

(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  
2010年4月29日(29.04.2010)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2010/047372 A1

- (51) 国際特許分類:  
C07D 401/12 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/068200
- (22) 国際出願日: 2009年10月22日(22.10.2009)
- (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 2008-272305 2008年10月22日(22.10.2008) 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): 米澤秀爾(YONEZAWA Shuji) [JP/JP]; 〒0010021 北海道札幌市北区北21条西1丁目 シオノギ創薬イノベーションセンター内 Hokkaido (JP). 田村友亮(TAMURA Yuusuke) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製

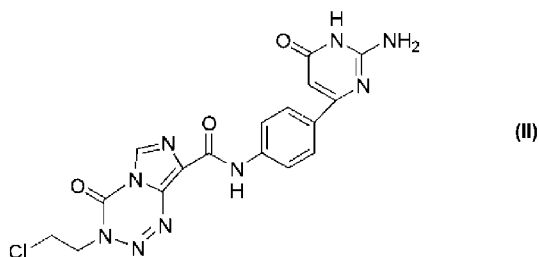
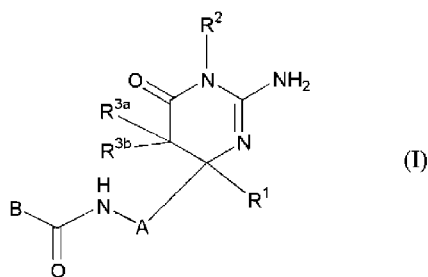
薬株式会社内 Osaka (JP). 郡山雄二(KOORIYA-MA Yuuji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 阪口岳(SAKAGUCHI Gaku) [JP/JP]; 〒5203423 滋賀県甲賀市甲賀町五反田1405番地 塩野義製薬株式会社内 Shiga (JP).

- (74) 代理人: 特許業務法人 安富国際特許事務所 (YASUTOMI & Associates); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原3丁目5番36号 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, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

[続葉有]

(54) Title: 2-AMINOPYRIDIN-4-ONE AND 2-AMINOPYRIDINE DERIVATIVE BOTH HAVING BACE1-INHIBITING ACTIVITY

(54) 発明の名称: BACE1阻害活性を有する2-アミノピリミジン-4-オンおよび2-アミノピリジン誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound which has an inhibitory activity on the production of amyloid- $\beta$  and is therefore useful as a therapeutic agent for diseases induced by the production, secretion and/or deposition of amyloid- $\beta$  protein. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I) [wherein A represents a carbocyclic diyl which may have a substituent, or a heterocyclic diyl which may have a substituent; B represents a carbocyclic group which may have a substituent, or a heterocyclic group which may have a substituent; R<sup>1</sup> represents a lower alkyl which may have a substituent, or the like; R<sup>2</sup> represents a hydrogen, or the like; and R<sup>3a</sup> and R<sup>3b</sup> independently represent a hydrogen, or the like, provided that a compound represented by formula (2) is excluded], a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a solvate of the compound or the pharmaceutically acceptable salt.

(57) 要約: アミロイド $\beta$ 産生抑制作用を有し、アミロイド $\beta$ 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を提供する。式(I): (式中、Aは置換基を有していてもよい複素環ジイルまたは置換基を有していてもよい複素環式基であり、Bは置換基を有していてもよい複素環式基であり、R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい低級アルキル等であり、R<sup>2</sup>は水

素等であり、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は各々独立して水素等である。ただし、以下の化合物を除く。)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。

WO 2010/047372 A1

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ 添付公開書類:  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))  
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,  
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

## 明 細 書

発明の名称：

**BACE 1 阻害活性を有する 2-アミノピリミジン-4-オンおよび 2-アミノピリジン誘導体**

### 技術分野

[0001] 本発明は、アミロイド $\beta$ 産生抑制作用を有し、アミロイド $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ タンパク質の分解促進剤、アミロイド $\beta$ ワクチンなどが研究されている。

セクレターゼはアミロイド $\beta$ 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 $\beta$ タンパク質を生成させる酵素である。アミロイド $\beta$ タンパク質のN末端の生成をつかさどる酵素はBACE 1（beta-site APP-cleaving enzyme 1、 $\beta$ セクレターゼ）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 $\beta$ 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。

非特許文献 1 には本発明化合物と構造が類似した 2-アミノピリミジン-4-オン誘導体が記載されているが、抗腫瘍剤として有用である旨しか記載されていない。

また、BACE 1 阻害剤として特許文献 1～7、非特許文献 2 等の 2-アミノピリミジン-4-オン誘導体や特許文献 8、非特許文献 3 等の 2-アミノピリジン誘導体、特許文献 9 のアミノジヒドロチアジン誘導体が知られて

いるが、いずれも本発明化合物とは異なる構造を有するものである。

## 先行技術文献

### 特許文献

- [0003] 特許文献1：国際公開第2006/041404号パンフレット  
特許文献2：国際公開第2006/041405号パンフレット  
特許文献3：国際公開第2005/058311号パンフレット  
特許文献4：国際公開第2006/065277号パンフレット  
特許文献5：国際公開第2007/058580号パンフレット  
特許文献6：国際公開第2007/146225号パンフレット  
特許文献7：国際公開第2007/114771号パンフレット  
特許文献8：国際公開第2006/065204号パンフレット  
特許文献9：国際公開第2007/049532号パンフレット

### 非特許文献

- [0004] 非特許文献1：ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、38巻、1493頁～1504頁 (1995年)  
非特許文献2：ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、50巻、5912頁～5925頁 (2007年)  
非特許文献3：ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、50巻、1124頁～1132頁 (2007年)

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

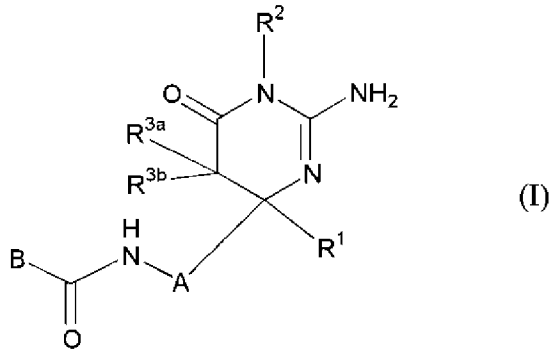
- [0005] アミロイド $\beta$ 産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイド $\beta$ タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療剤として有用な化合物を提供する。

## 課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、

1) 式 (I) :

[0007] [化1]



(式中、Aは置換基を有していてもよい炭素環ジイルまたは置換基を有していてもよい複素環ジイルであり、

Bは置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニルまたは置換基を有していてもよい低級アルキニルであり、

