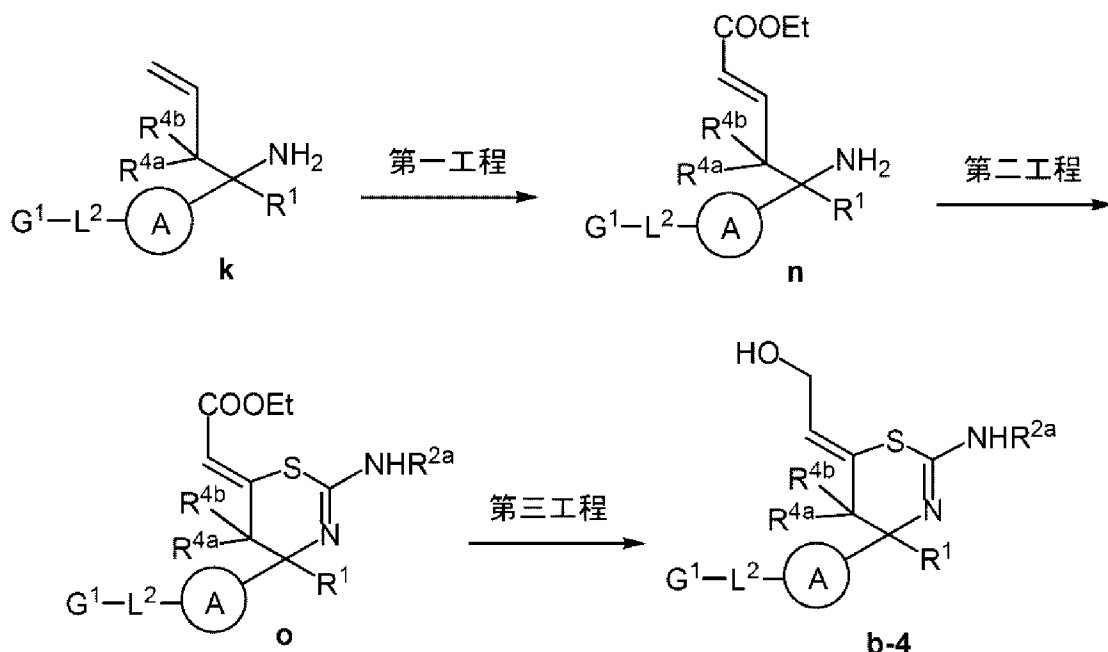
[0123] 第五工程

化合物mをジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどの塩基を加え、 $20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～24時間、好ましくは、1時間～12時間反応させることにより

化合物 b-3 を得ることができる。

[0124] B-4) 化合物 b-4 の合成

[0125] [化23]



[0126] (式中、各記号は前記と同義である。)

第一工程

トルエン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、アミノ基を適宜保護基で保護した化合物 **k** をアクリル酸エチルとグラブス試薬を加え、オレフィンメタセシス反応に付すことにより化合物 **n** を得ることができる。反応温度は $-20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ であり、反応時間は 0.5 時間 $\sim$ 24 時間、好ましくは、1 時間 $\sim$ 12 時間である。

[0127] 第二工程

化合物 **n** をジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソチオシアネート（例えば、ベンゾイルイソチオシアネート）を加え、 $-30^\circ\text{C} \sim 70^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ で、0.1 時間 $\sim$ 12 時間、好ましくは、0.1 時間 $\sim$ 6 時間反応させる

ことにより、化合物oを得ることができる。

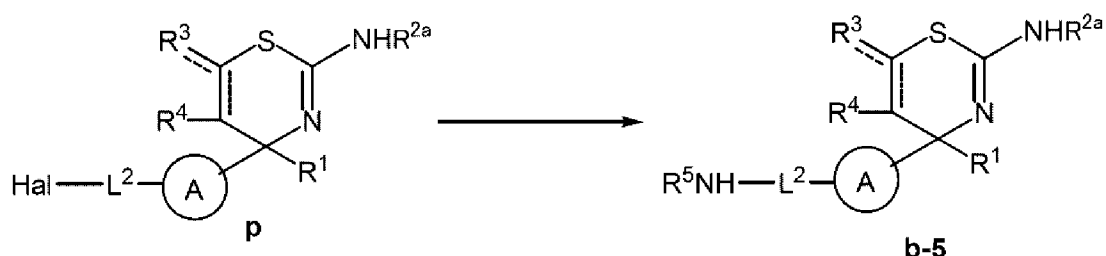
[0128] 第三工程

化合物oをジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどを加えて還元反応に付し、 $-80^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}\sim -20^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～3時間反応させることにより化合物b-4を得ることができる。

[0129] 化合物b-4は適当な反応に付すことにより、アルコール基をさらに変換することが可能である。

[0130] B-5) 化合物b-5の合成

[0131] [化24]



[0132] (式中、各記号は前記と同義である。)

である。

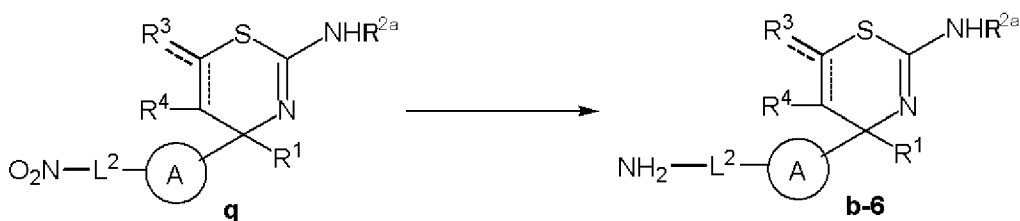
[0133] テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン等の溶媒中、化合物pにトリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、酢酸パラジウム、または系内で調製されるパラジウム(0)等とトリtert-ブチルホスフィン、ジシクロヘキシルビフェニルホスフィン等のホスフィン配位子を加え、 $-10^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ にてリチウムヘキサメチルジシラジド、ベンゾフェノンイミン等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬を加え、 $30^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5時間～48時間、好ましくは3時間～20時間、反応させることにより化合物b-5を得ることが出来る。

[0134] アミノ保護基としては、Protective Groups in Organic Synthesis,

Theodora W Greene (John Wiley & Sons) 等に記載の方法で脱保護できる置換基であればよく、例えば低級アルコキシカルボニル、低級アルケニルオキシカルボニル、トリアルキルシリル、アシル、メタンスルホニル、トリフルオロエタンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられる。

[0135] B-6) 化合物 b-6 の合成

[0136] [化25]



[0137] (式中、各記号は前記と同義である。)

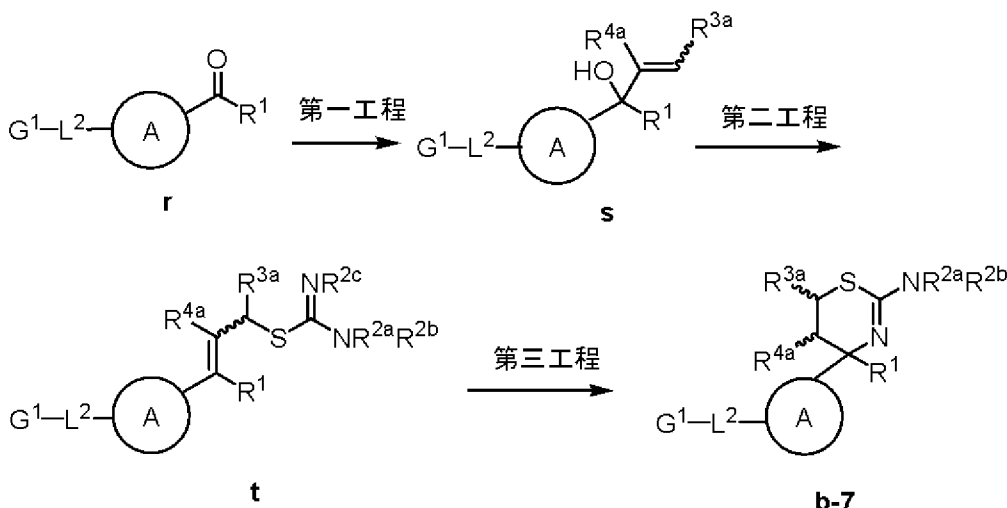
酢酸および水の混合溶媒中、化合物 q に鉄を加え、20℃～120℃、好ましくは50℃～80℃で0.5時間～48時間、好ましくは6時間～20時間反応させることにより、化合物 b-6 を得ることが出来る。

[0138] その他、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール等の溶媒中、化合物 q に10%パラジウム／炭素等の接触還元触媒を加え、常圧～5気圧、好ましくは常圧～2気圧の水素雰囲気下、30℃～120℃、好ましくは50℃～80℃で0.5時間～48時間、好ましくは6時間～20時間反応させる、または、Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill) 記載の方法によっても化合物 b-6 を得ることが出来る。

[0139] B-7) 化合物 b-7 の合成

[0140]

[化26]



[0141] (式中、 R^{2b} および R^{2c} の少なくとも一方は水素であり、その他の各記号は前記と同義である。)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物 r をエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒またはエーテル-テトラヒドロフラン等の混合溶媒中、 $-100^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-80^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ にてビニルマグネシウムクロリド、ビニルマグネシウムブロミド、プロペニルマグネシウムブロミド等の目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニヤール試薬を加えて0.2時間～2.4時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物 s を得ることができる。

[0142] 第二工程

化合物 s にトルエン等の溶媒の存在下または非存在下に酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等の酸またはそれらの混合物中、チオ尿素または N -メチルチオ尿素、 N , N' -ジメチルチオ尿素等の目的とする化合物に対応する置換基を有する置換チオ尿素を加え、 $-20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 好ましくは $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物 t を得ることができる。

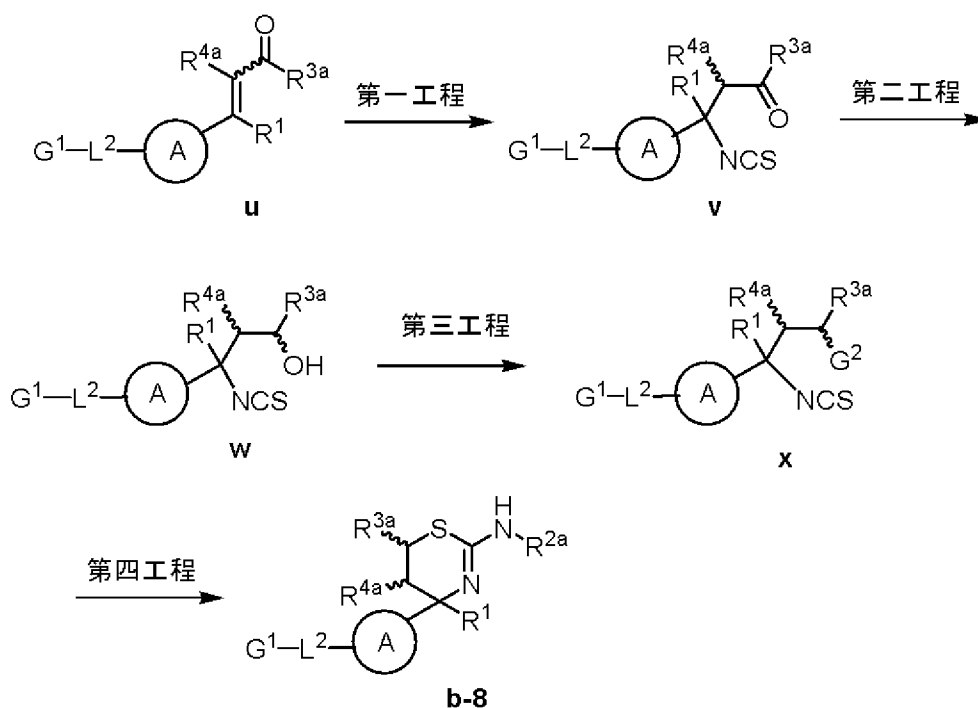
[0143] 第三工程

化合物 t にトルエン等の溶媒の存在下または非存在下にトリフルオロ酢酸

、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸またはそれらの混合物を加え、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ で0.5～120時間好ましくは1時間～72時間反応させることにより、b-7を得ることができる。

[0144] B-8) 化合物b-8の合成

[0145] [化27]



[0146] (式中、 G^1 はハロゲンまたはスルホニルオキシ基等の脱離基であり、その他の記号は前記と同義である。)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物uをトルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の溶媒中、水および塩酸、硫酸等の酸の存在下にチオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸アンモニウム等のチオシアン酸塩を $0^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 好ましくは $20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ で0.5時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させることにより、化合物vを得ることができる。

[0147] 第二工程

化合物vにテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、水などの溶媒

中またはエタノール-水等の混合溶媒中、リン酸二水素ナトリウム等の緩衝剤存在下または非存在下、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、 -80°C ～ 50°C 、好ましくは -20°C ～ 20°C で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより、化合物wを得ることができる。

[0148] 第三工程

化合物wをトルエン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下または非存在下に、塩化チオニル、オキシ塩化リン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤と -80°C ～ 50°C 、好ましくは -20°C ～ 20°C で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させるか、化合物wにトルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホン化剤を -80°C ～ 50°C 、好ましくは -20°C ～ 20°C で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより化合物xを得ることができる。

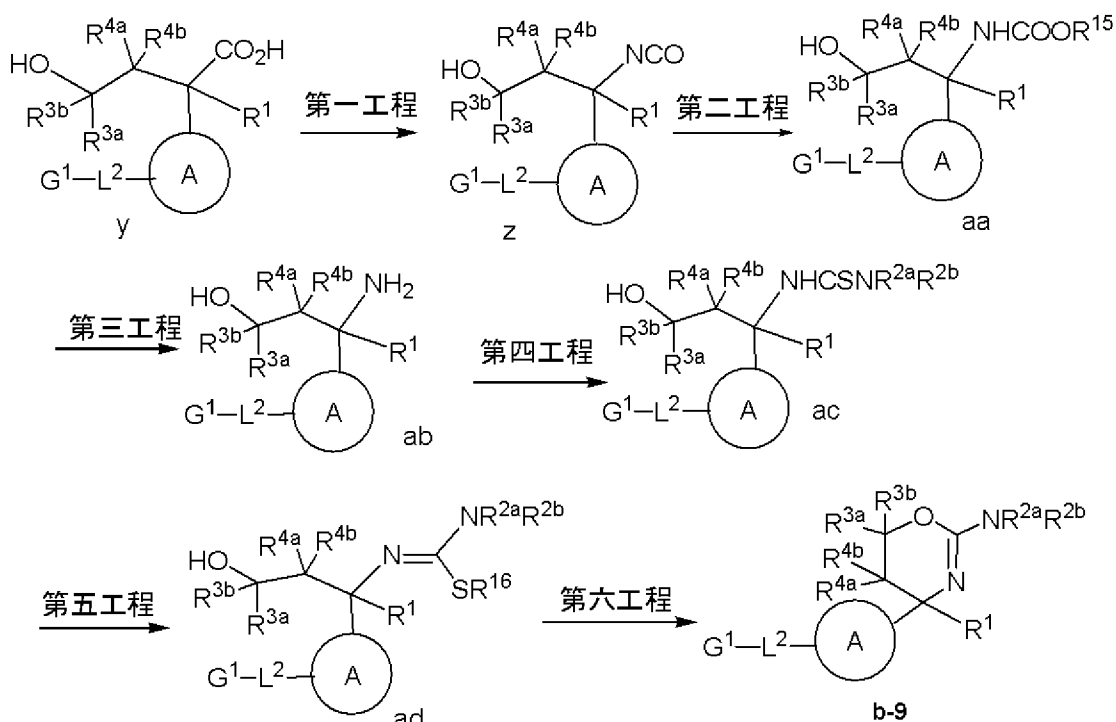
[0149] 第四工程

化合物xにメタノール、エタノール、水等の溶媒中またはメタノール-水等の混合溶媒中アンモニアまたはメチルアミン等の第一アミンを、 -20°C ～ 80°C 、好ましくは 0°C ～ 40°C で0.5時間～48時間、好ましくは1時間～24時間反応させることにより、化合物b-8を得ることができる。

[0150] B-9) 化合物b-9の合成

[0151]

[化28]



[0152] (式中、 R^{15} は置換もしくは非置換の低級アルキル（*t*-ブチル、ベンジル等）であり、 R^{16} は水素または低級アルキルであり、その他の記号は前記と同義である。)

第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物 **y** にトルエン、*t*-ブチルアルコール、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下、アジ化ジフェニルホスホリル等のアジド化剤を、 $0^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $40^\circ\text{C} \sim 150^\circ\text{C}$ で1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより、化合物 **z** を得ることができる。

[0153] 第二工程

化合物 **z** に、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、*t*-ブチルアルコール、3,4-ジメトキシベンジルアルコール、4-メトキシベンジルアルコール等のアルコールを、 $0^\circ\text{C} \sim 300^\circ\text{C}$ 、好ましくは $50^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ で1時間～800時間、好ましくは5時

間～500時間反応させることにより、化合物aaを得ることができる。

[0154] 第三工程

化合物aaを水、トルエン、ジクロロメタン、メタノール、1,4-ジオキサン、酢酸、酢酸エチル等の溶媒の存在下または非存在下に、塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等の酸の存在下で0℃～200℃、好ましくは25℃～150℃で0.1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより化合物abを得ることができる。

[0155] 第四工程

化合物abにアセトン、トルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、メチルイソチオシアナート、エチルイソチオシアナート等の目的とする化合物に対応するイソチオシアナートあるいは、N,N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N,N-ジエチルチオカルバモイルクロリド等の目的とする化合物に対応するチオカルバモイルハライドを0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～120時間、好ましくは1時間～72時間反応させることにより、化合物acを得ることができる。

[0156] 第五工程

化合物acに、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下または非存在下、ヨウ化メチル、ジエチル硫酸、ベンジルブロミド等のアルキル化剤を、0℃～200℃、好ましくは40℃～150℃で1時間～48時間、好ましくは0.5時間～24時間反応させることにより、化合物adを得ることができる。

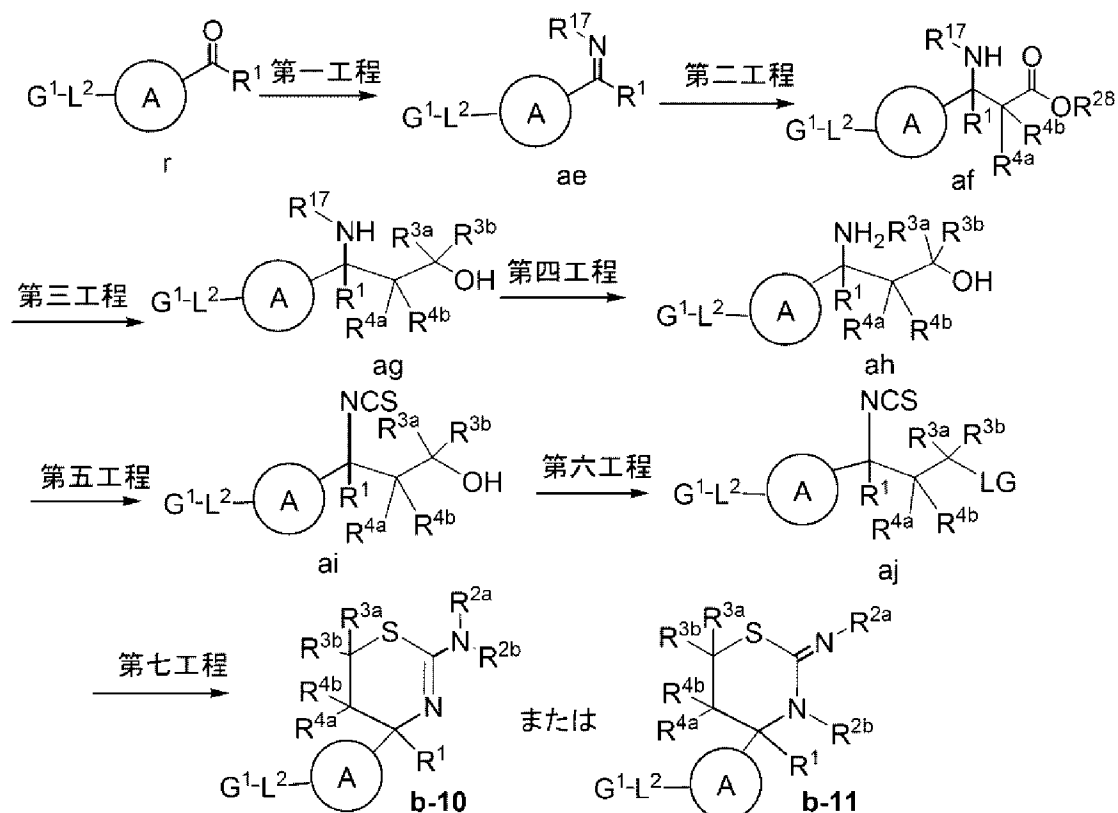
[0157] 第六工程

化合物adに、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、0℃

～200℃、好ましくは10℃～150℃で1時間～120時間、好ましくは0.5時間～100時間反応させることにより、化合物b-9を得ることができる。

[0158] B-10) 化合物b-10またはb-11の合成

[0159] [化29]