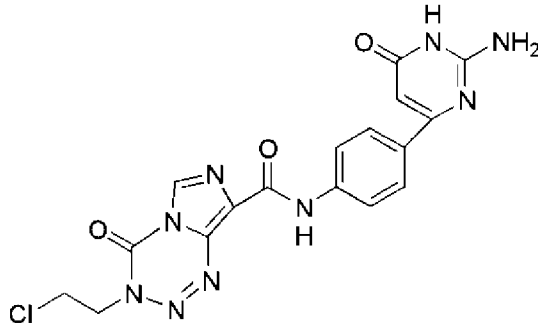
R<sup>2</sup>は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいアシルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルであり、

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリーールアルキル、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ、置換基を有していてもよいヘテロアリーールアルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよ

いカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基もしくは置換基を有していてもよい複素環式基であるか、または $R^{3a}$ もしくは $R^{3b}$ が、 $R^1$ と一緒になって結合を形成する。

ただし、以下の化合物を除く

[0008] [化2]



。)

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] 2) Aが置換基を有していてもよいベンゼンジイル、置換基を有していてもよいピリジンジイル、置換基を有していてもよいピラジンジイルまたは置換基を有していてもよいベンゾフランジイルである、上記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、

[0010] 3) Bが置換基を有していてもよい複素環式基である、上記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、  
4) Bにおける複素環式基の置換基が、置換基を有している低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシである、上記3)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、

5)  $R^{3a}$ および $R^{3b}$ がともに水素である、上記1)～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、

6)  $R^1$ および $R^{3a}$ と一緒になって結合を形成し、 $R^{3b}$ が水素である、上記1)～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、

7) R<sup>1</sup>が炭素数1~3のアルキルである、上記1)~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、

8) R<sup>2</sup>が置換基を有していてもよい低級アルキルである、上記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、

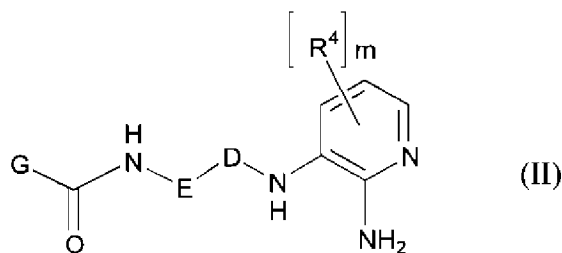
9) 上記1)~8)のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、医薬組成物、

10) BACE1阻害活性を有する上記9)に記載の医薬組成物を提供する。

[0011] また、

11) 式(II) :

[0012] [化3]



(式中、Eは置換基を有していてもよい炭素環ジイルまたは置換基を有していてもよい複素環ジイルであり、

Gは置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

Dは低級アルキレン、低級アルケニレンまたは低級アルキニレンであり、

R<sup>4</sup>は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ、置換基を有していても

よいヘテロアリーールアルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

mが0～3の整数である。)

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、

12) Eが置換基を有していてもよいベンゼンジイル、置換基を有していてもよいピリジンジイル、置換基を有していてもよいピラジンジイルまたは置換基を有していてもよいベンゾフランジイルである、上記11)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、

13) Gが置換基を有していてもよい複素環式基である、上記11)または12)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、

14) Gにおける複素環式基の置換基が、置換基を有している低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシである、上記13)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、

15) Dが低級アルキレンである、上記11)～14)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、

16) R<sup>4</sup>が各々独立して水素、ハロゲン、または低級アルキルである、上記11)～15)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、

17) 上記11)～16)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、

18) BACE1阻害活性を有する上記17)に記載の医薬組成物

を提供する。

[0013] また、

- 19) アミロイド $\beta$ 産生抑制剤である、上記10)記載の医薬組成物、
- 20) アミロイド $\beta$ 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である、上記10)記載の医薬組成物、
- 21) アルツハイマー症治療剤である、上記10)記載の医薬組成物、
- 22) 上記1)記載の式(I)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投与することを特徴とする、アミロイド $\beta$ 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、
- 23) アミロイド $\beta$ 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、上記1)記載の式(I)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の使用、
- 24) アミロイド $\beta$ 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に使用するための、上記1)記載の式(I)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、
- 25) 上記1)記載の式(I)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投与することを特徴とする、BACE1に起因する疾患の治療方法、
- 26) BACE1に起因する疾患の治療のための医薬を製造するための、上記1)記載の式(I)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の使用、
- 27) BACE1に起因する疾患の治療に使用するための、上記1)記載の式(I)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、
- 28) 上記1)記載の式(I)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、
- 29) アルツハイマー症の治療のための医薬を製造するための、上記1)記

載の式 (I) 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の使用、

30) アルツハイマー症の治療に使用するための、上記1) 記載の式 (I) 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。

[0014] また、

31) アミロイド $\beta$  産生抑制剤である、上記18) 記載の医薬組成物、

32) アミロイド $\beta$  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である、上記18) 記載の医薬組成物、

33) アルツハイマー症治療剤である、上記18) 記載の医薬組成物、

34) 上記11) 記載の式 (II) 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投与することを特徴とする、アミロイド $\beta$  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、

35) アミロイド $\beta$  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、上記11) 記載の式 (II) 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の使用、

36) アミロイド $\beta$  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に使用するための、上記11) 記載の式 (II) 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、

37) 上記11) 記載の式 (II) 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投与することを特徴とする、BACE1に起因する疾患の治療方法、

38) BACE1に起因する疾患の治療のための医薬を製造するための、上記11) 記載の式 (II) 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の使用、

39) BACE1に起因する疾患の治療に使用するための、上記11) 記載の式 (II) 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、

40) 上記11)記載の式(I I)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、

41) アルツハイマー症の治療のための医薬を製造するための、上記11)記載の式(I I)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の使用、

42) アルツハイマー症の治療に使用するための、上記11)記載の式(I I)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。

### 発明の効果

[0015] 本発明に係る化合物は、アミロイド $\beta$ 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

[0016] 本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

「ハロゲノ低級アルキル」および「ハロゲノ低級アルコキシカルボニル」のハロゲン部分は上記「ハロゲン」と同様である。

「低級アルキル」とは、炭素数1~15、好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数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。

「低級アルコキシ」、「ハロゲノ低級アルキル」、「ヒドロキシ低級アルコキシ」、「低級アルコキシカルボニル」、「ハロゲノ低級アルコキシカル

ポニル」、「低級アルキルアミノ」、「ヒドロキシイミノ低級アルキル」、「低級アルコキシイミノ低級アルキル」、「アミノ低級アルキル」、「低級アルコキシ低級アルコキシ」、「低級アルコキシ低級アルケニルオキシ」、「低級アルコキシ低級アルキニルオキシ」、「低級アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル」、「低級アルコキシイミノ」、「低級アルキルチオ」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルキルスルファモイル」、「低級アルキルスルフィニル」、「炭素環低級アルキル」、「炭素環低級アルコキシ」、「炭素環低級アルコキシカルボニル」、「炭素環低級アルキルアミノ」、「炭素環低級アルキルカルバモイル」、「シクロアルキル低級アルキル」、「シクロアルキル低級アルコキシ」、「シクロアルキル低級アルキルアミノ」、「シクロアルキル低級アルコキシカルボニル」、「シクロアルキル低級アルキルカルバモイル」、「アリール低級アルキル」、「アリール低級アルコキシ」、「アリール低級アルキルアミノ」、「アリール低級アルコキシカルボニル」、「アリール低級アルキルカルバモイル」、「複素環低級アルキル」、「複素環低級アルコキシ」、「複素環低級アルキルアミノ」、「複素環低級アルコキシカルボニル」および「複素環低級アルキルカルバモイル」の低級アルキル部分も上記「低級アルキル」と同様である。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」は置換基群 $\alpha$ から選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0017] ここで置換基群 $\alpha$ とは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、低級アルコキシイミノ、低級アルキルチオ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルキルスルフィニル、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基からなる群である。

「置換基を有していてもよい低級アルコキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル」および「置換基を有していてもよい低級アルキルチオ」の置換基としては上記置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基が挙げられる。

「置換基を有している低級アルコキシ」の置換基も上記置換基と同様である。

「低級アルキリデン」とは、上記「低級アルキル」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。

[0018] 「低級アルケニル」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、好ましくは炭素数 2 ~ 10、より好ましくは炭素数 2 ~ 6、さらに好ましくは炭素数 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。

「低級アルキニル」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、好ましくは炭素数 2 ~ 8、さらに好ましくは炭素数 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。

「置換基を有していてもよい低級アルケニル」、「置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシ」、「置換基を有していてもよい低級アルキニル」および「置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシ」の置換基としては上記置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基が挙げられる。

「低級アルコキシ低級アルケニルオキシ」、「低級アルケニルオキシ」、

「低級アルケニルチオ」、「低級アルケニルアミノ」の低級アルケニル部分は上記「低級アルケニル」と同様である。

「低級アルキニルオキシ」、「低級アルコキシ低級アルキニルオキシ」、「低級アルキニルチオ」、「低級アルキニルアミノ」の低級アルキニル部分は上記「低級アルキニル」と同様である。

[0019] 「置換基を有していてもよいアミノ」および「置換基を有していてもよいカルバモイル」の置換基としては、低級アルキル、アシル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級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。

「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。

「アシルアミノ」および「アシルオキシ」のアシル部分も上記と同様である。

「置換基を有していてもよいアシル」の置換基としては、置換基群 $\alpha$ 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、低級アルキル、置換基群 $\alpha$ 、および置換基群 $\alpha$ から選択される1以上の基により置換された低級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。

[0020] 「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリーールおよび非芳香族縮合炭素環式基等包含する。

「シクロアルキル」とは炭素数3～10、好ましくは炭素数3～8、より好ましくは炭素数4～8の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオク

チル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

「シクロアルキル低級アルキル」、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルオキシカルボニル」、「シクロアルキル低級アルコキシ」、「シクロアルキルチオ」、「シクロアルキルアミノ」、「シクロアルキル低級アルキルアミノ」、「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」、「シクロアルキル低級アルキルカルバモイル」および「シクロアルキル低級アルコキシカルボニル」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。

「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。

「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、特にフェニルが好ましい。

「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。

「炭素環ジイル」、「炭素環オキシ」、「炭素環低級アルキル」、「炭素環低級アルコキシ」、「炭素環低級アルコキシカルボニル」、「炭素環チオ」、「炭素環アミノ」、「炭素環低級アルキルアミノ」、「炭素環カルボニル」、「炭素環スルファモイル」、「炭素環スルホニル」、「炭素環カルバモイル」、「炭素環低級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」の炭素環と同様である。

「アラルキル」、「アラルキルオキシ」、「アリール低級アルキル」、「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリール低級アルコキシカルボニル」、「アリールチオ」、「アリールアミノ」、「アリール低級アルコキシ」、「アリール低級アルキルアミノ」、「アリールスルホニル

」、「アリアルスルファモイル」、「アリアルカルバモイル」および「アリアル低級アルキルカルバモイル」のアリアル部分も上記「アリアル」と同様である。

「置換基を有していてもよいアラルキル」および「置換基を有していてもよいアラルキルオキシ」の置換基としては、置換基群 $\alpha$ から選択される1以上の基が挙げられる。

[0021] 「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員のヘテロアリアル；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、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンズチエニル、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、イミダゾピラジル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピロロピリミジニル、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、キナゾリニル、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、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；およびカルバゾリル、アクリジニル、キサントニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル、テトラヒドロカルバゾリル等の3環の縮合複素環式基等を包含する。好ましくは5～6員のヘテロアリアルまたは非芳香族複素環式基である。

「複素環ジイル」、「複素環低級アルキル」、「複素環オキシ」、「複素環チオ」、「複素環カルボニル」、「複素環低級アルコキシ」、「複素環アミノ」、「複素環スルファモイル」、「複素環スルホニル」、「複素環カルバモイル」、「複素環オキシカルボニル」、「複素環低級アルキルアミノ」、「複素環低級アルコキシカルボニル」および「複素環低級アルキルカルバモイル」の複素環部分も上記「複素環式基」の複素環と同様である。

上記「複素環式基」および「複素環ジイル」の結合手はいずれの環に位置していてもよい。

[0022] A、B、EおよびGにおける「置換基を有してもよい炭素環ジイル」、「置換基を有してもよいベンゼンジイル」、「置換基を有してもよい複素環ジイル」、「置換基を有してもよいピリジンジイル」、「置換基を有してもよいピラジンジイル」、「置換基を有してもよいベンゾフランジイル」、「置換基を有してもよい炭素環式基」および「置

換基を有していてもよい複素環式基」の置換基としては、  
置換基群  $\alpha$  から選択される置換基、  
置換基群  $\alpha$ 、ヒドロキシイミノおよび低級アルコキシイミノから選択される  
1以上の基で置換されていてもよい低級アルキル（ここで、好ましい置換基  
としては、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボ  
ニル等）、  
置換基群  $\alpha$  から選択される1以上の基で置換されたアミノ低級アルキル（こ  
こで、好ましい置換基としては、アシル、低級アルキルおよび／または低級  
アルコキシ等）、  
ヒドロキシイミノ低級アルキル、低級アルコキシイミノ低級アルキル、  
置換基群  $\alpha$  から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルケニ  
ル（ここで、好ましい置換基としては、低級アルコキシカルボニル、ハロゲ  
ンおよび／またはハロゲノ低級アルコキシカルボニル等）、  
置換基群  $\alpha$  から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキニ  
ル（ここで、好ましい置換基としては、低級アルコキシカルボニル等）、  
置換基群  $\alpha$  から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルコキ  
シ（ここで、好ましい置換基としては、ハロゲン、カルバモイル、オキセタ  
ン、低級アルキルカルバモイル、ヒドロキシ低級アルキルカルバモイル等）  
、  
置換基群  $\alpha$  から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルコキ  
シ低級アルコキシ、  
置換基群  $\alpha$  から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルケニ  
ルオキシ（ここで、好ましい置換基としては、ハロゲン、ヒドロキシ、アミ  
ノ、低級アルキルアミノ等）、  
置換基群  $\alpha$  から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルコキ  
シ低級アルケニルオキシ、  
置換基群  $\alpha$  から選択される1以上の基で置換されていてもよい低級アルキニ  
ルオキシ（ここで、好ましい置換基として、ハロゲン、ヒドロキシ等）、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルコキシ低級アルキニルオキシ、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルキルチオ、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルケニルチオ、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルキニルチオ、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換された低級アルキルアミノ、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換された低級アルケニルアミノ、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換された低級アルキニルアミノ、