[0160] (式中、R¹⁷は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の複素環式基等を有するスルホキシドまたはα-メチルベンジル等であり、L Gはハロゲンまたは低級アルキルスルホニルオキシ基等の脱離基であり、その他の各記号は前記と同義) 上記化合物 **a e** および **a f** は例えば (1) T. Fujisawa et al., Tetrahedron Lett., 37, 3881-3884 (1996), (2) D. H. Hua et al, Sulfur Reports, vol. 21, pp. 211-239 (1999) (3) Y. Koriyama et al., Tetrahedron, 58, 9621-9628 (2002) または (4) T. Vilavan et al, Cuuent Organic Chemistry, 9, 1315-1392 (2005) に記載の方法に準じてまたは下記方法により製造することができる

。

[0161] 第一工程

市販または公知の方法により調製できる化合物 *r* をエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン等の溶媒またはエーテルーテトラヒドロフラン等の混合溶媒中、60℃～120℃、好ましくは80℃～100℃にて、モレキュラーシーブスまたは硫酸マグネシウム等の存在下、またはディーンスタークを用いて連続的に脱水を行いながら、または上記文献に記載の方法に準じて α -メチルベンジルアミン、*p*-トルエンスルフィンアミドまたは *tert*-ブチルスルフィンアミド等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬を加えて0.5時間～24時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物 *a e* を得ることができる。

[0162] 第二工程

市販または公知の方法により調製できる酢酸エステル等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬のリチウム、アルミニウム、亜鉛、チタン等のエノラート、または酢酸エステル等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬から調整されるケテンシリルアセテートをエーテル、テトラヒドロフラン、トルエン、塩化メチレン等の溶媒またはエーテルーテトラヒドロフラン等の混合溶媒中、四塩化チタン、三フッ化ホウ素エーテル錯体等のルイス酸存在化または非存在下、-100℃～50℃、好ましくは-80℃～-30℃にて化合物 *a e* と0.5時間～24時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させる、または、上記文献(1)、(3)に記載の方法に準じて、化合物 *a f* を得ることができる。

[0163] 第三工程

エーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒またはエーテルーテトラヒドロフラン等の混合溶媒中、化合物 *a f* に-100℃～50℃、好ましくは-80℃～30℃にてメチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミド等の目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニヤール試薬を加える、または化合物 *a f* からワインレブアミド (*Weinreb Amide*)

を経由して、 $R^{3a}MgBr$ 、 $R^{3b}MgBr$ 等の目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニヤール試薬を順次作用させて、0.2時間～24時間、好ましくは0.2時間～5時間反応させることにより、化合物a gを得ることができる。

[0164] 第四工程

化合物a gを塩化水素、トリフルオロ酢酸等を含むメタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、塩化メチレン、酢酸エチル等の溶媒中、または、無溶媒下、トリフルオロ酢酸中、 $-30^{\circ}C$ ～ $100^{\circ}C$ 、好ましくは $-10^{\circ}C$ ～ $90^{\circ}C$ にて、0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物a hを得ることができる。

[0165] 第五工程

化合物a hの塩化メチレン、トルエン等の溶媒中、または塩化メチレン-水等の混合溶媒中、炭酸カルシウム、炭酸カリウム等を加え、 $-30^{\circ}C$ ～ $50^{\circ}C$ 、好ましくは $-10^{\circ}C$ ～ $25^{\circ}C$ にて、チオホスゲンを加え、0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、化合物a iを得ることができる。

[0166] 第六工程

化合物a iの塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、 $-30^{\circ}C$ ～ $50^{\circ}C$ 、好ましくは $-10^{\circ}C$ ～ $20^{\circ}C$ にてオキサリルクロライド、チオニルクロライド等と触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、 $0^{\circ}C$ ～ $100^{\circ}C$ 、好ましくは $20^{\circ}C$ ～ $90^{\circ}C$ にて、0.5時間～12時間、好ましくは0.5時間～5時間反応させることにより、またはComprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill)記載の方法で化合物a jを得ることができる。

[0167] 第七工程

化合物a jの酢酸エチル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、 $-30^{\circ}C$ ～ $50^{\circ}C$ 、好ましくは $-10^{\circ}C$ ～ $30^{\circ}C$ にて15～3

0%アンモニア水またはtert-ブチルアミン等の目的とする化合物に対応する置換基を有する試薬を加え、 -10°C ～ 30°C にて 0°C ～ 30°C にて、0.5時間～72時間、反応させることにより、化合物b-10または化合物b-11を得ることができる。

[0168] こうして得られた化合物b-10または化合物b-11が R^{2a} および／または R^{2b} が水素である場合には、必要であれば常法により目的の置換基 R^{2a} および R^{2b} を導入すればよい。

[0169] 上記化合物b-1、b-2、b-3、b-4、b-5、b-6、b-7、b-8、b-9、b-10、b-11、(I)および(I')は例えば(1)T. Fujisawa et al., Tetrahedron Lett., 37, 3881-3884 (1996)、(2)D. H. Hua et al., Sulfur Reports, vol. 21, pp. 211-239 (1999)、(3)Y. Koriyama et al., Tetrahedron, 58, 9621-9628 (2002)または(4)T. Vilavan et al., Current Organic Chemistry, 9, 1315-1392 (2005)、特許文献1、特許文献2、特許文献3等に記載の方法に準じて製造することができる。

[0170] また、化合物(I)の光学活性体は、光学活性な原料を用いる、適当な段階で不斉合成を行い光学活性な中間体を得る、またはラセミ体の中間体もしくは最終物を適当な段階で光学分割することにより、製造することができる。光学分割の手法としては、光学活性カラムを用いて光学異性体を分離する方法、酵素反応等を利用した速度論的光学分割、キラルな酸、キラルな塩基を用いての塩形成によるジアステレオマーの晶析分割、優先晶出法等がある。

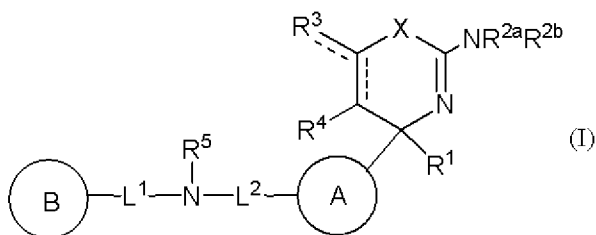
[0171] また上記製造方法で、光学活性なスルフィニルイミンcを原料として用いることにより光学活性な(I)および(I')を合成することができる。

[0172] 本発明の好ましい実施形態を、以下に例示する。各記号は上記記載と同義である。

[0173] 式(I)：

[0174]

[化30]



[0175] において、

R^1 としては、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、シアノ、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基が挙げられる。

[0176] R^1 は、例えば、炭素数1～3の非置換アルキルである。

[0177] R^{2a} および R^{2b} としては各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアシルが挙げられる。

[0178] R^{2a} および R^{2b} は、例えば、共に水素である。

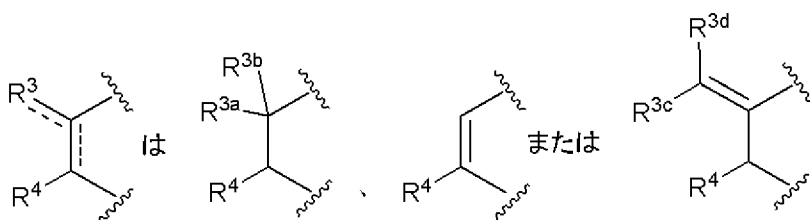
[0179] X としては、SまたはOが挙げられる。

[0180] X は、例えば、Sである。

[0181] X は、例えば、Oである。

[0182] X がSのとき、

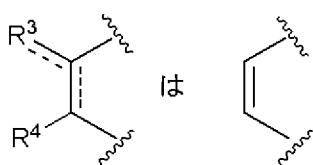
[0183] [化31]



[0184] である。

[0185] 例えば、 X がSのとき、

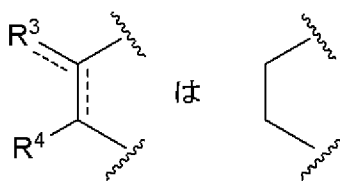
[0186] [化32]



[0187] である。

[0188] 例えば、XがSのとき、

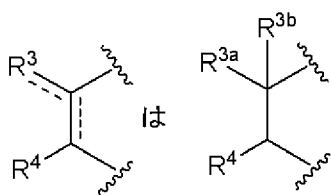
[0189] [化33]



[0190] である。

[0191] XがOのとき、

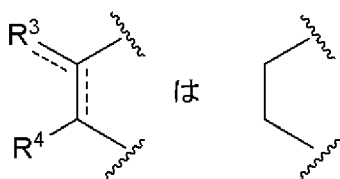
[0192] [化34]



[0193] である。

[0194] 例えば、XがOのとき、

[0195] [化35]



[0196] である。

[0197] R^{3a} および R^{3b} としては、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、カルボキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の

換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基が挙げられる。

[0198] R^{3a} および R^{3b} は、例えば、各々独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、シアノ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基である。

[0199] R^{3a} および R^{3b} は、例えば、水素である。

[0200] R^{3c} および R^{3d} は、各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルであるか、 R^{3c} および R^{3d} が、それらが結合する炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環を形成する。

[0201] R^{3c} および R^{3d} は、例えば、各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキルである。

[0202] R^{4a} および R^{4b} としては、各々独立して、水素または置換もしくは非置換のアルキルが挙げられる。

[0203] R^{4a} および R^{4b} は、例えば、水素である。

[0204] R^5 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルである。

[0205] R^5 は、例えば、水素または置換もしくは非置換のアルキルである。

[0206] L^1 および L^2 は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン（ただし置換基としてオキシおよびチオキシは除く）、置換もしくは非置換のアルケニレン（ただし置換基としてオキシおよびチオキシは除く）または置換もしくは非置換のアルキニレン（ただし置換基としてオキシおよびチオキシは除く）である。

L^1 および L^2 は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキ

ルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）、置換もしくは非置換のアルケニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）または置換もしくは非置換のアルキニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミ

ノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）である。

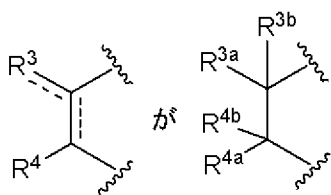
[0207] L^1 および L^2 は、例えば、単結合である。

[0208] 環Aは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環である。

[0209] 環Aは、例えば、置換もしくは非置換のベンゼンである。

[0210] 1) L^1 および L^2 が単結合であり、

[0211] [化36]



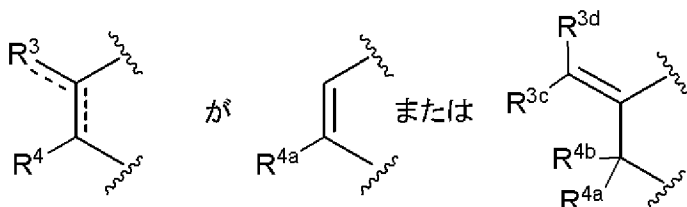
[0212] であるとき、

環Bは置換もしくは非置換の炭素環、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換の5員複素環である。

[0213] 環Bは、例えば、置換もしくは非置換のベンゼン、置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のピリミジンである。

[0214] 2) L^1 および L^2 が単結合であり、

[0215] [化37]



[0216] であるとき、

環Bは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環である。

[0217] 環Bは、例えば、置換もしくは非置換の炭素環、置換もしくは非置換のピ

リジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換の5員複素環である。

[0218] 環Bは、例えば、置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のピリミジンである。

[0219] 3) L^1 および L^2 の少なくとも一方が置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであるとき、

環Bは置換された含窒素芳香族単環である。

[0220] 環Bは、例えば、置換されたピリジンまたは置換されたピリミジンである。

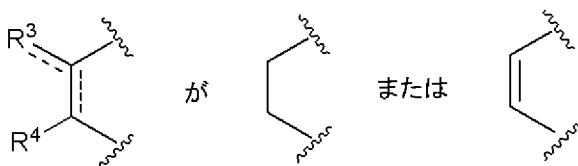
[0221] 上記式(I)の具体的な実施形態を以下に例示する。

R^1 が置換もしくは非置換のアルキルであり、

R^{2a} および R^{2b} が、共に水素であり、

XがSであり、

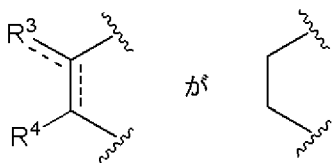
[化38]



であるか、

XがOであり、

[化39]



であり、

R^5 が水素であり、

L^1 および L^2 が単結合であり、

環Aは置換もしくは非置換の炭素環であり、

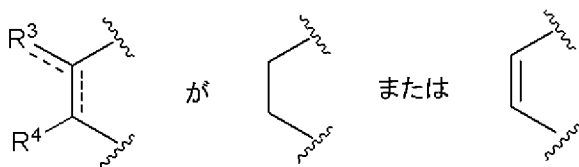
環Bは置換もしくは非置換の炭素環、置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のピリミジンである化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0222] R^1 が炭素数1～3の非置換アルキルであり、

R^{2a} および R^{2b} が、共に水素であり、

XがSであり、

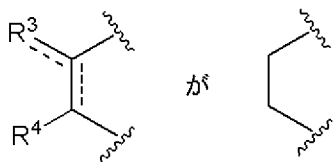
[化40]



であるか、

XがOであり、

[化41]



であり、

R^5 が水素であり、

L^1 および L^2 が単結合であり、

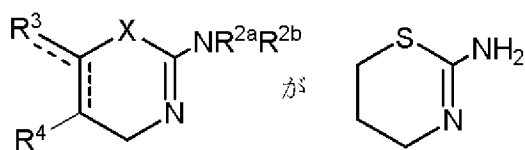
環Aはハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環であり、

環Bは置換もしくは非置換の炭素環、置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のピリミジン（ここで各置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキル、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、カルバモイル、シアノおよびニトロからなる群から選択される1以上の基）である化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0223] 上記式（I）の、さらに具体的な実施形態を以下に例示する。

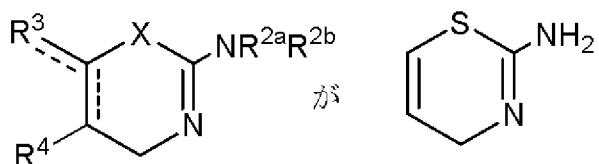
式 (I) において、

[化42]



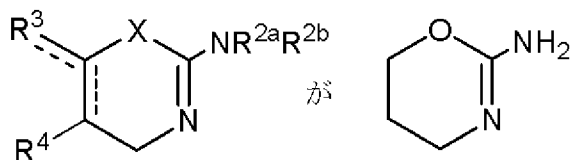
である化合物（以下、環XがX 1であるとする）、

[化43]



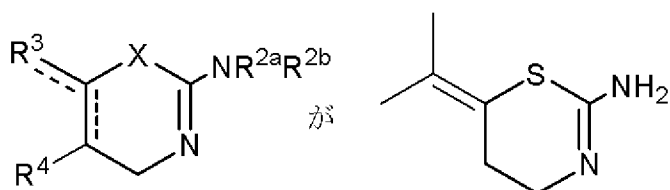
である化合物（以下、環XがX 2であるとする）、

[化44]



である化合物（以下、環XがX 3であるとする）、

[化45]



である化合物（以下、環XがX 4であるとする）、

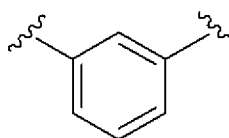
R^1 がメチルである化合物（以下、 R^1 がR 1 1であるとする）

R^1 がトリフルオロメチルである化合物（以下、 R^1 がR 1 2であるとする）

、

環Aが

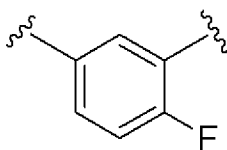
[化46]



である化合物(以下、環AがA 1であるとする)、

環Aが

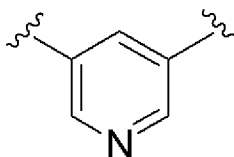
[化47]



である化合物(以下、環AがA 2であるとする)、

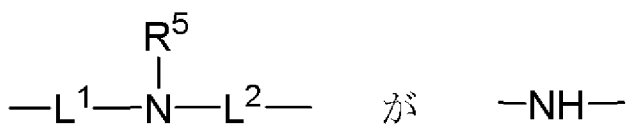
環Aが

[化48]



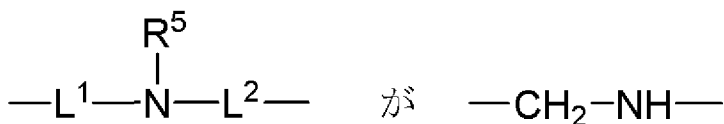
である化合物(以下、環AがA 3であるとする)、

[化49]



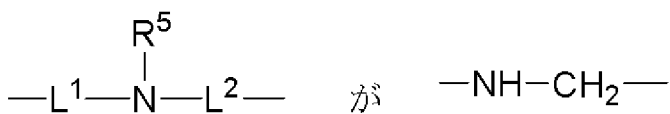
である化合物(以下、LがL 1であるとする)、

[化50]



である化合物(以下、LがL 2であるとする)、

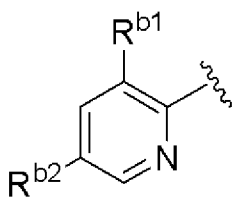
[化51]



である化合物(以下、LがL 3であるとする)、

環Bが

[化52]

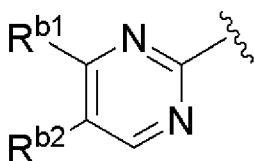


(式中、 R^{b1} および R^{b2} は各々独立して水素、クロロ、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノ、アミノまたはカルバモイルである)

である化合物(以下、環BがB1であるとする)、

環Bが

[化53]

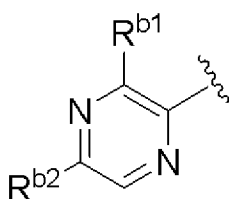


(式中、 R^{b1} および R^{b2} は上記と同義である)

である化合物(以下、環BがB2であるとする)、

環Bが

[化54]

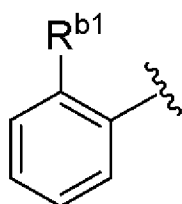


(式中、 R^{b1} および R^{b2} は上記と同義である)

である化合物(以下、環BがB3であるとする)、または

環Bが

[化55]



(式中、 R^{b1} は上記と同義である)