置換基群  $\alpha$  および低級アルキリデンから選択される 1 以上の基で置換されていてもよいアミノオキシ、

置換基群  $\alpha$  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  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルフィニル、

スルファモイル、

置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルファモイル、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環式基（好ましくは、シクロアルキル、アリール等）、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環式基、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環低級アルキル（好

ましくは、シクロアルキル低級アルキル、アリーール低級アルキル等)、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環低級アルキル、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環オキシ (好ましくは、  
シクロアルキルオキシ、アリーールオキシ等)

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環オキシ、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環低級アルコキシ (好ましくは、  
シクロアルキル低級アルコキシ、アリーール低級アルコキシ等)

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環低級アルコキシ、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環低級アルコキシカル  
ボニル (好ましくは、シクロアルキル低級アルコキシカルボニル、アリー  
ール低級アルコキシカルボニル等)、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環低級アルコキシカル  
ボニル、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環チオ (好ましくは、  
シクロアルキルチオ、アリーールチオ等)、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環チオ、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環アミノ (好ましくは

は、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ等)、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環アミノ、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環低級アルキルアミノ (好ましくは、シクロアルキル低級アルキルアミノ、アリール低級アルキルアミノ等)、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環低級アルキルアミノ、  
置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい低級アルキルスルファモイル、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環スルファモイル (好ましくは、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  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環スルファモイル、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環スルホニル (好ましくは、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  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環スルホニル、  
置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環カルバモイル (好ましくは、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  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環カルバモイル、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環低級アルキルカルバモイル（好ましくは、シクロアルキル低級アルキルカルバモイル、アリール低級アルキルカルバモイル）、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環低級アルキルカルバモイル、

置換基群  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい炭素環オキシカルボニル（好ましくは、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  $\alpha$ 、アジド、低級アルキルおよびハロゲン低級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ていてもよい複素環オキシカルボニル、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキレンジオキシ、およびオキソ、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。

[0023] A、B、E および G 以外において「置換基を有していてもよい炭素環式基」および「置換基を有していてもよい複素環式基」の置換基としては、低級アルキルおよび置換基群  $\alpha$  からなる群から選択される 1 以上の基が挙げられる。

[0024] 「ヘテロアリール」とは、上記「複素環式基」のうち、芳香族複素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キルオキシ」のヘテロアリール部分も上記「ヘテロアリール」と同様である。

「置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル」および「置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ」の置換基としては、置換基群  $\alpha$  から選択される 1 以上の基が挙げられる。

「低級アルキレン」とは、炭素数 1～10、好ましくは炭素数 1～6、より好ましくは炭素数 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。

「低級アルキレンジオキシ」の低級アルキレン部分も上記「低級アルキレン」と同様である。

「低級アルケニレン」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、好ましくは炭素数 2～6、より好ましくは炭素数 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。

「低級アルキニレン」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、より好ましくは炭素数 2～6、より好ましくは炭素数 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。

[0025] 「 $R^{3a}$ もしくは $R^{3b}$ が、 $R^1$ と一緒にって結合を形成する」とは、 $R^{3a}$ または $R^{3b}$ と $R^1$ とが結合を形成することにより、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ が結合する炭素と $R^1$ が結合する炭素との間に炭素-炭素二重結合が形成されることをいう。

[0026] 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

式 (I) で示される化合物および式 (II) 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（マグネシウムまたはカルシウム等）、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好ましい。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。

また、式 (I) で示される化合物および式 (I 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。

[0027] 本発明は、2-アミノピリミジン-4-オン構造を母核とし、リンカー部位 (A) とアミド結合を介して結合する側鎖 (B) を有する前記式 (I) で表される化合物、および、2-アミノピリジン構造を母核とし、リンカー部位 (E) とアミド結合を介して結合する側鎖 (G) を有する前記式 (I I) で表される化合物に関するものである。各々の母核を有する化合物におけるリンカー部位と側鎖はそれぞれ共通するものである。各化合物における官能基は、共通の意味を有しており、前述した通りである。

[0028] 前記式 (I) で表される化合物において、Aは、置換基を有していてもよいベンゼンジイル、置換基を有していてもよいピリジンジイル、置換基を有していてもよいピラジンジイルまたは置換基を有していてもよいベンゾフランジイルであることが好ましい。

また、Bは、置換基を有していてもよい複素環式基であることが好ましい。

また、Bにおける複素環式基の置換基は、置換基を有している低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシであることが好ましい。

また、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、ともに水素であることが好ましい。

また、 $R^1$ は、炭素数1~3のアルキルであることが好ましい。

また、 $R^2$ は、置換基を有していてもよい低級アルキルであることが好ましい。

また、Bは、置換基を有していてもよい芳香族炭素環式基または置換基を有していてもよい芳香族複素環式基であることが好ましい。

また、Bは、オキソ以外の置換基を有する炭素環式基またはオキソ以外の置換基を有する複素環式基であることが好ましい。

[0029] 前記式 (I I) で表される化合物において、Eの炭素環ジイルまたは複素環ジイルにおける炭素環または複素環は、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいピリジン環、置換基を有していてもよいピラジン環または置換基を有していてもよいベンゾフラン環であることが好ましい。

また、Gは、置換基を有していてもよい複素環式基であることが好ましい。

また、Gにおける複素環式基の置換基は、置換基を有している低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシであることが好ましい。

また、Dは、低級アルキレンであることが好ましい。

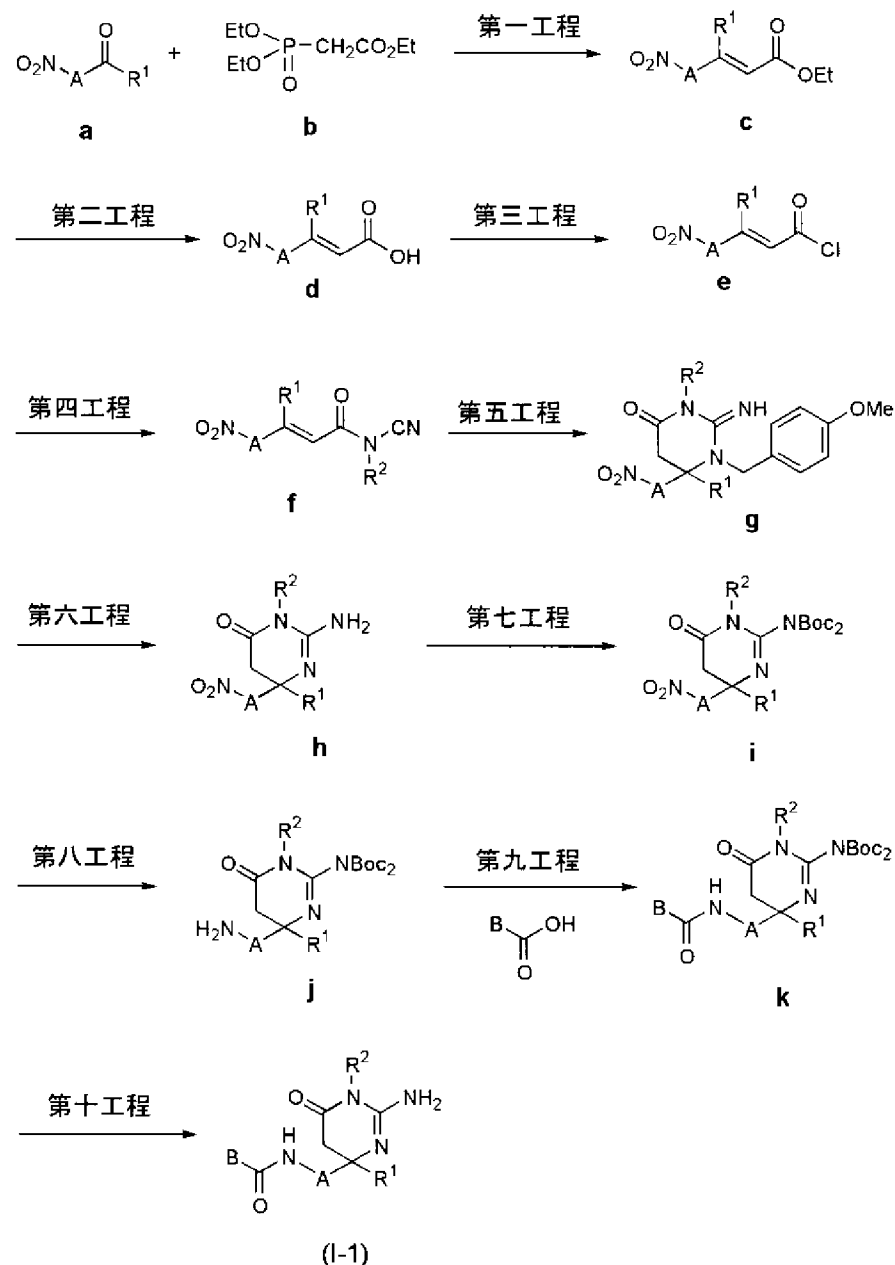
$R^4$ は、各々独立して水素、ハロゲン、低級アルキルであることが好ましい。

[0030] 本発明に係る化合物 (I) は、例えば下記方法により製造することができる。

[0031] 2-アミノピリミジン-4-オン誘導体 (I-1) の合成

[0032]

[化4]



(式中、各記号は前記と同義)

## 第一工程

化合物 b をテトラヒドロフラン等の溶媒中、 $-50 \sim -100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-30 \sim -90^\circ\text{C}$ にて n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミドなどのアルキル金属試薬、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属ヒドライド試薬、カリウム t-ブトキシド、ナトリウム t-ブトキシドなどの金属アルコキシ

ド試薬などを加え、0～100℃、好ましくは10～30℃にて1～90分間、好ましくは20～60分間反応させる。次いで市販または公知の方法により調製できる化合物aを1～90分間、好ましくは20～60分間で加え、さらに1～90分間、好ましくは20～70分間反応させ、室温に昇温後さらに1～30時間、好ましくは10～24時間反応させることにより、化合物cを得ることができる。

#### 第二工程

化合物cをメタノール-水等の混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどの塩基を加え、室温で0.5～30時間、好ましくは1～24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。

#### 第三工程

化合物dをジクロロメタン等の溶媒中、塩化オギザリル-触媒量のジメチルホルムアミドまたは塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りんなどの塩素化試薬を加え、室温で10分～5時間、好ましくは1～3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。

#### 第四工程

シアン化臭素をテトラヒドロフラン等の溶媒中、-30～-100℃、好ましくは-50～-80℃にて炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの塩基、次いでR<sup>2</sup>-アミン溶液を加え、-30～-100℃、好ましくは-40～-80℃で、10分～5時間、好ましくは1～3時間反応させる。反応液をろ過し、濾液に-30～-100℃、好ましくは-40～-80℃にて化合物eのテトラヒドロフラン溶液、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロノナンなどの有機塩基を加え、同温度にて10分～8時間、好ましくは2～6時間攪拌することにより、化合物fを得ることができる。

#### 第五工程

化合物fをジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、4-メトキシベンジルアミンを室温にて加え3～30時間

、好ましくは5～24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。

#### 第六工程

化合物gをアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどの有機溶媒及び水の混合溶媒中、硝酸ニアンモニウムセリウム(CAN)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノリン(DDQ)、オゾンなどの酸化剤、あるいは電解酸化を用いて10～100℃、好ましくは50～100℃で、10分～8時間、好ましくは2～6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。

#### 第七工程

化合物hをジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中または混合溶媒中、二炭酸-ジ-tert-ブチル及び必要に応じて、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウムなどの塩基を加えて室温で10分～2時間、好ましくは30～60分間反応させることにより、化合物iを得ることができる。

#### 第八工程

化合物iをメタノール、エタノール、酢酸エチル、ジオキサン等の溶媒中、Pd(OH)<sub>2</sub>、パラジウムカーボン、プラチナカーボン、ラネーニッケル等を加え、水素雰囲気下にて室温で10分～8時間、好ましくは2～6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。

#### 第九工程

目的とする化合物に対応するカルボン酸をジメチルホルムアミド等の溶媒中、HATU(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)、WSCD(水溶性カルボジイミド)、クロロ炭酸エステル、カルボニルジイミダゾールなどの縮合剤の存在下、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、次いで化合物jを加えて、室温で0.5～7時間、好ましくは1～5時間反応させる