である化合物(以下、環BがB 4であるとする)。

[0224] 環X、R¹、環A、Lおよび環Bの組み合わせ(環X、R¹、環A、L、環B)が以下のものである化合物。

(X1, R11, A1, L1, B1), (X1, R11, A1, L1, B2), (X1, R11, A1, L1, B3), (X1, R11, A1, L1, B4), (X1, R11, A1, L2, B1), (X1, R11, A1, L2, B2), (X1, R11, A1, L2, B3), (X1, R11, A1, L2, B4), (X1, R11, A1, L3, B1), (X1, R11, A1, L3, B2), (X1, R11, A1, L3, B3), (X1, R11, A1, L3, B4), (X1, R11, A2, L1, B1), (X1, R11, A2, L1, B2), (X1, R11, A2, L1, B3), (X1, R11, A2, L1, B4), (X1, R11, A2, L2, B1), (X1, R11, A2, L2, B2), (X1, R11, A2, L2, B3), (X1, R11, A2, L2, B4), (X1, R11, A2, L3, B1), (X1, R11, A2, L3, B2), (X1, R11, A2, L3, B3), (X1, R11, A2, L3, B4), (X1, R11, A3, L1, B1), (X1, R11, A3, L1, B2), (X1, R11, A3, L1, B3), (X1, R11, A3, L1, B4), (X1, R11, A3, L2, B1), (X1, R11, A3, L2, B2), (X1, R11, A3, L2, B3), (X1, R11, A3, L2, B4), (X1, R11, A3, L3, B1), (X1, R11, A3, L3, B2), (X1, R11, A3, L3, B3), (X1, R11, A3, L3, B4), (X1, R12, A1, L1, B1), (X1, R12, A1, L1, B2), (X1, R12, A1, L1, B3), (X1, R12, A1, L1, B4), (X1, R12, A1, L2, B1), (X1, R12, A1, L2, B2), (X1, R12, A1, L2, B3), (X1, R12, A1, L2, B4), (X1, R12, A1, L3, B1), (X1, R12, A1, L3, B2), (X1, R12, A1, L3, B3), (X1, R12, A1, L3, B4), (X1, R12, A2, L1, B1), (X1, R12, A2, L1, B2), (X1, R12, A2, L1, B3), (X1, R12, A2, L1, B4), (X1, R12, A2, L2, B1), (X1, R12, A2, L2, B2), (X1, R12, A2, L2, B3), (X1, R12, A2, L2, B4), (X1, R12, A2, L3, B1), (X1, R12, A2, L3, B2), (X1, R12, A2, L3, B3), (X1, R12, A2, L3, B4), (X1, R12, A3, L1, B1), (X1, R12, A3, L1, B2), (X1, R12, A3, L1, B3), (X1, R12, A3, L1, B4), (X1, R12, A3, L2, B1), (X1, R12, A3, L2, B2), (X1, R12, A3, L2, B3), (X1, R12, A3, L2, B4), (X1, R12, A3, L3, B1), (X1, R12, A3, L3, B2), (X1, R12, A3, L3, B3), (X1, R12, A3, L3, B4), (X2, R11, A1, L1, B1), (X2, R11, A1, L1, B2), (X2, R11, A1, L1, B3), (X2, R11, A1, L1, B4), (X2, R11, A1, L2, B1), (X2, R11, A1, L2, B2), (X2, R11, A1, L2, B3), (X2, R11, A1, L2, B4), (X2, R11, A1, L3, B1), (X2, R11, A1, L3, B2), (X2, R11, A1, L3, B3), (X2, R11, A1, L3, B4), (X2, R11, A2, L1, B1), (X2, R11, A2, L1, B2), (X2, R11, A2, L1, B3), (X2, R11, A2, L1, B4), (X2, R11, A2, L2, B1), (X2, R11, A2, L2, B2), (X2, R11, A2, L2, B3), (X2, R11, A2, L2, B4), (X2, R11, A2, L3, B1), (X2, R11, A2, L3, B2), (X2, R11, A2, L3, B3), (X2, R11, A2, L3, B4),

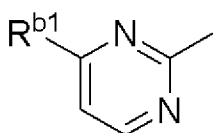
4), (X2, R11, A3, L1, B1), (X2, R11, A3, L1, B2), (X2, R11, A3, L1, B3), (X2, R11, A3, L1, B4), (X2, R11, A3, L2, B1), (X2, R11, A3, L2, B2), (X2, R11, A3, L2, B3), (X2, R11, A3, L2, B4), (X2, R11, A3, L3, B1), (X2, R11, A3, L3, B2), (X2, R11, A3, L3, B3), (X2, R11, A3, L3, B4),

(X2, R12, A1, L1, B1), (X2, R12, A1, L1, B2), (X2, R12, A1, L1, B3), (X2, R12, A1, L1, B4), (X2, R12, A1, L2, B1), (X2, R12, A1, L2, B2), (X2, R12, A1, L2, B3), (X2, R12, A1, L2, B4), (X2, R12, A1, L3, B1), (X2, R12, A1, L3, B2), (X2, R12, A1, L3, B3), (X2, R12, A1, L3, B4), (X2, R12, A2, L1, B1), (X2, R12, A2, L1, B2), (X2, R12, A2, L1, B3), (X2, R12, A2, L1, B4), (X2, R12, A2, L2, B1), (X2, R12, A2, L2, B2), (X2, R12, A2, L2, B3), (X2, R12, A2, L2, B4), (X2, R12, A2, L3, B1), (X2, R12, A2, L3, B2), (X2, R12, A2, L3, B3), (X2, R12, A2, L3, B4), (X2, R12, A3, L1, B1), (X2, R12, A3, L1, B2), (X2, R12, A3, L1, B3), (X2, R12, A3, L1, B4), (X2, R12, A3, L2, B1), (X2, R12, A3, L2, B2), (X2, R12, A3, L2, B3), (X2, R12, A3, L2, B4), (X2, R12, A3, L3, B1), (X2, R12, A3, L3, B2), (X2, R12, A3, L3, B3), (X2, R12, A3, L3, B4), (X3, R11, A1, L1, B1), (X3, R11, A1, L1, B2), (X3, R11, A1, L1, B3), (X3, R11, A1, L1, B4), (X3, R11, A1, L2, B1), (X3, R11, A1, L2, B2), (X3, R11, A1, L2, B3), (X3, R11, A1, L2, B4), (X3, R11, A1, L3, B1), (X3, R11, A1, L3, B2), (X3, R11, A1, L3, B3), (X3, R11, A1, L3, B4), (X3, R11, A2, L1, B1), (X3, R11, A2, L1, B2), (X3, R11, A2, L1, B3), (X3, R11, A2, L1, B4), (X3, R11, A2, L2, B1), (X3, R11, A2, L2, B2), (X3, R11, A2, L2, B3), (X3, R11, A2, L2, B4), (X3, R11, A2, L3, B1), (X3, R11, A2, L3, B2), (X3, R11, A2, L3, B3), (X3, R11, A2, L3, B4), (X3, R11, A3, L1, B1), (X3, R11, A3, L1, B2), (X3, R11, A3, L1, B3), (X3, R11, A3, L1, B4), (X3, R11, A3, L2, B1), (X3, R11, A3, L2, B2), (X3, R11, A3, L2, B3), (X3, R11, A3, L2, B4), (X3, R11, A3, L3, B1), (X3, R11, A3, L3, B2), (X3, R11, A3, L3, B3), (X3, R11, A3, L3, B4), (X3, R12, A1, L1, B1), (X3, R12, A1, L1, B2), (X3, R12, A1, L1, B3), (X3, R12, A1, L1, B4), (X3, R12, A1, L2, B1), (X3, R12, A1, L2, B2), (X3, R12, A1, L2, B3), (X3, R12, A1, L2, B4), (X3, R12, A1, L3, B1), (X3, R12, A1, L3, B2), (X3, R12, A1, L3, B3), (X3, R12, A1, L3, B4), (X3, R12, A2, L1, B1), (X3, R12, A2, L1, B2), (X3, R12, A2, L1, B3), (X3, R12, A2, L1, B4), (X3, R12, A2, L2, B1), (X3, R12, A2, L2, B2), (X3, R12, A2, L2, B3), (X3, R12, A2, L2, B4),

(X3, R12, A2, L3, B1), (X3, R12, A2, L3, B2), (X3, R12, A2, L3, B3), (X3, R12, A2, L3, B4), (X3, R12, A3, L1, B1), (X3, R12, A3, L1, B2), (X3, R12, A3, L1, B3), (X3, R12, A3, L1, B4), (X3, R12, A3, L2, B1), (X3, R12, A3, L2, B2), (X3, R12, A3, L2, B3), (X3, R12, A3, L2, B4), (X3, R12, A3, L3, B1), (X3, R12, A3, L3, B2), (X3, R12, A3, L3, B3), (X3, R12, A3, L3, B4), (X4, R11, A1, L1, B1), (X4, R11, A1, L1, B2), (X4, R11, A1, L1, B3), (X4, R11, A1, L1, B4), (X4, R11, A1, L2, B1), (X4, R11, A1, L2, B2), (X4, R11, A1, L2, B3), (X4, R11, A1, L2, B4), (X4, R11, A1, L3, B1), (X4, R11, A1, L3, B2), (X4, R11, A1, L3, B3), (X4, R11, A1, L3, B4), (X4, R11, A2, L1, B1), (X4, R11, A2, L1, B2), (X4, R11, A2, L1, B3), (X4, R11, A2, L1, B4), (X4, R11, A2, L2, B1), (X4, R11, A2, L2, B2), (X4, R11, A2, L2, B3), (X4, R11, A2, L2, B4), (X4, R11, A2, L3, B1), (X4, R11, A2, L3, B2), (X4, R11, A2, L3, B3), (X4, R11, A2, L3, B4), (X4, R11, A3, L1, B1), (X4, R11, A3, L1, B2), (X4, R11, A3, L1, B3), (X4, R11, A3, L1, B4), (X4, R11, A3, L2, B1), (X4, R11, A3, L2, B2), (X4, R11, A3, L2, B3), (X4, R11, A3, L2, B4), (X4, R11, A3, L3, B1), (X4, R11, A3, L3, B2), (X4, R11, A3, L3, B3), (X4, R11, A3, L3, B4), (X4, R12, A1, L1, B1), (X4, R12, A1, L1, B2), (X4, R12, A1, L1, B3), (X4, R12, A1, L1, B4), (X4, R12, A1, L2, B1), (X4, R12, A1, L2, B2), (X4, R12, A1, L2, B3), (X4, R12, A1, L2, B4), (X4, R12, A1, L3, B1), (X4, R12, A1, L3, B2), (X4, R12, A1, L3, B3), (X4, R12, A1, L3, B4), (X4, R12, A2, L1, B1), (X4, R12, A2, L1, B2), (X4, R12, A2, L1, B3), (X4, R12, A2, L1, B4), (X4, R12, A2, L2, B1), (X4, R12, A2, L2, B2), (X4, R12, A2, L2, B3), (X4, R12, A2, L2, B4), (X4, R12, A2, L3, B1), (X4, R12, A2, L3, B2), (X4, R12, A2, L3, B3), (X4, R12, A2, L3, B4), (X4, R12, A3, L1, B1), (X4, R12, A3, L1, B2), (X4, R12, A3, L1, B3), (X4, R12, A3, L1, B4), (X4, R12, A3, L2, B1), (X4, R12, A3, L2, B2), (X4, R12, A3, L2, B3), (X4, R12, A3, L2, B4), (X4, R12, A3, L3, B1), (X4, R12, A3, L3, B2), (X4, R12, A3, L3, B3) または (X4, R12, A3, L3, B4)。

[0225] 環Bが

[化56]



(式中、 R^{b1} は、水素、クロロ、メトキシ、ヒドロキシメチル、シアノ、アミノまたはカルバモイルである)

である化合物(以下、環BがB5であるとする)。

[0226] 環B、 R^{b1} および R^{b2} の組み合わせ (B、 R^{b1} 、 R^{b2}) それぞれ以下の組み合わせである化合物。

- (B1、水素、水素) (以下、環Bがb1であるとする)、
- (B1、水素、クロロ) (以下、環Bがb2であるとする)、
- (B1、水素、メトキシ) (以下、環Bがb3であるとする)、
- (B1、水素、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb4であるとする)、
- (B1、水素、シアノ) (以下、環Bがb5であるとする)、
- (B1、水素、アミノ) (以下、環Bがb6であるとする)、
- (B1、水素、カルバモイル) (以下、環Bがb7であるとする)、
- (B1、クロロ、水素) (以下、環Bがb8であるとする)、
- (B1、クロロ、クロロ) (以下、環Bがb9であるとする)、
- (B1、クロロ、メトキシ) (以下、環Bがb10であるとする)、
- (B1、クロロ、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb11であるとする)、
- (B1、クロロ、シアノ) (以下、環Bがb12であるとする)、
- (B1、クロロ、アミノ) (以下、環Bがb13であるとする)、
- (B1、クロロ、カルバモイル) (以下、環Bがb14であるとする)、
- (B1、メトキシ、水素) (以下、環Bがb15であるとする)、
- (B1、メトキシ、クロロ) (以下、環Bがb16であるとする)、
- (B1、メトキシ、メトキシ) (以下、環Bがb17であるとする)、
- (B1、メトキシ、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb18であるとする)、
- 、
- (B1、メトキシ、シアノ) (以下、環Bがb19であるとする)、
- (B1、メトキシ、アミノ) (以下、環Bがb20であるとする)、
- (B1、メトキシ、カルバモイル) (以下、環Bがb21であるとする)、
- (B1、シアノ、水素) (以下、環Bがb22であるとする)、

(B 1、シアノ、クロロ) (以下、環Bがb 2 3であるとする)、
(B 1、シアノ、メトキシ) (以下、環Bがb 2 4であるとする)、
(B 1、シアノ、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb 2 5であるとする)、
(B 1、シアノ、シアノ) (以下、環Bがb 2 6であるとする)、
(B 1、シアノ、アミノ) (以下、環Bがb 2 7であるとする)、
(B 1、シアノ、カルバモイル) (以下、環Bがb 2 8であるとする)、
(B 1、ヒドロキシメチル、水素) (以下、環Bがb 2 9であるとする)、
(B 1、ヒドロキシメチル、クロロ) (以下、環Bがb 3 0であるとする)、
(B 1、ヒドロキシメチル、メトキシ) (以下、環Bがb 3 1であるとする)

、

(B 1、ヒドロキシメチル、シアノ) (以下、環Bがb 3 2であるとする)、
(B 1、アミノ、水素) (以下、環Bがb 3 3であるとする)、
(B 1、アミノ、クロロ) (以下、環Bがb 3 4であるとする)、
(B 1、アミノ、メトキシ) (以下、環Bがb 3 5であるとする)、
(B 1、アミノ、シアノ) (以下、環Bがb 3 6であるとする)、
(B 1、カルバモイル、水素) (以下、環Bがb 3 7であるとする)、
(B 1、カルバモイル、クロロ) (以下、環Bがb 3 8であるとする)、
(B 1、カルバモイル、メトキシ) (以下、環Bがb 3 9であるとする)、
(B 1、カルバモイル、シアノ) (以下、環Bがb 4 0であるとする)、

[0227] (B 3、水素、水素) (以下、環Bがb 4 1であるとする)、
(B 3、水素、クロロ) (以下、環Bがb 4 2であるとする)、
(B 3、水素、メトキシ) (以下、環Bがb 4 3であるとする)、
(B 3、水素、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb 4 4であるとする)、
(B 3、水素、シアノ) (以下、環Bがb 4 5であるとする)、
(B 3、水素、アミノ) (以下、環Bがb 4 6であるとする)、
(B 3、水素、カルバモイル) (以下、環Bがb 4 7であるとする)、
(B 3、クロロ、水素) (以下、環Bがb 4 8であるとする)、
(B 3、クロロ、クロロ) (以下、環Bがb 4 9であるとする)、

(B 3、クロロ、メトキシ) (以下、環Bがb 5 0であるとする)、
(B 3、クロロ、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb 5 1であるとする)、
(B 3、クロロ、シアノ) (以下、環Bがb 5 2であるとする)、
(B 3、クロロ、アミノ) (以下、環Bがb 5 3であるとする)、
(B 3、クロロ、カルバモイル) (以下、環Bがb 5 4であるとする)、
(B 3、メトキシ、水素) (以下、環Bがb 5 5であるとする)、
(B 3、メトキシ、クロロ) (以下、環Bがb 5 6であるとする)、
(B 3、メトキシ、メトキシ) (以下、環Bがb 5 7であるとする)、
(B 3、メトキシ、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb 5 8であるとする)

、

(B 3、メトキシ、シアノ) (以下、環Bがb 5 9であるとする)、
(B 3、メトキシ、アミノ) (以下、環Bがb 6 0であるとする)、
(B 3、メトキシ、カルバモイル) (以下、環Bがb 6 1であるとする)、
(B 3、シアノ、水素) (以下、環Bがb 6 2であるとする)、
(B 3、シアノ、クロロ) (以下、環Bがb 6 3であるとする)、
(B 3、シアノ、メトキシ) (以下、環Bがb 6 4であるとする)、
(B 3、シアノ、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb 6 5であるとする)、
(B 3、シアノ、シアノ) (以下、環Bがb 6 6であるとする)、
(B 3、シアノ、アミノ) (以下、環Bがb 6 7であるとする)、
(B 3、シアノ、カルバモイル) (以下、環Bがb 6 8であるとする)、
(B 3、ヒドロキシメチル、水素) (以下、環Bがb 6 9であるとする)、
(B 3、ヒドロキシメチル、クロロ) (以下、環Bがb 7 0であるとする)、
(B 3、ヒドロキシメチル、メトキシ) (以下、環Bがb 7 1であるとする)

、

(B 3、ヒドロキシメチル、シアノ) (以下、環Bがb 7 2であるとする)、
(B 3、アミノ、水素) (以下、環Bがb 7 3であるとする)、
(B 3、アミノ、クロロ) (以下、環Bがb 7 4であるとする)、
(B 3、アミノ、メトキシ) (以下、環Bがb 7 5であるとする)、

(B 3、アミノ、シアノ) (以下、環Bがb 7 6であるとする)、
(B 3、カルバモイル、水素) (以下、環Bがb 7 7であるとする)、
(B 3、カルバモイル、クロロ) (以下、環Bがb 7 8であるとする)、
(B 3、カルバモイル、メトキシ) (以下、環Bがb 7 9であるとする)または
(B 3、カルバモイル、シアノ) (以下、環Bがb 8 0であるとする)。

[0228] 環BおよびR^{b1}の組み合わせ（B、R^{b1}）それぞれ以下の組み合わせである化合物。

(B 4、水素) (以下、環Bがb 8 1であるとする)、
(B 4、クロロ) (以下、環Bがb 8 2であるとする)、
(B 4、メトキシ) (以下、環Bがb 8 3であるとする)、
(B 4、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb 8 4であるとする)、
(B 4、シアノ) (以下、環Bがb 8 5であるとする)、
(B 4、アミノ) (以下、環Bがb 8 6であるとする)、
(B 4、カルバモイル) (以下、環Bがb 8 7であるとする)、
(B 5、水素) (以下、環Bがb 8 8であるとする)、
(B 5、クロロ) (以下、環Bがb 8 9であるとする)、
(B 5、メトキシ) (以下、環Bがb 9 0であるとする)、
(B 5、ヒドロキシメチル) (以下、環Bがb 9 1であるとする)、
(B 5、シアノ) (以下、環Bがb 9 2であるとする)、
(B 5、アミノ) (以下、環Bがb 9 3であるとする)または
(B 5、カルバモイル) (以下、環Bがb 9 4であるとする)。

[0229] 環X、R¹、環Aおよび環Bの組み合わせ（環X、R¹、環A、環B）が以下のものであり、LがL¹である化合物。

(X1, R11, A1, b1), (X1, R11, A1, b2), (X1, R11, A1, b3), (X1, R11, A1, b4), (X1, R11, A1, b5), (X1, R11, A1, b6), (X1, R11, A1, b7), (X1, R11, A1, b8), (X1, R11, A1, b9), (X1, R11, A1, b10), (X1, R11, A1, b11), (X1, R11, A1, b12), (X1, R11, A1, b13), (X1, R11, A1, b14), (X1, R11, A1, b15), (X1, R11, A1, b16), (X1, R11, A1, b17), (X1, R11, A1, b18)

8), (X1, R11, A1, b19), (X1, R11, A1, b20), (X1, R11, A1, b21), (X1, R11, A1, b22), (X1, R11, A1, b23), (X1, R11, A1, b24), (X1, R11, A1, b25), (X1, R11, A1, b26), (X1, R11, A1, b27), (X1, R11, A1, b28), (X1, R11, A1, b29), (X1, R11, A1, b30), (X1, R11, A1, b31), (X1, R11, A1, b32), (X1, R11, A1, b33), (X1, R11, A1, b34), (X1, R11, A1, b35), (X1, R11, A1, b36), (X1, R11, A1, b37), (X1, R11, A1, b38), (X1, R11, A1, b39), (X1, R11, A1, b40), (X1, R11, A1, b41), (X1, R11, A1, b42), (X1, R11, A1, b43), (X1, R11, A1, b44),