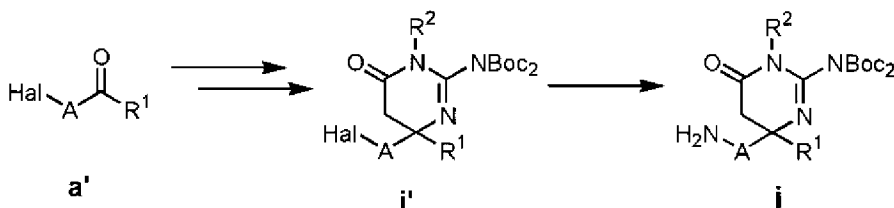
ことにより、化合物 k を得ることができる。

#### 第十工程

化合物 k をジクロロメタン等の溶媒中、氷冷下 T F A (トリフルオロ酢酸)、硫酸、メタンスルホン酸、ギ酸、塩化水素酸、臭化水素酸などを加える。室温で 10 分～5 時間、好ましくは 45 分～3 時間反応させることにより、化合物 (I-1) を得ることができる。

[0033] なお、上記化合物 a の代わりに、市販または公知の方法により調製できる化合物 a' を用いて同様に環部分を構築し、化合物 i' を得たのち、例えば下記の方法で化合物 j へと導くこともできる。

[0034] [化5]



(式中、H a l はハロゲンであり、その他の記号は前記と同義)

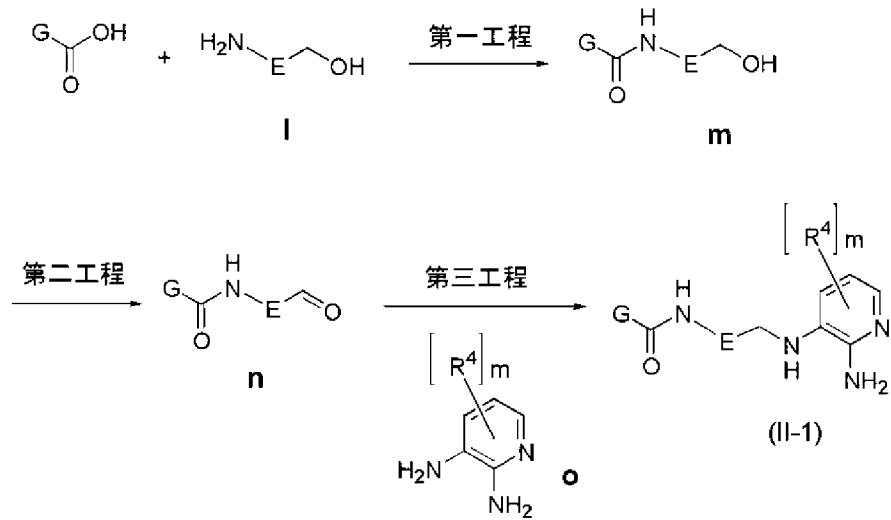
テトラヒドロフラン、トルエン、キシレン等の溶媒中、化合物 i' にトリスジベンジリデンアセトンジパラジウム、酢酸パラジウム、または系内で調製されるパラジウム(0)等とトリtert-ブチルホスフィン、ジシクロヘキシルピフェニルホスフィン等のホスフィン配位子を加え、-40℃～30℃にてリチウムヘキサメチルジシラジドを加え、続いてリチウムアミドまたはアンモニアガスもしくは液体アンモニアを加え、-40℃～100℃、好ましくは0℃～60℃で0.5時間～48時間、好ましくは3時間～20時間、反応させることにより化合物 j を得ることができる。

[0035] 本発明に係る化合物 (I I) は、例えば下記方法により製造することができる。

[0036] 2-アミノピリジン誘導体 (I I-1) の合成

[0037]

[化6]



(式中、各記号は前記と同義)

## 第一工程

目的とする化合物に対応するカルボン酸及びHATU、DCC、WSCD、クロロ炭酸エステル、カルボニルジミダゾールなどの縮合剤の存在下、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、市販または公知の方法により調製できる化合物I及びトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基を加え、室温で10分～5時間、好ましくは30分～2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。

## 第二工程

化合物mに窒素気流下、ジクロロメタンやジメチルスルホキシド等の溶液中、Dess-Martin試薬や2-ヨードキシ酢酸、Swern酸化試薬、ピリジニウムジクロメート、ピリジニウムクロロクロメート等の酸化剤を加え、室温で10分～5時間、好ましくは1～3時間酸化反応に付すことにより、化合物nを得ることができる。

## 第三工程

化合物n及び市販または公知の方法により調製できる化合物oをジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の溶媒中、触媒量の酢酸お

よび、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、ピリジンボラン錯体、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化試薬を加え、室温で0.5～20時間、好ましくは5～10時間反応させることにより、化合物(II-1)を得ることができる。

[0038] 上記反応において、目的とする化合物に対応するカルボン酸は、例えば目的とする化合物に対応するエステルをメタノール、エタノール、水等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒の存在下、0℃～50℃、好ましくは10℃～40℃で、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム等の塩基と10分～24時間、好ましくは1時間～5時間反応させることにより得ることができる。

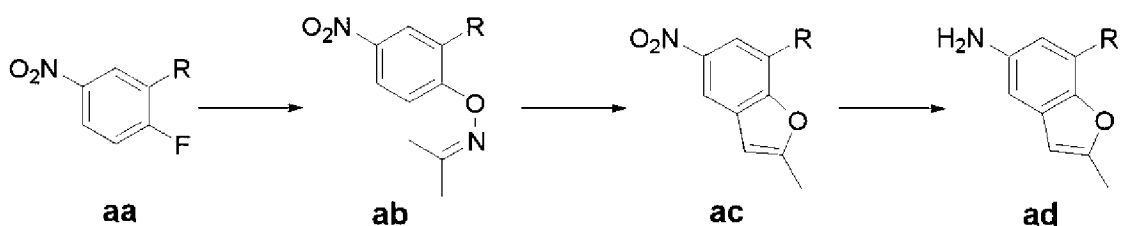
[0039] 上記反応において、側鎖とリンカー部位との間のアミド結合は、例えば下記方法によっても形成することができる。

テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下または非存在下に、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下または非存在下、目的とする化合物に対応する側鎖部位を有する酸クロリド類、酸無水物、クロロ炭酸エステル類、イソシアナート類等と-80℃～100℃、好ましくは-20℃～40℃で0.1時間～24時間、好ましくは1時間～12時間反応させる。

[0040] リンカー部位(A)およびリンカー部位(E)、または、側鎖(B)および側鎖(G)を形成する化合物としては、市販化合物を使用する他、例えば下記方法や後述する参考例の方法により製造したものを使用することができる。

[0041] リンカー部位の形成方法

[0042] [化7]



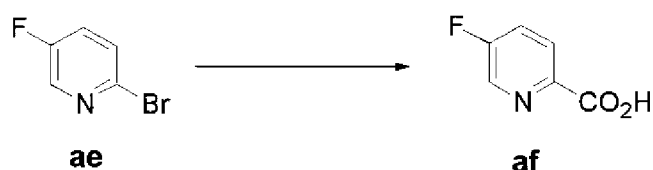
目的とする化合物に対応する化合物 a a をジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の有機溶媒中、プロパン-2-オンオキシムおよびカリウム t-ブトキシド、水素化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド等の塩基を加えて、室温で、1~24時間、好ましくは1~12時間反応させることにより、化合物 a b を得ることができる。