(X1, R11, A1, b45), (X1, R11, A1, b46), (X1, R11, A1, b47), (X1, R11, A1, b48), (X1, R11, A1, b49), (X1, R11, A1, b50), (X1, R11, A1, b51), (X1, R11, A1, b52), (X1, R11, A1, b53), (X1, R11, A1, b54), (X1, R11, A1, b55), (X1, R11, A1, b56), (X1, R11, A1, b57), (X1, R11, A1, b58), (X1, R11, A1, b59), (X1, R11, A1, b60), (X1, R11, A1, b61), (X1, R11, A1, b62), (X1, R11, A1, b63), (X1, R11, A1, b64), (X1, R11, A1, b65), (X1, R11, A1, b66), (X1, R11, A1, b67), (X1, R11, A1, b68), (X1, R11, A1, b69), (X1, R11, A1, b70), (X1, R11, A1, b71), (X1, R11, A1, b72), (X1, R11, A1, b73), (X1, R11, A1, b74), (X1, R11, A1, b75), (X1, R11, A1, b76), (X1, R11, A1, b77), (X1, R11, A1, b78), (X1, R11, A1, b79), (X1, R11, A1, b80), (X1, R11, A1, b81), (X1, R11, A1, b82), (X1, R11, A1, b83), (X1, R11, A1, b84), (X1, R11, A1, b85), (X1, R11, A1, b86), (X1, R11, A1, b87), (X1, R11, A1, b88), (X1, R11, A1, b89), (X1, R11, A1, b90), (X1, R11, A1, b91), (X1, R11, A1, b92), (X1, R11, A1, b93), (X1, R11, A1, b94), (X1, R11, A2, b1), (X1, R11, A2, b2), (X1, R11, A2, b3), (X1, R11, A2, b4), (X1, R11, A2, b5), (X1, R11, A2, b6), (X1, R11, A2, b7), (X1, R11, A2, b8), (X1, R11, A2, b9), (X1, R11, A2, b10), (X1, R11, A2, b11), (X1, R11, A2, b12), (X1, R11, A2, b13), (X1, R11, A2, b14), (X1, R11, A2, b15), (X1, R11, A2, b16), (X1, R11, A2, b17), (X1, R11, A2, b18), (X1, R11, A2, b19), (X1, R11, A2, b20), (X1, R11, A2, b21), (X1, R11, A2, b22), (X1, R11, A2, b23), (X1, R11, A2, b24), (X1, R11, A2, b25), (X1, R11, A2, b26), (X1, R11, A2, b27), (X1, R11, A2, b28), (X1, R11, A2, b29), (X1, R11, A2, b30), (X1, R11, A2, b31), (X1, R11, A2, b32), (X1, R11, A2, b33), (X1, R11, A2, b34), (X1, R11, A2, b35), (X1, R11, A2, b36), (X1, R11, A2, b37), (X1, R11, A2, b38), (X1, R11, A2, b39), (X1, R11, A2, b40), (X1, R11, A2, b41), (X

1, R11, A2, b42), (X1, R11, A2, b43), (X1, R11, A2, b44), (X1, R11, A2, b45), (X1, R11, A2, b46), (X1, R11, A2, b47), (X1, R11, A2, b48), (X1, R11, A2, b49), (X1, R11, A2, b50), (X1, R11, A2, b51), (X1, R11, A2, b52), (X1, R11, A2, b53), (X1, R11, A2, b54), (X1, R11, A2, b55), (X1, R11, A2, b56), (X1, R11, A2, b57), (X1, R11, A2, b58), (X1, R11, A2, b59), (X1, R11, A2, b60), (X1, R11, A2, b61), (X1, R11, A2, b62), (X1, R11, A2, b63), (X1, R11, A2, b64), (X1, R11, A2, b65), (X1, R11, A2, b66), (X1, R11, A2, b67), (X1, R11, A2, b68), (X1, R11, A2, b69), (X1, R11, A2, b70), (X1, R11, A2, b71), (X1, R11, A2, b72), (X1, R11, A2, b73), (X1, R11, A2, b74), (X1, R11, A2, b75), (X1, R11, A2, b76), (X1, R11, A2, b77), (X1, R11, A2, b78), (X1, R11, A2, b79), (X1, R11, A2, b80), (X1, R11, A2, b81), (X1, R11, A2, b82), (X1, R11, A2, b83), (X1, R11, A2, b84), (X1, R11, A2, b85), (X1, R11, A2, b86), (X1, R11, A2, b87), (X1, R11, A2, b88), (X1, R11, A2, b89), (X1, R11, A2, b90), (X1, R11, A2, b91), (X1, R11, A2, b92), (X1, R11, A2, b93), (X1, R11, A2, b94), (X1, R11, A3, b1), (X1, R11, A3, b2), (X1, R11, A3, b3), (X1, R11, A3, b4), (X1, R11, A3, b5), (X1, R11, A3, b6), (X1, R11, A3, b7), (X1, R11, A3, b8), (X1, R11, A3, b9), (X1, R11, A3, b10), (X1, R11, A3, b11), (X1, R11, A3, b12), (X1, R11, A3, b13), (X1, R11, A3, b14), (X1, R11, A3, b15), (X1, R11, A3, b16), (X1, R11, A3, b17), (X1, R11, A3, b18), (X1, R11, A3, b19), (X1, R11, A3, b20), (X1, R11, A3, b21), (X1, R11, A3, b22), (X1, R11, A3, b23), (X1, R11, A3, b24), (X1, R11, A3, b25), (X1, R11, A3, b26), (X1, R11, A3, b27), (X1, R11, A3, b28), (X1, R11, A3, b29), (X1, R11, A3, b30), (X1, R11, A3, b31), (X1, R11, A3, b32), (X1, R11, A3, b33), (X1, R11, A3, b34), (X1, R11, A3, b35), (X1, R11, A3, b36), (X1, R11, A3, b37), (X1, R11, A3, b38), (X1, R11, A3, b39), (X1, R11, A3, b40), (X1, R11, A3, b41), (X1, R11, A3, b42), (X1, R11, A3, b43), (X1, R11, A3, b44), (X1, R11, A3, b45), (X1, R11, A3, b46), (X1, R11, A3, b47), (X1, R11, A3, b48), (X1, R11, A3, b49), (X1, R11, A3, b50), (X1, R11, A3, b51), (X1, R11, A3, b52), (X1, R11, A3, b53), (X1, R11, A3, b54), (X1, R11, A3, b55), (X1, R11, A3, b56), (X1, R11, A3, b57), (X1, R11, A3, b58), (X1, R11, A3, b59), (X1, R11, A3, b60), (X1, R11, A3, b61), (X1, R11, A3, b62), (X1, R11, A3, b63), (X1, R11, A3, b64), (X1, R11, A3, b65), (X1, R11, A3, b66), (X1, R11, A3, b67), (X1, R11, A3, b68), (

X1, R11, A3, b69), (X1, R11, A3, b70), (X1, R11, A3, b71), (X1, R11, A3, b72), (X1, R11, A3, b73), (X1, R11, A3, b74), (X1, R11, A3, b75), (X1, R11, A3, b76), (X1, R11, A3, b77), (X1, R11, A3, b78), (X1, R11, A3, b79), (X1, R11, A3, b80), (X1, R11, A3, b81), (X1, R11, A3, b82), (X1, R11, A3, b83), (X1, R11, A3, b84), (X1, R11, A3, b85), (X1, R11, A3, b86), (X1, R11, A3, b87), (X1, R11, A3, b88), (X1, R11, A3, b89), (X1, R11, A3, b90), (X1, R11, A3, b91), (X1, R11, A3, b92), (X1, R11, A3, b93), (X1, R11, A3, b94), (X1, R12, A1, b1), (X1, R12, A1, b2), (X1, R12, A1, b3), (X1, R12, A1, b4), (X1, R12, A1, b5), (X1, R12, A1, b6), (X1, R12, A1, b7), (X1, R12, A1, b8), (X1, R12, A1, b9), (X1, R12, A1, b10), (X1, R12, A1, b11), (X1, R12, A1, b12), (X1, R12, A1, b13), (X1, R12, A1, b14), (X1, R12, A1, b15), (X1, R12, A1, b16), (X1, R12, A1, b17), (X1, R12, A1, b18), (X1, R12, A1, b19), (X1, R12, A1, b20), (X1, R12, A1, b21), (X1, R12, A1, b22), (X1, R12, A1, b23), (X1, R12, A1, b24), (X1, R12, A1, b25), (X1, R12, A1, b26), (X1, R12, A1, b27), (X1, R12, A1, b28), (X1, R12, A1, b29), (X1, R12, A1, b30), (X1, R12, A1, b31), (X1, R12, A1, b32), (X1, R12, A1, b33), (X1, R12, A1, b34), (X1, R12, A1, b35), (X1, R12, A1, b36), (X1, R12, A1, b37), (X1, R12, A1, b38), (X1, R12, A1, b39), (X1, R12, A1, b40), (X1, R12, A1, b41), (X1, R12, A1, b42), (X1, R12, A1, b43), (X1, R12, A1, b44), (X1, R12, A1, b45), (X1, R12, A1, b46), (X1, R12, A1, b47), (X1, R12, A1, b48), (X1, R12, A1, b49), (X1, R12, A1, b50), (X1, R12, A1, b51), (X1, R12, A1, b52), (X1, R12, A1, b53), (X1, R12, A1, b54), (X1, R12, A1, b55), (X1, R12, A1, b56), (X1, R12, A1, b57), (X1, R12, A1, b58), (X1, R12, A1, b59), (X1, R12, A1, b60), (X1, R12, A1, b61), (X1, R12, A1, b62), (X1, R12, A1, b63), (X1, R12, A1, b64), (X1, R12, A1, b65), (X1, R12, A1, b66), (X1, R12, A1, b67), (X1, R12, A1, b68), (X1, R12, A1, b69), (X1, R12, A1, b70), (X1, R12, A1, b71), (X1, R12, A1, b72), (X1, R12, A1, b73), (X1, R12, A1, b74), (X1, R12, A1, b75), (X1, R12, A1, b76), (X1, R12, A1, b77), (X1, R12, A1, b78), (X1, R12, A1, b79), (X1, R12, A1, b80), (X1, R12, A1, b81), (X1, R12, A1, b82), (X1, R12, A1, b83), (X1, R12, A1, b84), (X1, R12, A1, b85), (X1, R12, A1, b86), (X1, R12, A1, b87), (X1, R12, A1, b88), (X1, R12, A1, b89), (X1, R12, A1, b90), (X1, R12, A1, b91), (X1, R12, A1, b92), (X1, R12, A1, b93), (X1, R12, A1, b94),

(X1, R12, A2, b1), (X1, R12, A2, b2), (X1, R12, A2, b3), (X1, R12, A2, b4), (X1, R12, A2, b5), (X1, R12, A2, b6), (X1, R12, A2, b7), (X1, R12, A2, b8), (X1, R12, A2, b9), (X1, R12, A2, b10), (X1, R12, A2, b11), (X1, R12, A2, b12), (X1, R12, A2, b13), (X1, R12, A2, b14), (X1, R12, A2, b15), (X1, R12, A2, b16), (X1, R12, A2, b17), (X1, R12, A2, b18), (X1, R12, A2, b19), (X1, R12, A2, b20), (X1, R12, A2, b21), (X1, R12, A2, b22), (X1, R12, A2, b23), (X1, R12, A2, b24), (X1, R12, A2, b25), (X1, R12, A2, b26), (X1, R12, A2, b27), (X1, R12, A2, b28), (X1, R12, A2, b29), (X1, R12, A2, b30), (X1, R12, A2, b31), (X1, R12, A2, b32), (X1, R12, A2, b33), (X1, R12, A2, b34), (X1, R12, A2, b35), (X1, R12, A2, b36), (X1, R12, A2, b37), (X1, R12, A2, b38), (X1, R12, A2, b39), (X1, R12, A2, b40), (X1, R12, A2, b41), (X1, R12, A2, b42), (X1, R12, A2, b43), (X1, R12, A2, b44), (X1, R12, A2, b45), (X1, R12, A2, b46), (X1, R12, A2, b47), (X1, R12, A2, b48), (X1, R12, A2, b49), (X1, R12, A2, b50), (X1, R12, A2, b51), (X1, R12, A2, b52), (X1, R12, A2, b53), (X1, R12, A2, b54), (X1, R12, A2, b55), (X1, R12, A2, b56), (X1, R12, A2, b57), (X1, R12, A2, b58), (X1, R12, A2, b59), (X1, R12, A2, b60), (X1, R12, A2, b61), (X1, R12, A2, b62), (X1, R12, A2, b63), (X1, R12, A2, b64), (X1, R12, A2, b65), (X1, R12, A2, b66), (X1, R12, A2, b67), (X1, R12, A2, b68), (X1, R12, A2, b69), (X1, R12, A2, b70), (X1, R12, A2, b71), (X1, R12, A2, b72), (X1, R12, A2, b73), (X1, R12, A2, b74), (X1, R12, A2, b75), (X1, R12, A2, b76), (X1, R12, A2, b77), (X1, R12, A2, b78), (X1, R12, A2, b79), (X1, R12, A2, b80), (X1, R12, A2, b81), (X1, R12, A2, b82), (X1, R12, A2, b83), (X1, R12, A2, b84), (X1, R12, A2, b85), (X1, R12, A2, b86), (X1, R12, A2, b87), (X1, R12, A2, b88), (X1, R12, A2, b89), (X1, R12, A2, b90), (X1, R12, A2, b91), (X1, R12, A2, b92), (X1, R12, A2, b93), (X1, R12, A2, b94), (X1, R12, A3, b1), (X1, R12, A3, b2), (X1, R12, A3, b3), (X1, R12, A3, b4), (X1, R12, A3, b5), (X1, R12, A3, b6), (X1, R12, A3, b7), (X1, R12, A3, b8), (X1, R12, A3, b9), (X1, R12, A3, b10), (X1, R12, A3, b11), (X1, R12, A3, b12), (X1, R12, A3, b13), (X1, R12, A3, b14), (X1, R12, A3, b15), (X1, R12, A3, b16), (X1, R12, A3, b17), (X1, R12, A3, b18), (X1, R12, A3, b19), (X1, R12, A3, b20), (X1, R12, A3, b21), (X1, R12, A3, b22), (X1, R12, A3, b23), (X1, R12, A3, b24), (X1, R12, A3, b25), (X1, R12, A3, b26), (X1, R12, A3, b27), (X1, R12, A3, b28)

, (X1, R12, A3, b29), (X1, R12, A3, b30), (X1, R12, A3, b31), (X1, R12, A3, b32), (X1, R12, A3, b33), (X1, R12, A3, b34), (X1, R12, A3, b35), (X1, R12, A3, b36), (X1, R12, A3, b37), (X1, R12, A3, b38), (X1, R12, A3, b39), (X1, R12, A3, b40), (X1, R12, A3, b41), (X1, R12, A3, b42), (X1, R12, A3, b43), (X1, R12, A3, b44), (X1, R12, A3, b45), (X1, R12, A3, b46), (X1, R12, A3, b47), (X1, R12, A3, b48), (X1, R12, A3, b49), (X1, R12, A3, b50), (X1, R12, A3, b51), (X1, R12, A3, b52), (X1, R12, A3, b53), (X1, R12, A3, b54), (X1, R12, A3, b55), (X1, R12, A3, b56), (X1, R12, A3, b57), (X1, R12, A3, b58), (X1, R12, A3, b59), (X1, R12, A3, b60), (X1, R12, A3, b61), (X1, R12, A3, b62), (X1, R12, A3, b63), (X1, R12, A3, b64), (X1, R12, A3, b65), (X1, R12, A3, b66), (X1, R12, A3, b67), (X1, R12, A3, b68), (X1, R12, A3, b69), (X1, R12, A3, b70), (X1, R12, A3, b71), (X1, R12, A3, b72), (X1, R12, A3, b73), (X1, R12, A3, b74), (X1, R12, A3, b75), (X1, R12, A3, b76), (X1, R12, A3, b77), (X1, R12, A3, b78), (X1, R12, A3, b79), (X1, R12, A3, b80), (X1, R12, A3, b81), (X1, R12, A3, b82), (X1, R12, A3, b83), (X1, R12, A3, b84), (X1, R12, A3, b85), (X1, R12, A3, b86), (X1, R12, A3, b87), (X1, R12, A3, b88), (X1, R12, A3, b89), (X1, R12, A3, b90), (X1, R12, A3, b91), (X1, R12, A3, b92), (X1, R12, A3, b93), (X1, R12, A3, b94), (X2, R11, A1, b1), (X2, R11, A1, b2), (X2, R11, A1, b3), (X2, R11, A1, b4), (X2, R11, A1, b5), (X2, R11, A1, b6), (X2, R11, A1, b7), (X2, R11, A1, b8), (X2, R11, A1, b9), (X2, R11, A1, b10), (X2, R11, A1, b11), (X2, R11, A1, b12), (X2, R11, A1, b13), (X2, R11, A1, b14), (X2, R11, A1, b15), (X2, R11, A1, b16), (X2, R11, A1, b17), (X2, R11, A1, b18), (X2, R11, A1, b19), (X2, R11, A1, b20), (X2, R11, A1, b21), (X2, R11, A1, b22), (X2, R11, A1, b23), (X2, R11, A1, b24), (X2, R11, A1, b25), (X2, R11, A1, b26), (X2, R11, A1, b27), (X2, R11, A1, b28), (X2, R11, A1, b29), (X2, R11, A1, b30), (X2, R11, A1, b31), (X2, R11, A1, b32), (X2, R11, A1, b33), (X2, R11, A1, b34), (X2, R11, A1, b35), (X2, R11, A1, b36), (X2, R11, A1, b37), (X2, R11, A1, b38), (X2, R11, A1, b39), (X2, R11, A1, b40), (X2, R11, A1, b41), (X2, R11, A1, b42), (X2, R11, A1, b43), (X2, R11, A1, b44), (X2, R11, A1, b45), (X2, R11, A1, b46), (X2, R11, A1, b47), (X2, R11, A1, b48), (X2, R11, A1, b49), (X2, R11, A1, b50), (X2, R11, A1, b51), (X2, R11, A1, b52), (X2, R11, A1, b53), (X2, R11, A1, b54), (X2, R11, A1, b55), (X

2, R11, A1, b56), (X2, R11, A1, b57), (X2, R11, A1, b58), (X2, R11, A1, b59), (X2, R11, A1, b60), (X2, R11, A1, b61), (X2, R11, A1, b62), (X2, R11, A1, b63), (X2, R11, A1, b64), (X2, R11, A1, b65), (X2, R11, A1, b66), (X2, R11, A1, b67), (X2, R11, A1, b68), (X2, R11, A1, b69), (X2, R11, A1, b70), (X2, R11, A1, b71), (X2, R11, A1, b72), (X2, R11, A1, b73), (X2, R11, A1, b74), (X2, R11, A1, b75), (X2, R11, A1, b76), (X2, R11, A1, b77), (X2, R11, A1, b78), (X2, R11, A1, b79), (X2, R11, A1, b80), (X2, R11, A1, b81), (X2, R11, A1, b82), (X2, R11, A1, b83), (X2, R11, A1, b84), (X2, R11, A1, b85), (X2, R11, A1, b86), (X2, R11, A1, b87), (X2, R11, A1, b88), (X2, R11, A1, b89), (X2, R11, A1, b90), (X2, R11, A1, b91), (X2, R11, A1, b92), (X2, R11, A1, b93), (X2, R11, A1, b94), (X2, R11, A2, b1), (X2, R11, A2, b2), (X2, R11, A2, b3), (X2, R11, A2, b4), (X2, R11, A2, b5), (X2, R11, A2, b6), (X2, R11, A2, b7), (X2, R11, A2, b8), (X2, R11, A2, b9), (X2, R11, A2, b10), (X2, R11, A2, b11), (X2, R11, A2, b12), (X2, R11, A2, b13), (X2, R11, A2, b14), (X2, R11, A2, b15), (X2, R11, A2, b16), (X2, R11, A2, b17), (X2, R11, A2, b18), (X2, R11, A2, b19), (X2, R11, A2, b20), (X2, R11, A2, b21), (X2, R11, A2, b22), (X2, R11, A2, b23), (X2, R11, A2, b24), (X2, R11, A2, b25), (X2, R11, A2, b26), (X2, R11, A2, b27), (X2, R11, A2, b28), (X2, R11, A2, b29), (X2, R11, A2, b30), (X2, R11, A2, b31), (X2, R11, A2, b32), (X2, R11, A2, b33), (X2, R11, A2, b34), (X2, R11, A2, b35), (X2, R11, A2, b36), (X2, R11, A2, b37), (X2, R11, A2, b38), (X2, R11, A2, b39), (X2, R11, A2, b40), (X2, R11, A2, b41), (X2, R11, A2, b42), (X2, R11, A2, b43), (X2, R11, A2, b44), (X2, R11, A2, b45), (X2, R11, A2, b46), (X2, R11, A2, b47), (X2, R11, A2, b48), (X2, R11, A2, b49), (X2, R11, A2, b50), (X2, R11, A2, b51), (X2, R11, A2, b52), (X2, R11, A2, b53), (X2, R11, A2, b54), (X2, R11, A2, b55), (X2, R11, A2, b56), (X2, R11, A2, b57), (X2, R11, A2, b58), (X2, R11, A2, b59), (X2, R11, A2, b60), (X2, R11, A2, b61), (X2, R11, A2, b62), (X2, R11, A2, b63), (X2, R11, A2, b64), (X2, R11, A2, b65), (X2, R11, A2, b66), (X2, R11, A2, b67), (X2, R11, A2, b68), (X2, R11, A2, b69), (X2, R11, A2, b70), (X2, R11, A2, b71), (X2, R11, A2, b72), (X2, R11, A2, b73), (X2, R11, A2, b74), (X2, R11, A2, b75), (X2, R11, A2, b76), (X2, R11, A2, b77), (X2, R11, A2, b78), (X2, R11, A2, b79), (X2, R11, A2, b80), (X2, R11, A2, b81), (X2, R11, A2, b