化合物 a b を酢酸、ギ酸、エタノールなどの溶媒中、塩化水素、硫酸、トリフルオロアセトキシトリフラート等と10~150℃、好ましくは80~120℃で1~24時間、好ましくは1~12時間、反応させることにより、化合物 a c を得ることができる。

化合物 a c をメタノール、酢酸エチル等の溶媒中、Pd(OH)<sub>2</sub>、パラジウム-炭素、プラチナ-炭素、ラネーニッケル等を加えて、水素雰囲気下にて室温で1~24時間、好ましくは1~12時間反応させることにより、化合物 a d を得ることができる。

[0043] カルボン酸 a f の製造方法

[0044] [化8]

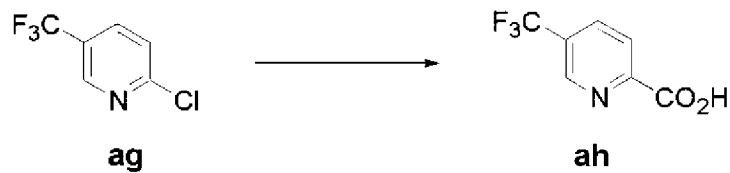


化合物 a e をトルエン、ヘキサン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒またはそれらの混合溶媒に溶解し、-100~0℃、好ましくは-80~0℃にてn-ブチルリチウムs-ブチルリチウム、あるいはtert-ブチルリチウム溶液を滴下し、同温度でドライアイスを加えて10分~5時間、好ましくは1~3時間反応させることにより、化合物 a f を得ることができる。

上記と同様の方法により、下記B2等の側鎖を形成する化合物も得ることができる。

[0045] カルボン酸 a h の製造方法

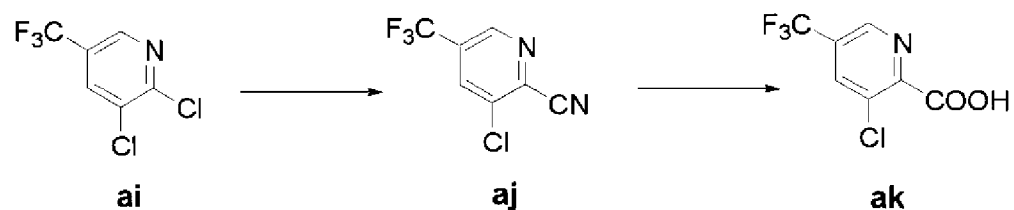
[0046] [化9]



化合物 a g を 2-プロパノール、ジメチルホルムアミドなどの溶媒またはそれらの混合溶媒に溶解し、触媒量の酢酸パラジウム(II)、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、あるいは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムなどの触媒、ならびに、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、トリn-ブチルアミンなどの塩基を加え、一酸化炭素雰囲気下、50~100℃、好ましくは70~90℃にて1時間~48時間、好ましくは4~24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。

[0047] カルボン酸 a k の製造方法

[0048] [化10]

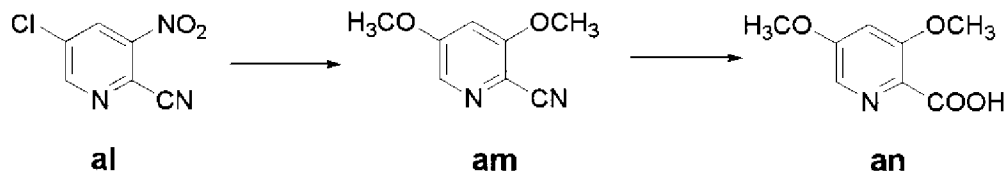


化合物 a i をジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピペリドンなどの溶媒に溶解し、シアン化ナトリウムまたはシアン化カリウム水溶液を加え、0~100℃、好ましくは20~50℃にて1~24時間、好ましくは1~12時間反応させることにより、化合物 a j を得ることができる。

化合物 a j に水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム水溶液を加え、20~100℃、好ましくは20~50℃にて1~24時間、好ましくは1~12時間反応させることにより、化合物 a k を得ることができる。

[0049] カルボン酸 a n の製造方法

[0050] [化11]

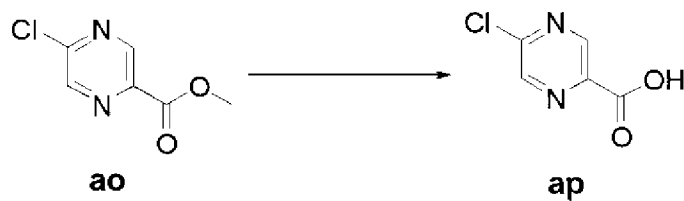


化合物 a l をメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシドを加え、0～60℃、好ましくは20～50℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物 a m を得ることができる。

ここに濃塩酸または濃硫酸を加え、加熱還流下で1～12時間、好ましくは1～6時間反応させることにより化合物 a n を得ることができる。

[0051] カルボン酸 a p の製造方法

[0052] [化12]

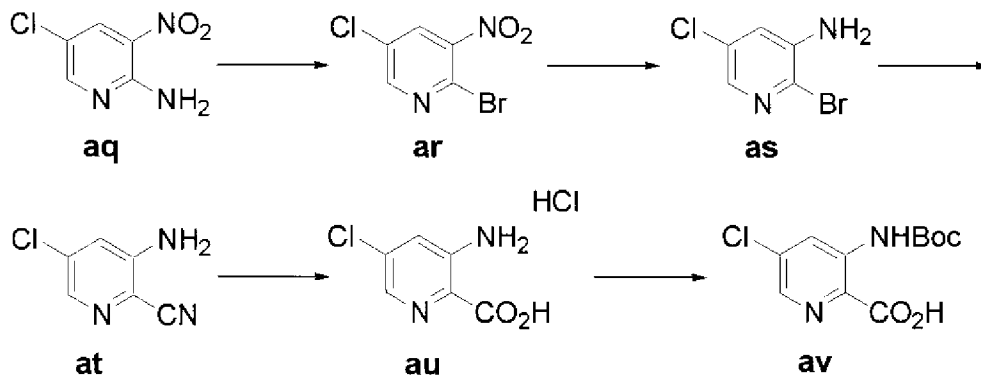


化合物 a o をメタノール、エタノール、水などの溶媒またはそれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液などの塩基を加え、0～80℃、好ましくは20～50℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物 a p を得ることができる。

[0053] カルボン酸 a v の製造方法

[0054]

[化13]