82), (X2, R11, A2, b83), (X2, R11, A2, b84), (X2, R11, A2, b85), (X2, R11, A2, b86), (X2, R11, A2, b87), (X2, R11, A2, b88), (X2, R11, A2, b89), (X2, R11, A2, b90), (X2, R11, A2, b91), (X2, R11, A2, b92), (X2, R11, A2, b93), (X2, R11, A2, b94), (X2, R11, A3, b1), (X2, R11, A3, b2), (X2, R11, A3, b3), (X2, R11, A3, b4), (X2, R11, A3, b5), (X2, R11, A3, b6), (X2, R11, A3, b7), (X2, R11, A3, b8), (X2, R11, A3, b9), (X2, R11, A3, b10), (X2, R11, A3, b11), (X2, R11, A3, b12), (X2, R11, A3, b13), (X2, R11, A3, b14), (X2, R11, A3, b15), (X2, R11, A3, b16), (X2, R11, A3, b17), (X2, R11, A3, b18), (X2, R11, A3, b19), (X2, R11, A3, b20), (X2, R11, A3, b21), (X2, R11, A3, b22), (X2, R11, A3, b23), (X2, R11, A3, b24), (X2, R11, A3, b25), (X2, R11, A3, b26), (X2, R11, A3, b27), (X2, R11, A3, b28), (X2, R11, A3, b29), (X2, R11, A3, b30), (X2, R11, A3, b31), (X2, R11, A3, b32), (X2, R11, A3, b33), (X2, R11, A3, b34), (X2, R11, A3, b35), (X2, R11, A3, b36), (X2, R11, A3, b37), (X2, R11, A3, b38), (X2, R11, A3, b39), (X2, R11, A3, b40), (X2, R11, A3, b41), (X2, R11, A3, b42), (X2, R11, A3, b43), (X2, R11, A3, b44), (X2, R11, A3, b45), (X2, R11, A3, b46), (X2, R11, A3, b47), (X2, R11, A3, b48), (X2, R11, A3, b49), (X2, R11, A3, b50), (X2, R11, A3, b51), (X2, R11, A3, b52), (X2, R11, A3, b53), (X2, R11, A3, b54), (X2, R11, A3, b55), (X2, R11, A3, b56), (X2, R11, A3, b57), (X2, R11, A3, b58), (X2, R11, A3, b59), (X2, R11, A3, b60), (X2, R11, A3, b61), (X2, R11, A3, b62), (X2, R11, A3, b63), (X2, R11, A3, b64), (X2, R11, A3, b65), (X2, R11, A3, b66), (X2, R11, A3, b67), (X2, R11, A3, b68), (X2, R11, A3, b69), (X2, R11, A3, b70), (X2, R11, A3, b71), (X2, R11, A3, b72), (X2, R11, A3, b73), (X2, R11, A3, b74), (X2, R11, A3, b75), (X2, R11, A3, b76), (X2, R11, A3, b77), (X2, R11, A3, b78), (X2, R11, A3, b79), (X2, R11, A3, b80), (X2, R11, A3, b81), (X2, R11, A3, b82), (X2, R11, A3, b83), (X2, R11, A3, b84), (X2, R11, A3, b85), (X2, R11, A3, b86), (X2, R11, A3, b87), (X2, R11, A3, b88), (X2, R11, A3, b89), (X2, R11, A3, b90), (X2, R11, A3, b91), (X2, R11, A3, b92), (X2, R11, A3, b93), (X2, R11, A3, b94), (X2, R12, A1, b1), (X2, R12, A1, b2), (X2, R12, A1, b3), (X2, R12, A1, b4), (X2, R12, A1, b5), (X2, R12, A1, b6), (X2, R12, A1, b7), (X2, R12, A1, b8), (X2, R12, A1, b9), (X2, R12, A1, b10), (X2, R12, A1, b11), (X2, R12, A1, b12), (X2, R12, A1, b13), (X2, R12, A1, b14), (X2, R12, A1, b15), (X2,

(X2, R12, A2, b40), (X2, R12, A2, b41), (X2, R12, A2, b42), (X2, R12, A2, b43), (X2, R12, A2, b44), (X2, R12, A2, b45), (X2, R12, A2, b46), (X2, R12, A2, b47), (X2, R12, A2, b48), (X2, R12, A2, b49), (X2, R12, A2, b50), (X2, R12, A2, b51), (X2, R12, A2, b52), (X2, R12, A2, b53), (X2, R12, A2, b54), (X2, R12, A2, b55), (X2, R12, A2, b56), (X2, R12, A2, b57), (X2, R12, A2, b58), (X2, R12, A2, b59), (X2, R12, A2, b60), (X2, R12, A2, b61), (X2, R12, A2, b62), (X2, R12, A2, b63), (X2, R12, A2, b64), (X2, R12, A2, b65), (X2, R12, A2, b66), (X2, R12, A2, b67), (X2, R12, A2, b68), (X2, R12, A2, b69), (X2, R12, A2, b70), (X2, R12, A2, b71), (X2, R12, A2, b72), (X2, R12, A2, b73), (X2, R12, A2, b74), (X2, R12, A2, b75), (X2, R12, A2, b76), (X2, R12, A2, b77), (X2, R12, A2, b78), (X2, R12, A2, b79), (X2, R12, A2, b80), (X2, R12, A2, b81), (X2, R12, A2, b82), (X2, R12, A2, b83), (X2, R12, A2, b84), (X2, R12, A2, b85), (X2, R12, A2, b86), (X2, R12, A2, b87), (X2, R12, A2, b88), (X2, R12, A2, b89), (X2, R12, A2, b90), (X2, R12, A2, b91), (X2, R12, A2, b92), (X2, R12, A2, b93), (X2, R12, A2, b94), (X2, R12, A3, b1), (X2, R12, A3, b2), (X2, R12, A3, b3), (X2, R12, A3, b4), (X2, R12, A3, b5), (X2, R12, A3, b6), (X2, R12, A3, b7), (X2, R12, A3, b8), (X2, R12, A3, b9), (X2, R12, A3, b10), (X2, R12, A3, b11), (X2, R12, A3, b12), (X2, R12, A3, b13), (X2, R12, A3, b14), (X2, R12, A3, b15), (X2, R12, A3, b16), (X2, R12, A3, b17), (X2, R12, A3, b18), (X2, R12, A3, b19), (X2, R12, A3, b20), (X2, R12, A3, b21), (X2, R12, A3, b22), (X2, R12, A3, b23), (X2, R12, A3, b24), (X2, R12, A3, b25), (X2, R12, A3, b26), (X2, R12, A3, b27), (X2, R12, A3, b28), (X2, R12, A3, b29), (X2, R12, A3, b30), (X2, R12, A3, b31), (X2, R12, A3, b32), (X2, R12, A3, b33), (X2, R12, A3, b34), (X2, R12, A3, b35), (X2, R12, A3, b36), (X2, R12, A3, b37), (X2, R12, A3, b38), (X2, R12, A3, b39), (X2, R12, A3, b40), (X2, R12, A3, b41), (X2, R12, A3, b42), (X2, R12, A3, b43), (X2, R12, A3, b44), (X2, R12, A3, b45), (X2, R12, A3, b46), (X2, R12, A3, b47), (X2, R12, A3, b48), (X2, R12, A3, b49), (X2, R12, A3, b50), (X2, R12, A3, b51), (X2, R12, A3, b52), (X2, R12, A3, b53), (X2, R12, A3, b54), (X2, R12, A3, b55), (X2, R12, A3, b56), (X2, R12, A3, b57), (X2, R12, A3, b58), (X2, R12, A3, b59), (X2, R12, A3, b60), (X2, R12, A3, b61), (X2, R12, A3, b62), (X2, R12, A3, b63), (X2, R12, A3, b64), (X2, R12, A3, b65)

5), (X2, R12, A3, b66), (X2, R12, A3, b67), (X2, R12, A3, b68), (X2, R12, A3, b69), (X2, R12, A3, b70), (X2, R12, A3, b71), (X2, R12, A3, b72), (X2, R12, A3, b73), (X2, R12, A3, b74), (X2, R12, A3, b75), (X2, R12, A3, b76), (X2, R12, A3, b77), (X2, R12, A3, b78), (X2, R12, A3, b79), (X2, R12, A3, b80), (X2, R12, A3, b81), (X2, R12, A3, b82), (X2, R12, A3, b83), (X2, R12, A3, b84), (X2, R12, A3, b85), (X2, R12, A3, b86), (X2, R12, A3, b87), (X2, R12, A3, b88), (X2, R12, A3, b89), (X2, R12, A3, b90), (X2, R12, A3, b91), (X2, R12, A3, b92), (X2, R12, A3, b93), (X2, R12, A3, b94), (X3, R11, A1, b1), (X3, R11, A1, b2), (X3, R11, A1, b3), (X3, R11, A1, b4), (X3, R11, A1, b5), (X3, R11, A1, b6), (X3, R11, A1, b7), (X3, R11, A1, b8), (X3, R11, A1, b9), (X3, R11, A1, b10), (X3, R11, A1, b11), (X3, R11, A1, b12), (X3, R11, A1, b13), (X3, R11, A1, b14), (X3, R11, A1, b15), (X3, R11, A1, b16), (X3, R11, A1, b17), (X3, R11, A1, b18), (X3, R11, A1, b19), (X3, R11, A1, b20), (X3, R11, A1, b21), (X3, R11, A1, b22), (X3, R11, A1, b23), (X3, R11, A1, b24), (X3, R11, A1, b25), (X3, R11, A1, b26), (X3, R11, A1, b27), (X3, R11, A1, b28), (X3, R11, A1, b29), (X3, R11, A1, b30), (X3, R11, A1, b31), (X3, R11, A1, b32), (X3, R11, A1, b33), (X3, R11, A1, b34), (X3, R11, A1, b35), (X3, R11, A1, b36), (X3, R11, A1, b37), (X3, R11, A1, b38), (X3, R11, A1, b39), (X3, R11, A1, b40), (X3, R11, A1, b41), (X3, R11, A1, b42), (X3, R11, A1, b43), (X3, R11, A1, b44), (X3, R11, A1, b45), (X3, R11, A1, b46), (X3, R11, A1, b47), (X3, R11, A1, b48), (X3, R11, A1, b49), (X3, R11, A1, b50), (X3, R11, A1, b51), (X3, R11, A1, b52), (X3, R11, A1, b53), (X3, R11, A1, b54), (X3, R11, A1, b55), (X3, R11, A1, b56), (X3, R11, A1, b57), (X3, R11, A1, b58), (X3, R11, A1, b59), (X3, R11, A1, b60), (X3, R11, A1, b61), (X3, R11, A1, b62), (X3, R11, A1, b63), (X3, R11, A1, b64), (X3, R11, A1, b65), (X3, R11, A1, b66), (X3, R11, A1, b67), (X3, R11, A1, b68), (X3, R11, A1, b69), (X3, R11, A1, b70), (X3, R11, A1, b71), (X3, R11, A1, b72), (X3, R11, A1, b73), (X3, R11, A1, b74), (X3, R11, A1, b75), (X3, R11, A1, b76), (X3, R11, A1, b77), (X3, R11, A1, b78), (X3, R11, A1, b79), (X3, R11, A1, b80), (X3, R11, A1, b81), (X3, R11, A1, b82), (X3, R11, A1, b83), (X3, R11, A1, b84), (X3, R11, A1, b85), (X3, R11, A1, b86), (X3, R11, A1, b87), (X3, R11, A1, b88), (X3, R11, A1, b89), (X3, R11, A1, b90), (X3, R11, A1, b91), (X3, R11, A1, b92), (X3, R11, A1, b93), (X3, R11, A1, b94), (X3, R11, A1, b95), (X3, R11, A1, b96), (X3, R11, A1, b97), (X3, R11, A1, b98), (X3, R11, A1, b99), (X3, R11, A1, b100).

88), (X3, R11, A1, b89), (X3, R11, A1, b90), (X3, R11, A1, b91), (X3, R11, A1, b92), (X3, R11, A1, b93), (X3, R11, A1, b94), (X3, R11, A2, b1), (X3, R11, A2, b2), (X3, R11, A2, b3), (X3, R11, A2, b4), (X3, R11, A2, b5), (X3, R11, A2, b6), (X3, R11, A2, b7), (X3, R11, A2, b8), (X3, R11, A2, b9), (X3, R11, A2, b10), (X3, R11, A2, b11), (X3, R11, A2, b12), (X3, R11, A2, b13), (X3, R11, A2, b14), (X3, R11, A2, b15), (X3, R11, A2, b16), (X3, R11, A2, b17), (X3, R11, A2, b18), (X3, R11, A2, b19), (X3, R11, A2, b20), (X3, R11, A2, b21), (X3, R11, A2, b22), (X3, R11, A2, b23), (X3, R11, A2, b24), (X3, R11, A2, b25), (X3, R11, A2, b26), (X3, R11, A2, b27), (X3, R11, A2, b28), (X3, R11, A2, b29), (X3, R11, A2, b30), (X3, R11, A2, b31), (X3, R11, A2, b32), (X3, R11, A2, b33), (X3, R11, A2, b34), (X3, R11, A2, b35), (X3, R11, A2, b36), (X3, R11, A2, b37), (X3, R11, A2, b38), (X3, R11, A2, b39), (X3, R11, A2, b40), (X3, R11, A2, b41), (X3, R11, A2, b42), (X3, R11, A2, b43), (X3, R11, A2, b44), (X3, R11, A2, b45), (X3, R11, A2, b46), (X3, R11, A2, b47), (X3, R11, A2, b48), (X3, R11, A2, b49), (X3, R11, A2, b50), (X3, R11, A2, b51), (X3, R11, A2, b52), (X3, R11, A2, b53), (X3, R11, A2, b54), (X3, R11, A2, b55), (X3, R11, A2, b56), (X3, R11, A2, b57), (X3, R11, A2, b58), (X3, R11, A2, b59), (X3, R11, A2, b60), (X3, R11, A2, b61), (X3, R11, A2, b62), (X3, R11, A2, b63), (X3, R11, A2, b64), (X3, R11, A2, b65), (X3, R11, A2, b66), (X3, R11, A2, b67), (X3, R11, A2, b68), (X3, R11, A2, b69), (X3, R11, A2, b70), (X3, R11, A2, b71), (X3, R11, A2, b72), (X3, R11, A2, b73), (X3, R11, A2, b74), (X3, R11, A2, b75), (X3, R11, A2, b76), (X3, R11, A2, b77), (X3, R11, A2, b78), (X3, R11, A2, b79), (X3, R11, A2, b80), (X3, R11, A2, b81), (X3, R11, A2, b82), (X3, R11, A2, b83), (X3, R11, A2, b84), (X3, R11, A2, b85), (X3, R11, A2, b86), (X3, R11, A2, b87), (X3, R11, A2, b88), (X3, R11, A2, b89), (X3, R11, A2, b90), (X3, R11, A2, b91), (X3, R11, A2, b92), (X3, R11, A2, b93), (X3, R11, A2, b94), (X3, R11, A3, b1), (X3, R11, A3, b2), (X3, R11, A3, b3), (X3, R11, A3, b4), (X3, R11, A3, b5), (X3, R11, A3, b6), (X3, R11, A3, b7), (X3, R11, A3, b8), (X3, R11, A3, b9), (X3, R11, A3, b10), (X3, R11, A3, b11), (X3, R11, A3, b12), (X3, R11, A3, b13), (X3, R11, A3, b14), (X3, R11, A3, b15), (X3, R11, A3, b16), (X3, R11, A3, b17), (X3, R11, A3, b18), (X3, R11, A3, b19), (X3, R11, A3, b20), (X3, R11, A3, b21)

, (X3, R11, A3, b22), (X3, R11, A3, b23), (X3, R11, A3, b24), (X3, R11, A3, b25), (X3, R11, A3, b26), (X3, R11, A3, b27), (X3, R11, A3, b28), (X3, R11, A3, b29), (X3, R11, A3, b30), (X3, R11, A3, b31), (X3, R11, A3, b32), (X3, R11, A3, b33), (X3, R11, A3, b34), (X3, R11, A3, b35), (X3, R11, A3, b36), (X3, R11, A3, b37), (X3, R11, A3, b38), (X3, R11, A3, b39), (X3, R11, A3, b40), (X3, R11, A3, b41), (X3, R11, A3, b42), (X3, R11, A3, b43), (X3, R11, A3, b44), (X3, R11, A3, b45), (X3, R11, A3, b46), (X3, R11, A3, b47), (X3, R11, A3, b48), (X3, R11, A3, b49), (X3, R11, A3, b50), (X3, R11, A3, b51), (X3, R11, A3, b52), (X3, R11, A3, b53), (X3, R11, A3, b54), (X3, R11, A3, b55), (X3, R11, A3, b56), (X3, R11, A3, b57), (X3, R11, A3, b58), (X3, R11, A3, b59), (X3, R11, A3, b60), (X3, R11, A3, b61), (X3, R11, A3, b62), (X3, R11, A3, b63), (X3, R11, A3, b64), (X3, R11, A3, b65), (X3, R11, A3, b66), (X3, R11, A3, b67), (X3, R11, A3, b68), (X3, R11, A3, b69), (X3, R11, A3, b70), (X3, R11, A3, b71), (X3, R11, A3, b72), (X3, R11, A3, b73), (X3, R11, A3, b74), (X3, R11, A3, b75), (X3, R11, A3, b76), (X3, R11, A3, b77), (X3, R11, A3, b78), (X3, R11, A3, b79), (X3, R11, A3, b80), (X3, R11, A3, b81), (X3, R11, A3, b82), (X3, R11, A3, b83), (X3, R11, A3, b84), (X3, R11, A3, b85), (X3, R11, A3, b86), (X3, R11, A3, b87), (X3, R11, A3, b88), (X3, R11, A3, b89), (X3, R11, A3, b90), (X3, R11, A3, b91), (X3, R11, A3, b92), (X3, R11, A3, b93), (X3, R11, A3, b94), (X3, R12, A1, b1), (X3, R12, A1, b2), (X3, R12, A1, b3), (X3, R12, A1, b4), (X3, R12, A1, b5), (X3, R12, A1, b6), (X3, R12, A1, b7), (X3, R12, A1, b8), (X3, R12, A1, b9), (X3, R12, A1, b10), (X3, R12, A1, b11), (X3, R12, A1, b12), (X3, R12, A1, b13), (X3, R12, A1, b14), (X3, R12, A1, b15), (X3, R12, A1, b16), (X3, R12, A1, b17), (X3, R12, A1, b18), (X3, R12, A1, b19), (X3, R12, A1, b20), (X3, R12, A1, b21), (X3, R12, A1, b22), (X3, R12, A1, b23), (X3, R12, A1, b24), (X3, R12, A1, b25), (X3, R12, A1, b26), (X3, R12, A1, b27), (X3, R12, A1, b28), (X3, R12, A1, b29), (X3, R12, A1, b30), (X3, R12, A1, b31), (X3, R12, A1, b32), (X3, R12, A1, b33), (X3, R12, A1, b34), (X3, R12, A1, b35), (X3, R12, A1, b36), (X3, R12, A1, b37), (X3, R12, A1, b38), (X3, R12, A1, b39), (X3, R12, A1, b40), (X3, R12, A1, b41), (X3, R12, A1, b42), (X3, R12, A1, b43), (X3, R12, A1, b44), (X3, R12, A1, b45), (X3, R12, A1, b46), (X3, R12, A1, b47), (X3, R12, A

1, b48), (X3, R12, A1, b49), (X3, R12, A1, b50), (X3, R12, A1, b51), (X3, R12, A1, b52), (X3, R12, A1, b53), (X3, R12, A1, b54), (X3, R12, A1, b55), (X3, R12, A1, b56), (X3, R12, A1, b57), (X3, R12, A1, b58), (X3, R12, A1, b59), (X3, R12, A1, b60), (X3, R12, A1, b61), (X3, R12, A1, b62), (X3, R12, A1, b63), (X3, R12, A1, b64), (X3, R12, A1, b65), (X3, R12, A1, b66), (X3, R12, A1, b67), (X3, R12, A1, b68), (X3, R12, A1, b69), (X3, R12, A1, b70), (X3, R12, A1, b71), (X3, R12, A1, b72), (X3, R12, A1, b73), (X3, R12, A1, b74), (X3, R12, A1, b75), (X3, R12, A1, b76), (X3, R12, A1, b77), (X3, R12, A1, b78), (X3, R12, A1, b79), (X3, R12, A1, b80), (X3, R12, A1, b81), (X3, R12, A1, b82), (X3, R12, A1, b83), (X3, R12, A1, b84), (X3, R12, A1, b85), (X3, R12, A1, b86), (X3, R12, A1, b87), (X3, R12, A1, b88), (X3, R12, A1, b89), (X3, R12, A1, b90), (X3, R12, A1, b91), (X3, R12, A1, b92), (X3, R12, A1, b93), (X3, R12, A1, b94), (X3, R12, A2, b1), (X3, R12, A2, b2), (X3, R12, A2, b3), (X3, R12, A2, b4), (X3, R12, A2, b5), (X3, R12, A2, b6), (X3, R12, A2, b7), (X3, R12, A2, b8), (X3, R12, A2, b9), (X3, R12, A2, b10), (X3, R12, A2, b11), (X3, R12, A2, b12), (X3, R12, A2, b13), (X3, R12, A2, b14), (X3, R12, A2, b15), (X3, R12, A2, b16), (X3, R12, A2, b17), (X3, R12, A2, b18), (X3, R12, A2, b19), (X3, R12, A2, b20), (X3, R12, A2, b21), (X3, R12, A2, b22), (X3, R12, A2, b23), (X3, R12, A2, b24), (X3, R12, A2, b25), (X3, R12, A2, b26), (X3, R12, A2, b27), (X3, R12, A2, b28), (X3, R12, A2, b29), (X3, R12, A2, b30), (X3, R12, A2, b31), (X3, R12, A2, b32), (X3, R12, A2, b33), (X3, R12, A2, b34), (X3, R12, A2, b35), (X3, R12, A2, b36), (X3, R12, A2, b37), (X3, R12, A2, b38), (X3, R12, A2, b39), (X3, R12, A2, b40), (X3, R12, A2, b41), (X3, R12, A2, b42), (X3, R12, A2, b43), (X3, R12, A2, b44), (X3, R12, A2, b45), (X3, R12, A2, b46), (X3, R12, A2, b47), (X3, R12, A2, b48), (X3, R12, A2, b49), (X3, R12, A2, b50), (X3, R12, A2, b51), (X3, R12, A2, b52), (X3, R12, A2, b53), (X3, R12, A2, b54), (X3, R12, A2, b55), (X3, R12, A2, b56), (X3, R12, A2, b57), (X3, R12, A2, b58), (X3, R12, A2, b59), (X3, R12, A2, b60), (X3, R12, A2, b61), (X3, R12, A2, b62), (X3, R12, A2, b63), (X3, R12, A2, b64), (X3, R12, A2, b65), (X3, R12, A2, b66), (X3, R12, A2, b67), (X3, R12, A2, b68), (X3, R12, A2, b69), (X3, R12, A2, b70), (X3, R12,

A2, b71), (X3, R12, A2, b72), (X3, R12, A2, b73), (X3, R12, A2, b74), (X3, R12, A2, b75), (X3, R12, A2, b76), (X3, R12, A2, b77), (X3, R12, A2, b78), (X3, R12, A2, b79), (X3, R12, A2, b80), (X3, R12, A2, b81), (X3, R12, A2, b82), (X3, R12, A2, b83), (X3, R12, A2, b84), (X3, R12, A2, b85), (X3, R12, A2, b86), (X3, R12, A2, b87), (X3, R12, A2, b88), (X3, R12, A2, b89), (X3, R12, A2, b90), (X3, R12, A2, b91), (X3, R12, A2, b92), (X3, R12, A2, b93), (X3, R12, A2, b94), (X3, R12, A3, b1), (X3, R12, A3, b2), (X3, R12, A3, b3), (X3, R12, A3, b4), (X3, R12, A3, b5), (X3, R12, A3, b6), (X3, R12, A3, b7), (X3, R12, A3, b8), (X3, R12, A3, b9), (X3, R12, A3, b10), (X3, R12, A3, b11), (X3, R12, A3, b12), (X3, R12, A3, b13), (X3, R12, A3, b14), (X3, R12, A3, b15), (X3, R12, A3, b16), (X3, R12, A3, b17), (X3, R12, A3, b18), (X3, R12, A3, b19), (X3, R12, A3, b20), (X3, R12, A3, b21), (X3, R12, A3, b22), (X3, R12, A3, b23), (X3, R12, A3, b24), (X3, R12, A3, b25), (X3, R12, A3, b26), (X3, R12, A3, b27), (X3, R12, A3, b28), (X3, R12, A3, b29), (X3, R12, A3, b30), (X3, R12, A3, b31), (X3, R12, A3, b32), (X3, R12, A3, b33), (X3, R12, A3, b34), (X3, R12, A3, b35), (X3, R12, A3, b36), (X3, R12, A3, b37), (X3, R12, A3, b38), (X3, R12, A3, b39), (X3, R12, A3, b40), (X3, R12, A3, b41), (X3, R12, A3, b42), (X3, R12, A3, b43), (X3, R12, A3, b44), (X3, R12, A3, b45), (X3, R12, A3, b46), (X3, R12, A3, b47), (X3, R12, A3, b48), (X3, R12, A3, b49), (X3, R12, A3, b50), (X3, R12, A3, b51), (X3, R12, A3, b52), (X3, R12, A3, b53), (X3, R12, A3, b54), (X3, R12, A3, b55), (X3, R12, A3, b56), (X3, R12, A3, b57), (X3, R12, A3, b58), (X3, R12, A3, b59), (X3, R12, A3, b60), (X3, R12, A3, b61), (X3, R12, A3, b62), (X3, R12, A3, b63), (X3, R12, A3, b64), (X3, R12, A3, b65), (X3, R12, A3, b66), (X3, R12, A3, b67), (X3, R12, A3, b68), (X3, R12, A3, b69), (X3, R12, A3, b70), (X3, R12, A3, b71), (X3, R12, A3, b72), (X3, R12, A3, b73), (X3, R12, A3, b74), (X3, R12, A3, b75), (X3, R12, A3, b76), (X3, R12, A3, b77), (X3, R12, A3, b78), (X3, R12, A3, b79), (X3, R12, A3, b80), (X3, R12, A3, b81), (X3, R12, A3, b82), (X3, R12, A3, b83), (X3, R12, A3, b84), (X3, R12, A3, b85), (X3, R12, A3, b86), (X3, R12, A3, b87), (X3, R12, A3, b88), (X3, R12, A3, b89), (X3, R12, A3, b90), (X3, R12, A3, b91), (X3, R12, A3, b92), (X3, R12, A3, b93) または (X3, R12, A3, b94)。

- [0230] 本発明化合物は、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患に有用であり、例えばアルツハイマー型認知症（アルツハイマー症、アルツハイマー型老年認知症等）、ダウニ症、記憶障害、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病等）、軽度認知障害（MCI）、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性認知症、血管性変性混合型認知症、パーキンソン病に随伴する認知症、進行性核上麻痺に随伴する認知症、皮質基底核変性症に随伴する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病、加齢黄斑変性症、パーキンソン病、アミロイドアンジオパシー等の治療および／または予防、症状改善に対して有効である。
- [0231] 本発明化合物は、BACE 1に対する阻害活性が高い、および／または他の酵素に対する選択性が高いため、副作用が軽減された医薬品となりうる。さらに細胞系でのアミロイド β 産生抑制効果が高い、とりわけ脳内でのアミロイド β 産生抑制効果が高いため、優れた医薬品となりうる。また、適切な立体化学を有する光学活性体とすることで、副作用に対するより安全マージンの広い医薬品となりうる。また、本発明化合物は、代謝安定性が高い、溶解度が高い、経口吸収性が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランス、脳移行性が高い、半減期が長い、非タンパク結合率が高い、hERGチャネル阻害が低い、CYP阻害が低い、CYP MBI（不可逆的阻害（mechanism-based inhibition））が低い、および／またはAmes試験陰性等の利点も有する。
- [0232] 本発明化合物を投与する場合、他の医薬（例えばアセチルコリンエステラーゼ等の他のアルツハイマー症治療剤等）と併用してもよい。例えば、塩酸ドネペジル、タクリン、ガランタミン、リバスチグミン、ザナペジル、メマンチン、ビンポセチン等の抗認知症薬等との併用が可能である。
- [0233] 本発明化合物をヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を

必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。

- [0234] 投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常 $0.1 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}/\text{日}$ であり、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{mg}/\text{日}$ であり、非経口投与の場合には通常 $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g}/\text{日}$ であり、好ましくは $0.1 \sim 2 \text{g}/\text{日}$ である。

実施例

- [0235] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。
- [0236] また、 $^1\text{H-NMR}$ は重クロロホルム (CDCl_3) 溶媒中、テトラメチルシランを内部標準として測定した。 δ 値はppmで、結合定数(J)はHzで標記した。データ中、sは一重線、dは二重線、tは三重線、sextは六重線、mは多重線、brは幅広線、brsは幅広一重線を意味する。
- [0237] なお、各略号は以下に示す意味を有する。

Me メチル

Et エチル

Bz ベンゾイル

THF テトラヒドロフラン。

- [0238] 本発明の化合物のLC/MSデータは、以下の条件で測定し、保持時間および $[\text{M}+\text{H}]^+$ を示した。

カラム: Shim-pack XR-ODS ($2.2 \mu\text{m}$, i. d. $50 \times 3.0 \text{mm}$) (Shimadzu)

流速: $1.6 \text{mL}/\text{分}$

カラムオーブン: 50°C

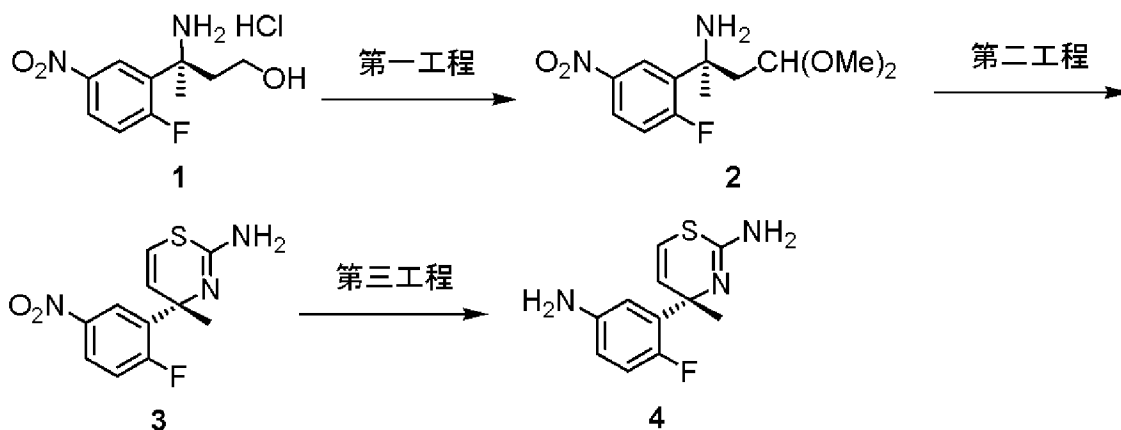
UV検出波長: 254nm

移動相: [A] は 0.1% ギ酸含有水溶液、[B] は 0.1% ギ酸含有アセトニトリル溶液グラジエント: 3分間で $10\% \sim 100\%$ 溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、1分間、 100% 溶媒[B]を維持した。

- [0239] 参考例 1

化合物4の合成

[0240] [化57]



[0241] 第一工程

特許文献2（WO2008/133274）に記載の方法により調製されるアミノアルコールを常法に従い塩酸塩とした化合物1（6.1 g）のテトラヒドロフラン（60 ml）溶液に、水（30 ml）、炭酸水素ナトリウム（3.9 g）およびN-（（9-フルオレニル）メトキシカルボニルオキシ）コハク酸イミド（7.8 g）を加え、室温で2時間30分間撹拌した。酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をジメチルスルホキシド（30 ml）に溶解し、2-ヨードキシ安息香酸（6.5 g）を加え、室温で一晩撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した、残渣をメタノール（100 ml）に溶解し、Amberlite15（2.0 g）を加え、2時間30分加熱還流した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をジメチルホルムアミドに溶解後、ピペリジン（2.8 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物2（3.4 g）を得た。

¹H-NMR（CDCl₃） δ：1.56（3H, d, J=0.9Hz）, 2.10（1H, ddd, J=14.4, 6.9, 0.9Hz）, 2.39（1H, ddd, J=14.4, 4.2, 2.1Hz）, 3.18（3H, s）, 3.19（3H, s）, 4.13（1H, dd, J=6.9, 4.2Hz）, 7.16（1H, dd, J=10.8, 8.9Hz）, 8.16（1H, ddd, J=8.9, 4.0, 3.0Hz）, 8.62（1H, d, J=6.9, 3.0Hz）。

[0242] 第二工程

第一工程で得られた化合物2(3.4 g)のアセトン(12 ml)溶液に、0°Cでベンゾイルイソチオシアナート(1.7 ml)を加え、30分間攪拌した。減圧下溶媒留去し、残渣に濃硫酸(13 ml)を加え、40°Cで一晩攪拌した。氷(40 g)およびテトラヒドロフラン(10 ml)を加え、28%アンモニア水でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物3(2.6 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (3H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 6.26 (1H, dd, $J=9.5, 4.6\text{Hz}$), 6.35 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=10.5, 8.9\text{Hz}$), 8.13 (1H, ddd, $J=8.9, 4.1, 3.0\text{Hz}$), 8.41 (1H, dd, $J=6.9, 3.0\text{Hz}$)。

[0243] 第三工程

第二工程で得られた化合物3(2.6 g)の酢酸(13 ml)及び水(1.3 ml)溶液に50°Cで鉄(2.2 g)を加え、1時間攪拌した。28%アンモニア水でアルカリ性にした後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ過で除いた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し化合物4(2.1 g)を得た。

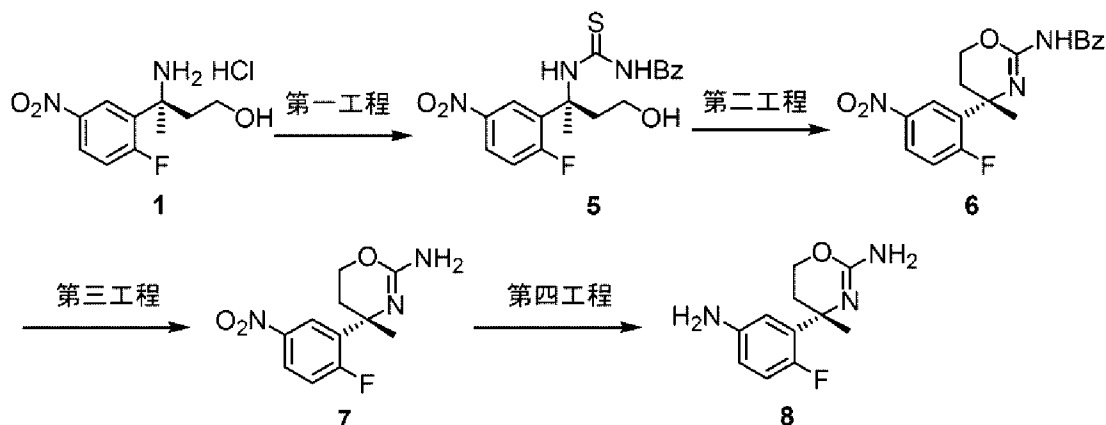
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67 (3H, s), 3.53 (2H, br), 6.20–6.29 (2H, m), 6.48 (1H, ddd, $J=8.4, 4.0, 3.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=6.6, 3.0\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=11.1, 8.4\text{Hz}$)。

[0244] 参考例2

化合物8の合成

[0245]

[化58]



[0246] 第一工程

化合物1 (1.20 g) にアセトン (70 ml) - 水 (40 ml) 溶液にベンゾイルイソチオシアナート (0.82 g) のアセトン (10 ml) 溶液を0℃で加え、室温で2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物5 (1.35 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.69 (1H, t, J=4.7Hz), 2.14 (3H, s), 2.21-2.31 (1H, m), 2.73-2.83 (1H, m), 3.78-3.98 (2H, m), 7.15 (1H, dd, J=11.1, 9.1Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.60-7.67 (1H, m), 7.85 (2H, d, 7.2Hz), 8.14-8.20 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 8.81 (1H, s), 11.56 (1H, s)。

[0247] 第二工程

第一工程で得られた化合物5 (1.26 g) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に、ヨウ化メチル (0.30 ml) およびジイソプロピルエチルアミン (0.84 ml) を加え、室温で32時間、40℃で2時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物6 (1.11 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.88 (3H, s), 2.30-2.40 (1H, m), 2.66-2.74 (1H, m), 4.01-4.10 (1H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.39-7.54 (3H, m), 8.21-8.29 (3H, m), 8.37 (1H, dd, J=7.1, 2.9Hz), 11.90 (1H, br)。

[0248] 第三工程

第二工程で得られた化合物6(1.10 g)に濃硫酸(3.28 ml)を加え、80°Cで1.5時間攪拌した。氷冷下、反応液を飽和重曹水に加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒留去し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物7(0.615 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 2.22 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.86–3.94 (1H, m), 4.15–4.25 (3H, m), 7.14 (1H, dd, $J=10.7, 8.9\text{Hz}$), 8.09–8.15 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J=7.0, 3.0\text{Hz}$)。

[0249] 第四工程

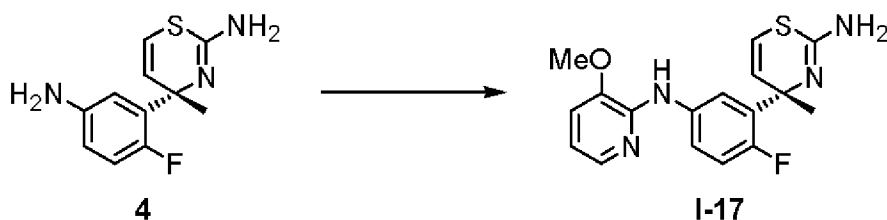
第三工程で得られた化合物7(614 mg)のTHF(5 ml)溶液に10%パラジウム炭素(120 mg)を加え、水素雰囲気下20時間攪拌した。反応液をセライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルーヘキサンで再結晶して、化合物4(400 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (3H, s), 1.97–2.07 (1H, m), 2.30–2.38 (1H, m), 3.54 (2H, brs), 3.83 (1H, dt, $J=3.2, 10.6\text{Hz}$), 4.10 (1H, ddd, $J=10.6, 4.7, 4.2\text{Hz}$), 6.48 (1H, dd, $J=8.4, 3.7, 3.2\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=11.8, 8.4\text{Hz}$), 6.86 (1H, dd, $J=6.9, 3.0\text{Hz}$)。

[0250] 実施例 1

化合物I-17の合成

[0251] [化59]



[0252] 化合物4(100 mg)の2-プロパノール(5 ml)溶液に、2-クロロ-3-メトキシピリジン(182 mg)および濃硫酸(165 mg)を加え、48時間還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に飽和重曹水、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減

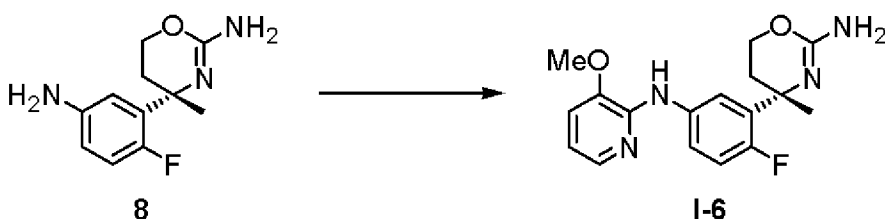
圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、さらにジエチルエーテルーヘキサンで再結晶して、化合物I-17(76.8 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.70 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.65 (2H, br), 6.23–6.33 (2H, m), 6.66 (1H, dd, $J=10.2, 5.2\text{Hz}$), 6.91–7.02 (3H, m), 7.43 (1H, dd, $J=7.1, 2.9\text{Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=5.0, 1.3\text{Hz}$), 7.84–7.91 (1H, m)。

[0253] 実施例 2

化合物I-6の合成

[0254] [化60]



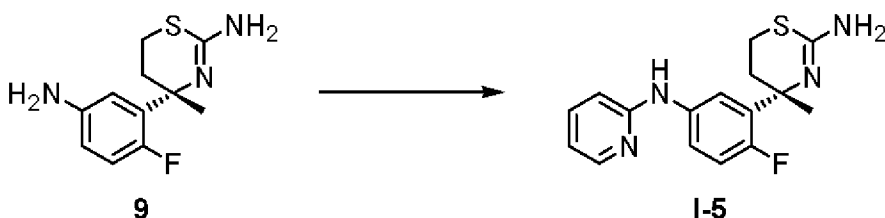
[0255] 化合物8(68 mg)の2-プロパノール(5 ml)溶液に、2-クロロ-3-メトキシピリジン(87 mg)および濃硫酸(90 mg)を加え、40時間還流した。反応液に飽和重曹水、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルーヘキサンで再結晶して、化合物I-6(25 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58 (3H, s), 2.02–2.12 (1H, m), 2.33–2.42 (1H, m), 3.82–4.00 (3H, m), 3.89 (3H, s), 4.09–4.17 (1H, m), 6.67 (1H, dd, $J=7.9, 5.0\text{Hz}$), 6.93–6.99 (2H, m), 7.01 (1H, brs), 7.34 (1H, dd, $J=7.9, 3.0\text{Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=5.0, 1.3\text{Hz}$), 8.02–8.08 (1H, m)。

[0256] 実施例 3

化合物 I-5の合成

[0257] [化61]



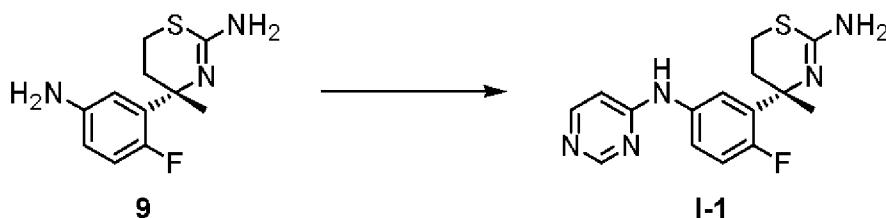
[0258] 特許文献2 (WO 2008/133274) に記載の方法により調製される化合物9 (100 mg) のブタノール (5 ml) 溶液に、2-クロロピリジン (142 mg) および濃硫酸 (164 mg) を加え、20時間還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に飽和重曹水、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物I-5 (106 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 1.81–1.91 (1H, m), 2.43–2.52 (1H, m), 2.67–2.76 (1H, m), 2.89–2.97 (1H, m), 3.95 (2H, br), 6.66–6.71 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.83 (1H, brs), 6.98 (1H, dd, $J=11.8, 8.7\text{ Hz}$), 7.17–7.21 (1H, m), 7.30–7.36 (1H, m), 7.41–7.48 (1H, m), 8.15 (1H, dd, $J=5.0, 1.0\text{ Hz}$)。

[0259] 実施例 4

化合物I-1の合成

[0260] [化62]



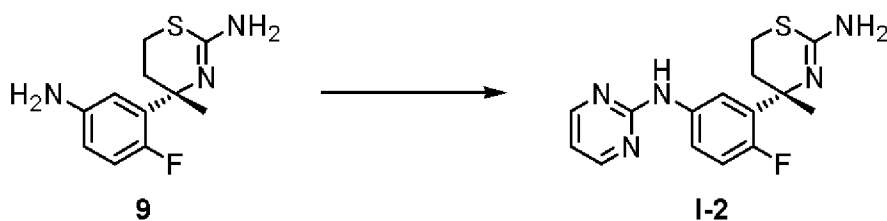
[0261] 化合物9 (100 mg) のブタノール (5 ml) 溶液に、4-クロロピリミジン塩酸塩 (189 mg) および濃硫酸 (123 mg) を加え、5時間還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に飽和重曹水、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物I-1 (113 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (3H, s), 1.80–1.90 (1H, m), 2.43–2.52 (1H, m), 2.60–2.70 (1H, m), 2.89–2.97 (1H, m), 5.00 (2H, br), 6.41 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=10.9, 9.2\text{ Hz}$), 7.17–7.23 (2H, m), 8.17 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.58 (1H, s), 9.07 (1H, br)。

[0262] 実施例 5

化合物I-2の合成

[0263] [化63]



[0264] 化合物9 (100 mg) のブタノール (5 ml) 溶液に、2-クロロピリミジン (144 mg) および濃硫酸 (123 mg) を加え、5時間還流した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に飽和重曹水、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに酢酸エチルーヘキサンで再結晶して、化合物I-2 (16.5 mg) を得た。

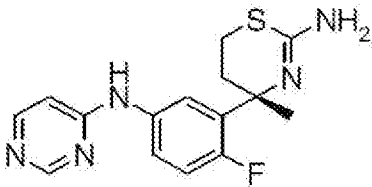
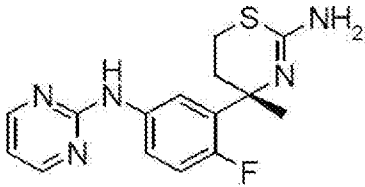
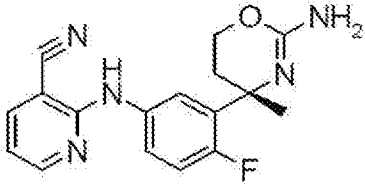
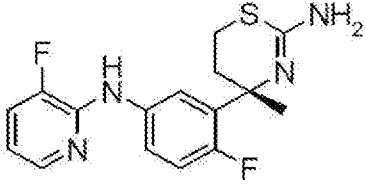
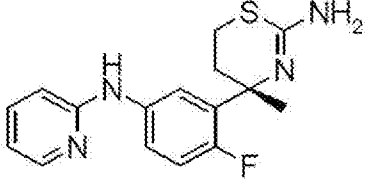
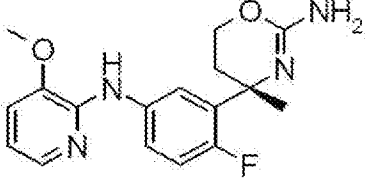
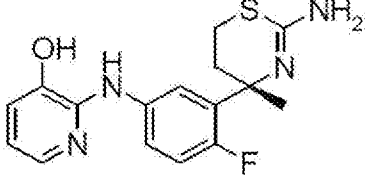
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (3H, s), 1.81–1.91 (1H, m), 2.44–2.52 (1H, m), 2.67–2.76 (1H, m), 2.88–2.96 (1H, m), 4.52 (2H, br), 6.68 (1H, t, $J=4.7\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=11.7, 8.7\text{Hz}$), 7.25–7.29 (1H, m), 7.43 (1H, brs), 7.75–7.81 (1H, m), 8.38 (2H, d, $J=4.7\text{Hz}$)。

[0265] 上記と同様にして以下の表1の化合物を合成した。表中、RTは保持時間(分)を表す。

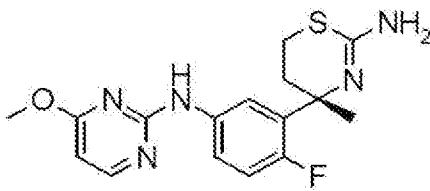
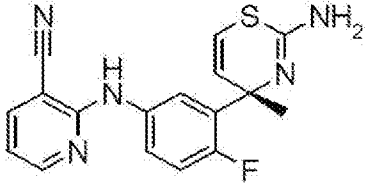
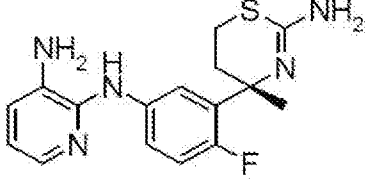
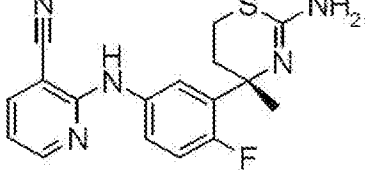
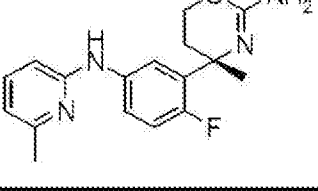
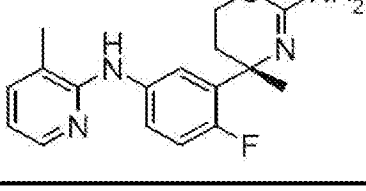
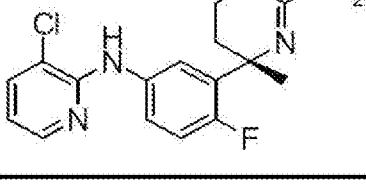
[0266] 表1

[0267]

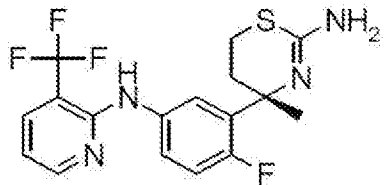
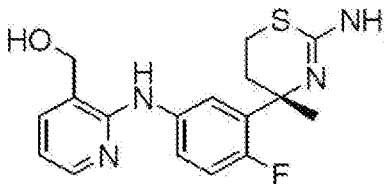
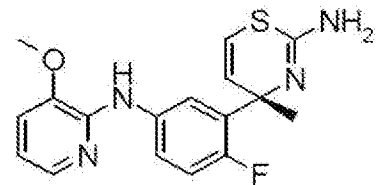
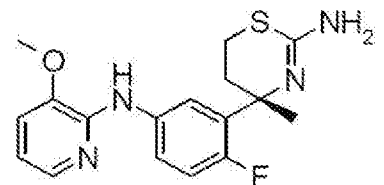
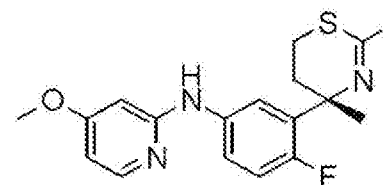
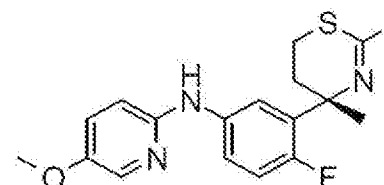
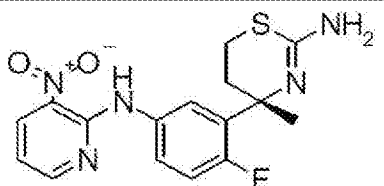
[表1-1]

化合物 番号	構造式	MS [M+1]	LC/MS RT
I-1		318	0.39
I-2		318	0.89
I-3		326	0.97
I-4		335	1.13
I-5		317	0.60
I-6		331	0.74
I-7		333	0.81

[0268] [表1-2]

化合物 番号	構造式	MS [M+1]	LC/MS RT
I-8		348	0.91
I-9		340	1.07
I-10		332	0.42
I-11		342	1.03
I-12		331	0.67
I-13		331	0.55
I-14		351, 353	1.17

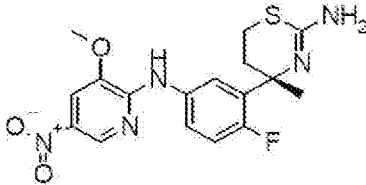
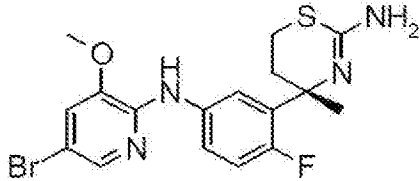
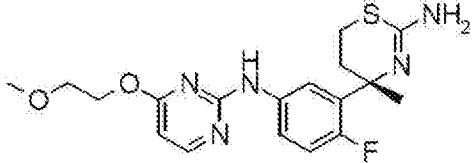
[0269] [表1-3]

化合物 番号	構造式	MS [M+1]	LC/MS RT
I-15		385	1.28
I-16		347	0.45
I-17		345	0.77
I-18		347	0.69
I-19		347	0.51
I-20		347	0.85
I-21		362	1.16

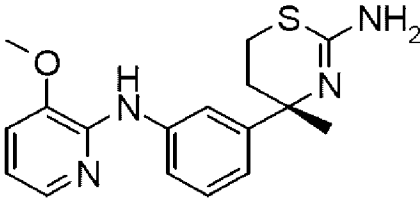
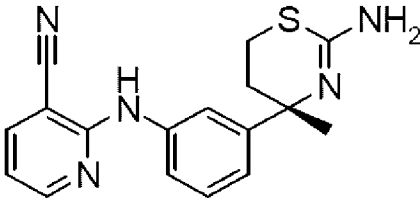
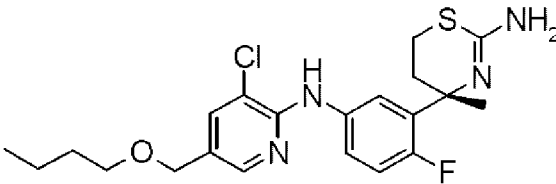
[0270] [表1-4]

化合物 番号	構造式	MS [M+1]	LC/MS RT
I-22		360	0.86
I-23		361	0.78
I-24		375	0.97
I-25		401	1.58
I-26		389	0.90
I-27		415	1.70
I-28		362	0.57

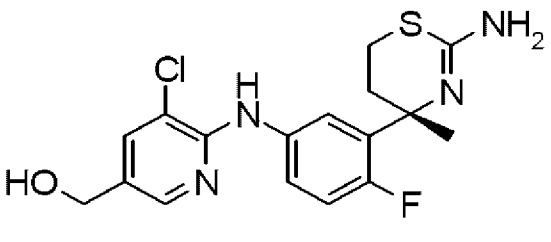
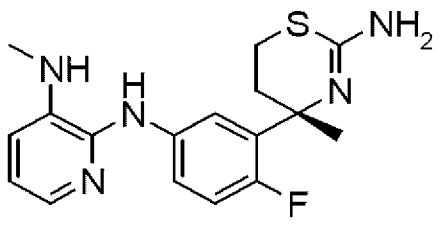
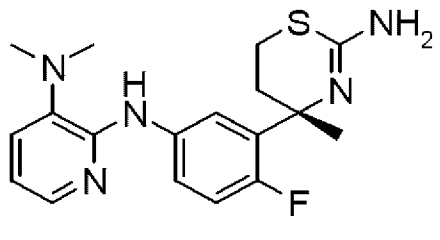
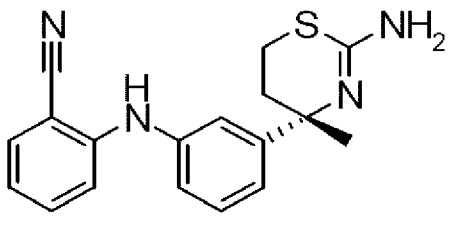
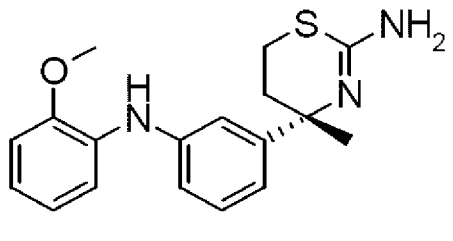
[0271] [表1-5]

化合物 番号	構造式	MS [M+1]	LC/MS RT
I-29		392	1.18
I-30		425, 427	1.35
I-31		392	0.93

[表1-6]

化合物 番号	構造式	MS [M+1]	LC/MS RT
I-32		329	0.61
I-33		324	0.90
I-34		437, 439	1.60

[表1-7]

化合物 番号	構造式	MS [M+1]	LC/MS RT
I-35		381, 383	0.97
I-36		346	0.52
I-37		360	0.72
I-38		323	1.28
I-39		328	1.39

I-32 :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (s, 3H), 1.80–1.90 (m, 1H), 2.15–2.24 (m, 1H), 2.72–2.90 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.35 (br, 2H), 6.68 (dd, J=7.9, 5.0Hz, 1H), 6.90–6.98 (m, 1

H), 7.06 (brs, 1H), 7.29 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.80–7.87 (m, 2H).

I – 3 3 :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.57 (s, 3H), 1.81–1.92 (m, 1H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.73–2.83 (m, 1H), 2.86–2.95 (m, 1H), 4.36 (br, 2H), 6.78 (dd, J=7.7, 5.0Hz, 1H), 7.04 (br, 1H), 7.07–7.11 (m, 1H), 7.30–7.40 (m, 2H), 7.63–7.67 (m, 1H), 7.77 (dd, J=7.7, 2.0 Hz, 1H), 8.37 (dd, J=5.0, 2.0Hz, 1H).

I – 3 4 :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.38 (sext, J=7.2Hz, 2H), 1.53–1.64 (m, 2H), 1.62 (d, J=1.2Hz, 3H), 1.86–1.96 (m, 1H), 2.40–2.50 (m, 1H), 2.71–2.81 (m, 1H), 2.91–3.00 (m, 1H), 3.45 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.40 (br, 2H), 6.93 (brs, 1H), 7.01 (dd, J=11.7, 8.7Hz, 1H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.77–7.83 (m, 1H), 8.03 (d, J=2.0Hz, 1H).

I – 3 5 :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62 (d, J=1.3Hz, 3H), 1.85–1.96 (m, 1H), 2.42–2.52 (m, 1H), 2.70–2.80 (m, 1H), 2.90–3.00 (m, 1H), 3.70 (br, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.92 (brs, 1H), 7.00 (dd, J=11.8, 8.9Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.2, 2.9Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.70–7.76 (m, 1H), 8.02 (d, J=2.2Hz, 1H).

I – 3 6 :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.59 (s, 3H), 1.79–1.90 (m, 1H), 2.44–2.53 (m, 1H), 2.74 (dt, J=3.5, 11.9Hz, 1H), 2.81 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.87–2.96 (m, 1H), 3.48 (br, 1H), 4.30 (br, 2H), 6.11 (brs, 1H), 6.79–7.03 (m, 4H), 7.26–7.34 (m, 1H), 7.70 (d, J=4.7Hz, 1H).

I – 3 7 :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62 (d, J=1.3Hz, 3H), 1.85–1.95 (m, 1H), 2.42–2.52 (m, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.72–2.82 (m, 1H), 2.90–2.99 (m, 1H), 4.40 (br, 2H), 6.69 (dd, J=7.6, 5.0Hz, 1H), 6.99 (dd, J=11.9, 8.7Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.2, 2.9Hz, 1H), 7.26 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.91–7.97 (m, 2H).

I – 3 8 :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.49 (1H, dd, J=7.60, 1.52Hz), 7.38–7.30 (2H, m), 7.20 (1H, d, J=8.62Hz), 7.15 (1H, t, J=1.77Hz), 7.10–7.06 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J=11.15, 4.06Hz), 6.34 (1H, s), 4.35 (1H, brs), 2.96–2.90 (1H, m), 2.79–2.72 (1H, m), 2.15–2.09 (1H, m), 1.90–1.83 (1H, m), 1.56 (3H, s).

I – 39 :

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.29 (1H, dd, J=7.35, 1.77Hz), 7.23 (1H, t, J=7.86Hz), 7.08 (1H, t, J=1.77Hz), 7.04 (1H, dd, J=8.11, 1.52Hz), 6.90–6.81 (4H, m), 6.18 (1H, s), 4.38 (2H, brs), 3.89 (3H, s), 2.91–2.85 (1H, m), 2.80–2.74 (1H, m), 2.18–2.12 (1H, m), 1.86–1.79 (1H, m), 1.56 (3H, s).

[0272] 本発明化合物の効果を以下の試験例により確認する。

[0273] (試験例 1 : BACE 1 阻害作用の測定)

96穴ハーフエリアプレート（黒色プレート；コースター社製）の各ウェルに48.5 μlの基質ペプチド（ビオチン-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu : X=ε-アミノ-n-カプロン酸、Eu=ユーロピウムクリプテート）溶液を入れ、0.5 μlの被検化合物(N, N'-ジメチルホルムアルデヒド溶液)および1 μlの組み替えヒトBACE1 (R&D systems社製)をそれぞれ添加した後30℃にて3時間反応した。基質ペプチドはビオチン-XSEVNLDAEFRHDSGC（ペプチド研究所製）にクリプテート TBPC 00H mono SMP (CIS bio international社製)を反応させることにより合成した。基質ペプチドの最終濃度は18 nmol/L、組み替えヒトBACE1の最終濃度は7.4 nmol/Lとし、反応バッファーには酢酸ナトリウム緩衝液（50 mmol/L 酢酸ナトリウムpH 5.0、0.008% Triton X-100）を用いた。反応終了後、リン酸緩衝液（150 mmol/L K₂HPO₄-KH₂PO₄ pH 7.0、0.008 % Triton X-100、0.8 mol/L KF）に溶解した8.0 μg/ml のストレプトアビジン-X L665 (CIS bio international社製)を各ウェルに50 μlずつ添加し、30℃にて1時間静置した。その後、蛍光強度（励起波長 320nm、測定波長 620nm および665nm）をワラック1420マルチラベルカウンター（Perkin Elmer life sciences社製）を用いて測定した。酵素活性は各測定波長のカウント率（10000 × カウント 665/カウント 620）から求め、酵素活性を50%阻害する

用量 (IC_{50}) を算出した。被検物質の IC_{50} 値を表 2 に示す。表中、「 μM 」は「 $\mu mol/L$ 」を表す。

[0274] [表2]

化合物番号	IC_{50} (μM)
I-11	0.100
I-14	0.083
I-18	0.052

その他、化合物 I-2~9、13、15、17、21、22、27~39 は IC_{50} が $5 \mu M$ 以下であった。

[0275] (試験例 2：細胞における β アミロイド ($A\beta$) 産生抑制作用の測定)

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

[0276] $A\beta$ 量の測定方法は、384 ウェルハーフエリアプレート (黒色プレート；コースター社製) に、均一系時間分解蛍光 (HTRF) 測定試薬 (Amyloid β 1-40 ペプチド；IBA Molecular Holding, S.A.) を $10 \mu l$ と、培養上清 $10 \mu l$ を入れて混ぜ合わせ、遮光して $4^\circ C$ 一晩静置した。その後、蛍光強度 (励起波長 $337 nm$ 、測定波長 $620 nm$ および $665 nm$) をワラック 1420 マルチラベルカウンター (Perkin Elmer life sciences 社製) を用いて測定した。 $A\beta$ 量は各測定波長のカウント率 ($10000 \times \text{カウント } 665 / \text{カウント } 620$) から求め、 $A\beta$ 産生を 50% 阻害する用量 (IC_{50}) を少なくとも異なる 6 用量から算出した。被検物

質のIC₅₀値を表3に示す。

[0277] [表3]

化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
I-6	0.016
I-11	0.009
I-18	0.011

その他、化合物I-1、I-10、I-12、I-16、I-19、I-20、I-23、I-24、I-25およびI-26はIC₅₀が3 μ M以下を示した。

[0278] (試験例3：ラット脳内 β アミロイド減少作用)

被験化合物を0.5%メチルセルロースに懸濁させ、最終濃度2 mg/mLとなるように調製し、雄性Crj：SDラット（7～9週齢）に対し、10 mg/kgとなるように経口投与する。基剤対照群は0.5%メチルセルロースのみを投与し、各群3～8匹で投与試験を実施する。投与3時間後に脳を摘出し、大脳半球を単離し、重量を測定した後、速やかに液体窒素中にて凍結させ、抽出日まで-80℃にて保存する。凍結した大脳半球を氷冷下テフロン（登録商標）製ホモゲナイザーに移し、重量の5倍容量の抽出バッファー（1%CHAPS（[3-[(3-クロルアミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート]）、20 mmol/L Tris-HCl（pH 8.0）、150 mmol/L NaCl、Complete（Roche社製）プロテアーゼ阻害剤含有）を加え、上下動を繰り返し2分間ホモゲナイズし可溶化する。懸濁液を遠心用のチューブに移し、3時間以上氷上にて放置し、その後、100,000 x g、4℃、20分遠心する。遠心後、上清を β アミロイド40測定用のELISAプレート（和光純薬工業製：製品番号294-62501）に移す。ELISA測定は添付の説明書に従い行う。減少作用は各試験の基剤対照群の脳内 β アミロイド40に対する

割合として算出する。

[0279] (試験例 4 : CYP3A4 蛍光MBI 試験)

CYP3A4 蛍光MBI 試験は、代謝反応による化合物のCYP3A4 阻害の増強を調べる試験であり、酵素に大腸菌発現CYP3A4 を用いて、7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン (7-BFC) がCYP3A4 酵素により脱ベンジル化し、蛍光を発する代謝物7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン (HFC) を生成する反応を指標として行った。

[0280] 反応条件は以下のとおり：基質、 $5.6 \mu\text{mol/L}$ 7-BFC；プレ反応時間、0 または 30 分；反応時間、15 分；反応温度、 25°C (室温)；CYP3A4 含量 (大腸菌発現酵素)、プレ反応時 62.5 pmol/mL 、反応時 6.25 pmol/mL (10 倍希釈時)；被検薬物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、 $20 \mu\text{mol/L}$ (6 点)。

[0281] 96 穴プレートにプレ反応液としてK-Pi 緩衝液 (pH 7.4) 中に酵素、被検薬物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96 穴プレートに基質とK-Pi 緩衝液で1/10 希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し (プレ反応無)、所定の時間反応後、アセトニトリル/ 0.5 mol/L Tris (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4/1 を加えることによって反応を停止した。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し (プレ反応有)、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi 緩衝液で1/10 希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル/ 0.5 mol/L Tris (トリスヒドロキシアミノメタン) = 4/1 を加えることによって反応を停止した。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定した ($E_x = 420 \text{ nm}$ 、 $E_m = 535 \text{ nm}$)。

[0282] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール (100%) とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性 (%) を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆

推定により IC_{50} を算出した。 IC_{50} 値の差が $5 \mu M$ 以上の場合を (+) とし、 $3 \mu M$ 以下の場合を (-) とした。

(結果)

化合物 I - 3 : (-)。

[0283] (試験例 5 : CYP 阻害試験)

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

[0284] 反応条件は以下のとおり：基質、 $0.5 \mu mol/L$ エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、 $100 \mu mol/L$ トルブタミド(CYP2C9)、 $50 \mu mol/L$ S-メフェニトイン(CYP2C19)、 $5 \mu mol/L$ デキストロメトルファン(CYP2D6)、 $1 \mu mol/L$ テルフェナジン(CYP3A4)；反応時間、15分；反応温度、 $37^{\circ}C$ ；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム $0.2mg$ タンパク質/mL；被検薬物濃度、1、5、10、 $20 \mu mol/L$ (4点)。

[0285] 96穴プレートに反応溶液として、 $50mmol/L$ Hepes緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始し、 $37^{\circ}C$ 、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液を添加することで反応を停止した。 $3000rpm$ 、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン(CYP1A2代謝物)を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体 (CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4' 水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロルファン(CYP2D6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

[0286] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50}

。を算出した。

(結果)

化合物 I - 10 : 5 種 $> 21 \mu\text{M}$ 。

[0287] (試験例 6 : F A T 試験)

凍結保存しているネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株) 20 μL を10 mL液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No. 2) に接種し37°Cにて10 時間、振盪前培養する。TA98株は9mLの菌液を遠心 (2000 $\times g$ 、10 分間) して培養液を除去し、9mLのMicro F緩衝液 (K_2HPO_4 : 3.5 g/L、 KH_2PO_4 : 1 g/L、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物 : 0.25 g/L、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0.1g/L) に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地 (ビオチン : 8 $\mu\text{g/mL}$ 、ヒスチジン : 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、グルコース : 8 mg/mLを含むMicroF緩衝液) に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製する。被験物質DMSO溶液 (最高用量50mg/mLから2倍公比で8段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 $\mu\text{g/mL}$ の4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25 $\mu\text{g/mL}$ の2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド DMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40 $\mu\text{g/mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20 $\mu\text{g/mL}$ の2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μL と試験菌液588 μL (代謝活性化条件では試験菌液498 μL とS9 mix 90 μL の混合液) を混和し、37°Cにて90分間、振盪培養する。被験物質を暴露した菌液460 μL を、Indicator培地 (ビオチン : 8 $\mu\text{g/mL}$ 、ヒスチジン : 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、グルコース : 8 mg/mL、ブロモクレゾールパープル : 37.5 $\mu\text{g/mL}$ を含むMicroF緩衝液) 2300 μL に混和し50 μL ずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37°Cにて 3日間、静置培養する。アミノ酸 (ヒスチジン) 合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。変異原性が陰性のものを (−)、陽性のものを (+) として

示す。

[0288] (試験例 7 : 溶解性試験)

被験化合物の 10 mM DMSO 溶液の 2 倍希釈系列 (12 points) を媒体 (JP-I, JP-II) に添加 (2%) し、4 時間後の濁度 (晶析情報) から、溶解性を 3 段階評価 (High ; $> 40 \mu\text{M}$, Medium ; $3 \sim 40 \mu\text{M}$, Low ; $< 3 \mu\text{M}$) した。

(結果)

化合物 I-9 : High。

[0289] (試験例 8 : 代謝安定性試験)

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

[0290] ヒト肝ミクロソーム 0.5 mg タンパク質/mL を含む 0.2 mL の緩衝液 (50 mmol/L tris-HCl pH7.4、150 mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム) 中で、1 mmol/L NADPH 存在下で 37°C、0 分あるいは 30 分間反応させた (酸化反応)。反応後、メタノール/アセトニトリル=1/1 (v/v) 溶液の 100 μL に反応液 50 μL を添加、混合し、3000 rpm で 15 分間遠心する。その遠心上清中の試験化合物を LC/MS/MS にて定量し、反応後の試験化合物の残存量を 0 分反応時の化合物量を 100% として計算した。

(結果)

化合物 I-33 : 95%。

[0291] (試験例 9 : hERG 試験)

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

[0292] 全自動パッチクランプシステム (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を -80 mV の膜電位に保持した後、+40 mV の脱分極刺激を 2 秒間、さらに -50 mV の再分極刺激を 2 秒間

与えた際に誘発される I_{Kr} を記録した。発生する電流が安定した後、被検物質を目的の濃度で溶解させた細胞外液(NaCl :135 mmol/L、 KCl :5.4 mmol/L、 NaH_2PO_4 :0.3 mmol/L、 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:1.8 mmol/L、 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$:1 mmol/L、グルコース:10 mmol/L、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸):10 mmol/L、 $\text{pH}=7.4$)を室温条件下で、10分間細胞に適用した。得られた I_{Kr} から、解析ソフト(DataXpress ver.1、Molecular Devices Corporation)を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、被検物質適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群(0.1% ジメチルスルホキシド溶液)と比較して、被検物質の I_{Kr} への影響を評価した。

(結果)

化合物 I-1 : 3.2%。

[0293] (試験例 10 : 粉末溶解度試験)

適当な容器に検体を適量入れ、JP-1液(塩化ナトリウム2.0g、塩酸7.0mLに水を加えて1000mLとした)、JP-2液($\text{pH}6.8$ のリン酸塩緩衝液500mLに水500mLを加えた)、20mmol/L TCA(タウロコール酸ナトリウム)/JP-2液(TCA 1.08gに水を加え100mLとした)を200 μL ずつ添加する。試験液添加後に溶解する場合には、適宜原末を追加する。密閉し37°Cで1時間振とうする。濾過し、各濾液100 μL にメタノール100 μL を添加して2倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法によりHPLCを用いて定量を行う。

[0294] (試験例 11 : BA試験)

経口吸収性の検討実験材料と方法

- (1) 使用動物 : マウスまたはラットを使用する。
- (2) 飼育条件 : マウスまたはラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。
- (3) 投与量、群分けの設定 : 経口投与、静脈内投与を所定の投与量により

投与する。以下のように群を設定する（化合物ごとで投与量は変更有）。

経口投与 1～30mg/kg（n＝2～3）

静脈内投与 0.5～10mg/kg（n＝2～3）

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

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

（６）評価項目：経時的に採血し、血漿中薬物濃度をLC/MS/MSを用いて測定する。

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

[0295] （試験例１２：脳移行性試験）

ラットに0.5mg/mL/kgの用量で静脈内投与し、30分後にイソフルラン麻酔下で下大動脈より全採血により放血死させる。その後、脳を摘出し、蒸留水で20-25%のホモジネートを調製した。一方、得られた血液は遠心処理後、血漿にする。その後、脳サンプルにはコントロール血漿を、血漿サンプルにはコントロール脳を１：１で添加し、それぞれのサンプルをLC/MS/MSを用いて測定した。得られた測定時のエリア比（脳/血漿）を脳Kp値とした。

（結果）

化合物 I－11：2.2。

[0296] 製剤例１

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

[0297]	成分	式（I）で示される化合物	10 mg
	乳糖		700 mg
	コーンスターチ		274 mg
	HPC-L		16 mg

1 0 0 0 mg

式（I）で示される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にHPC-L（低粘度ヒドロキシプロピルセルロース）水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5～1mm）、乾燥工程する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で櫛過し顆粒剤を得る。

[0298] 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

[0299]	成分	式（I）で示される化合物	1 5 mg
		乳糖	9 0 mg
		コーンスターチ	4 2 mg
		H P C - L	3 mg
			1 5 0 mg

式（I）で示される化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[0300] 製剤例 3

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

[0301]	成分	式（I）で示される化合物	1 0 mg
		乳糖	9 0 mg
		微結晶セルロース	3 0 mg
		CMC-Na	1 5 mg
		ステアリン酸マグネシウム	5 mg
			1 5 0 mg

式（I）で示される化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na（カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩）を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混

合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

[0302] 製剤例 4

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とする。

[0303]	成分	式 (I) で示される化合物	3 mg
		非イオン界面活性剤	15 mg
		注射用精製水	1 ml

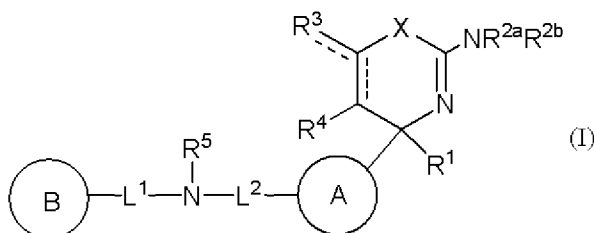
産業上の利用可能性

- [0304] 本発明化合物は、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療剤として有用な医薬となり得る。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]



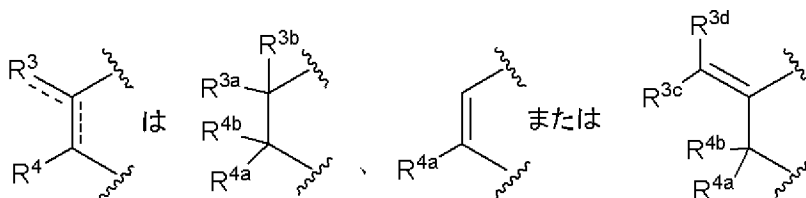
(式中、 R^1 は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、

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

XはSまたはOであり、

XがSのとき、

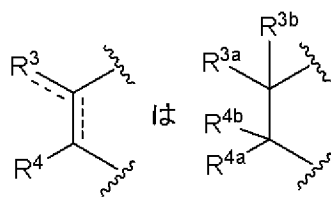
[化2]



であり、

XがOのとき、

[化3]



であり、

 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} および R^{4b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換

の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{4a} および R^{4b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{3c} および R^{3d} は各々独立して水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニルであるか、または R^{3c} および R^{3d} が、それらが結合す

る炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成し、

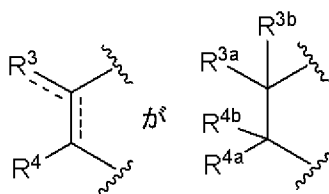
R⁵は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

L¹およびL²は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）、置換もしくは非置換のアルケニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィ

ニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）または置換もしくは非置換のアルキニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）であり、
環Aは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

1) L^1 および L^2 が単結合であり、

[化4]

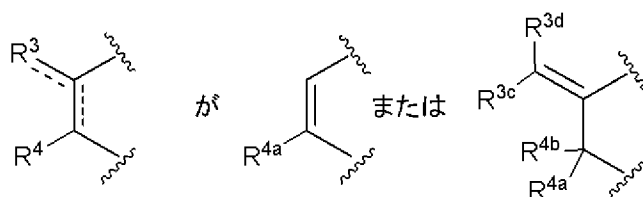


であるとき、

環Bは置換もしくは非置換の炭素環、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換の5員複素環であり、

2) L^1 および L^2 が単結合であり、

[化5]



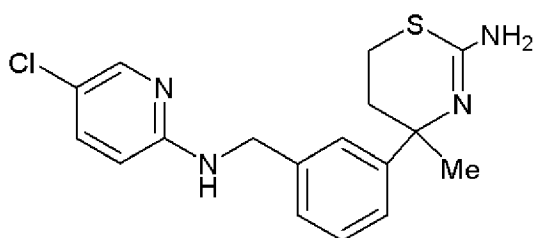
であるとき、

環Bは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

3) L^1 および L^2 の少なくとも一方が置換もしくは非置換のアルキレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）、置換もしくは非置換のアルケニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ア

ルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）または置換もしくは非置換のアルキニレン（ただし置換基はハロゲン、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスルホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される1以上の基で置換されていてもよい）からなる群から選択される1以上の基）であるとき、環Bは置換された含窒素芳香族単環である。ただし、以下の化合物を除く。

[化6]



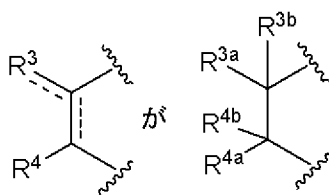
)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2] L^1 および L^2 が単結合である、請求項 1 記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項3] 環 A が置換もしくは非置換のベンゼンであり、環 B が置換もしくは非置換のピリジンまたは置換もしくは非置換のピリミジンである、請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項4] [化7]

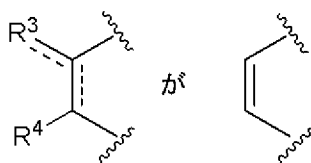


である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項5] R^{3a} が水素、置換もしくは非置換のアルキル、シアノ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基であり、 R^{3b} 、 R^{4a} および R^{4b} が水素である、請求項 4 記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項6] X が S である、請求項 4 または 5 記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項7] [化8]



である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

- [請求項8] R^1 が炭素数1～3の非置換アルキルである、請求項1～7のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項9] R^{2a} および R^{2b} が共に水素である、請求項1～8のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項10] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、医薬組成物。
- [請求項11] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、BACE1阻害活性を有する医薬組成物。
- [請求項12] アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療のための医薬である請求項10または11記載の医薬組成物。
- [請求項13] アルツハイマー症の治療のための医薬である請求項10または11記載の医薬組成物。
- [請求項14] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、BACE1活性を阻害する方法。
- [請求項15] BACE1活性を阻害するために使用する請求項1～9のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
- [請求項16] 請求項1～9のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療方法。
- [請求項17] アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される

疾患の治療のために使用する請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項18] 請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療方法。

[請求項19] アルツハイマー症の治療のために使用する、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/006680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D413/12(2006.01)i, A61K31/5355(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i,
A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/12, A61K31/5355, A61K31/541, A61P25/28, A61P43/00, C07D417/12

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

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

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/133273 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 November 2008 (06.11.2008), claims; compounds 78, 281, 443, 687, 875, 974, 978, 1088, 1116 & US 2010/0160290 A1 & EP 2151435 A1	1-13, 15, 17, 19
A	WO 2007/049532 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 03 May 2007 (03.05.2007), claims; compounds 238, 281, 673, 875, 1088, 1116 & US 2009/0082560 A1 & EP 1942105 A1 & KR 10-2008-0059330 A & CN 101346357 A	1-13, 15, 17, 19

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 February, 2011 (07.02.11)

Date of mailing of the international search report
15 February, 2011 (15.02.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/006680

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/133274 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 November 2008 (06.11.2008), claims; compound 668 & US 2010/0075957 A1 & EP 2147914 A1 & CN 101687827 A & KR 10-2010-0017255 A	1-13, 15, 17, 19
A	WO 2009/091016 A1 (Eisai R & D Management Co., Ltd.), 23 July 2009 (23.07.2009), claims; example 131 & US 2009/0209755 A1 & EP 2233474 A1 & KR 10-2010-0103702 A	1-13, 15, 17, 19
P, A	WO 2009/151098 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 17 December 2009 (17.12.2009), claims; compounds 200, 201 (Family: none)	1-13, 15, 17, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/006680

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 14, 16, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14, 16 and 18 involve "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D413/12(2006.01)i, A61K31/5355(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D413/12, A61K31/5355, A61K31/541, A61P25/28, A61P43/00, C07D417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

CA/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/133273 A1 (塩野義製薬株式会社) 2008.11.06, 請求の範囲, 化合物 78, 281, 443, 687, 875, 974, 978, 1088, 1116 等 & US 2010/0160290 A1 & EP 2151435 A1	1-13, 15, 17, 19
A	WO 2007/049532 A1 (塩野義製薬株式会社) 2007.05.03, 請求の範囲, 化合物 238, 281, 673, 875, 1088, 1116 等 & US 2009/0082560 A1 & EP 1942105 A1 & KR 10-2008-0059330 A & CN 101346357 A	1-13, 15, 17, 19

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

0 7 . 0 2 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

1 5 . 0 2 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

深谷 良範

4 P

3 8 5 2

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

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/133274 A1 (塩野義製薬株式会社) 2008. 11. 06, 請求の範囲, 化合物 668 等 & US 2010/0075957 A1 & EP 2147914 A1 & CN 101687827 A & KR 10-2010-0017255 A	1-13, 15, 17, 19
A	WO 2009/091016 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメ ント株式会社) 2009. 07. 23, 請求の範囲, 実施例 131 等 & US 2009/0209755 A1 & EP 2233474 A1 & KR 10-2010-0103702 A	1-13, 15, 17, 19
P, A	WO 2009/151098 A1 (塩野義製薬株式会社) 2009. 12. 17, 請求の範囲, 化合物 200, 201 (ファミリーなし)	1-13, 15, 17, 19

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

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

1. ☒ 請求項 14, 16, 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 14, 16, 18 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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