化合物 a q を臭化水素酸水溶液中、亜硝酸ナトリウムもしくは亜硝酸イソアミルなどの亜硝酸エステル存在下、臭素または臭化カリウム、臭化銅などと  $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $-10 \sim 10^\circ\text{C}$  にて 0.5 ~ 5 時間、好ましくは 1 ~ 2 時間反応させることにより化合物 a r を得ることができる。

得られた化合物 a r をトルエン、テトラヒドロフラン、メタノールなどの有機溶媒と水に溶解し、鉄、スズ、亜鉛などの金属および塩化アンモニウムまたは塩酸を加え、 $30 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $50 \sim 120^\circ\text{C}$  にて 1 ~ 8 時間、好ましくは 2 ~ 5 時間反応させることにより化合物 a s を得ることができる。

得られた化合物 a s をジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどの有機溶媒に溶解し、触媒量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、0.3 ~ 1 当量のシアン化亜鉛を加え、 $50 \sim 150^\circ\text{C}$  にて 3 ~ 20 時間、またはマイクロウェーブ照射下  $50 \sim 120^\circ\text{C}$  にて 5 ~ 30 分反応させることにより化合物 a t を得ることができる。

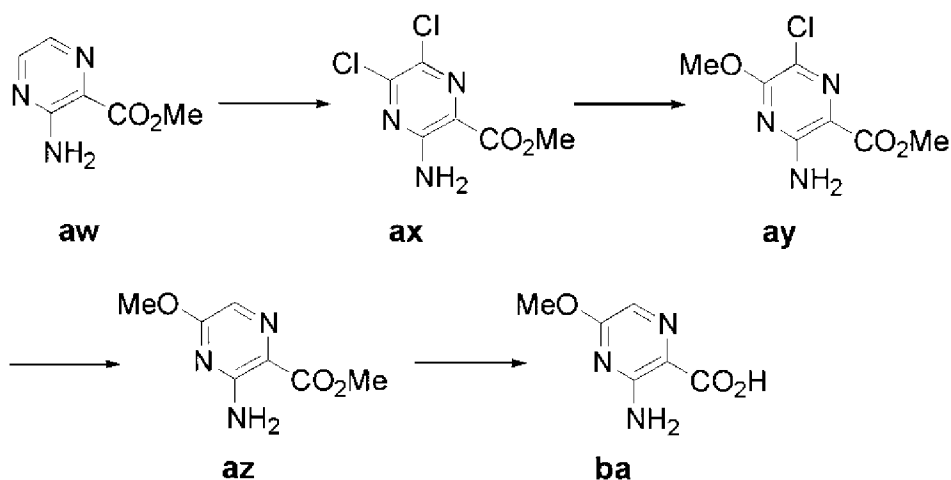
化合物 a t に濃塩酸または濃硫酸を加え、 $50 \sim 150^\circ\text{C}$  にて 6 ~ 30 時間、好ましくは 12 ~ 24 時間反応させることにより化合物 a u を得ることができる。

化合物 a u をジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、水等の溶媒中または混合溶媒中、二炭酸-ジ-*t*-ブチル及び 4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を加えて室温で 10 分 ~ 2 時間、好ましくは 30 ~ 60 分間反応さ

せることにより、化合物 a v を得ることができる。

[0055] カルボン酸 b a の製造方法

[0056] [化14]



化合物 a w をトルエン、ベンゼンなどの有機溶媒に溶解し、大過剰量の塩化スルフリル、塩化チオニルなどの塩素化剤を加え 30～150℃、好ましくは 60～100℃にて 2～10 時間、好ましくは 3～6 時間反応させることにより化合物 a x を得ることができる。

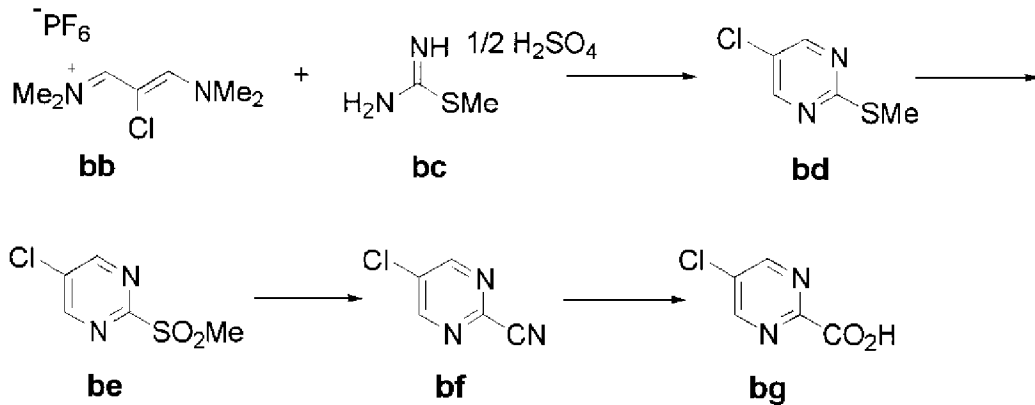
得られた化合物 a x をメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシドを加え、20～70℃、好ましくは 30～60℃にて 1～5 時間、好ましくは 2～4 時間反応させることにより化合物 a y を得ることができる。

得られた化合物 a y をエタノール、メタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどの有機溶媒に溶解し、パラジウムカーボン、プラチナカーボンなどの接触還元触媒を加え、水素雰囲気下室温にて 1～24 時間、好ましくは 5～12 時間反応させることにより化合物 a z を得ることができる。

得られた化合物 a z をテトラヒドロフラン、メタノール、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等を加え、0～60℃、好ましくは 20～40℃にて 1～24 時間、好ましくは 1～12 時間反応させることにより、化合物 b a を得ることができる。

[0057] カルボン酸 b g の製造方法

[0058] [化15]



化合物 **bb**、**bc** をメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシドを加え、 $0 \sim 20^\circ\text{C}$  にて  $3 \sim 7$  時間反応させることにより化合物 **bd** を得ることができる。

得られた化合物 **bd** をジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドンなどの有機溶媒に溶解し、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素、過マンガン酸カリウムなどの酸化剤を加え、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $10 \sim 30^\circ\text{C}$  にて、 $1 \sim 12$  時間好ましくは  $2 \sim 8$  時間反応させることにより化合物 **be** を得ることができる。

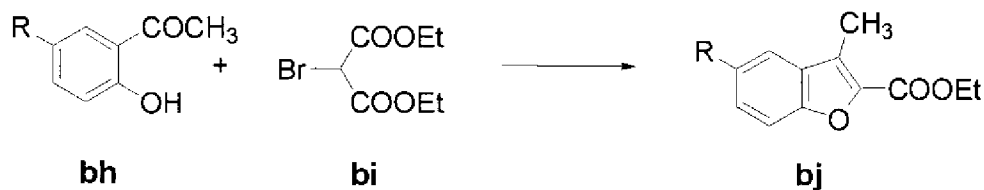
得られた化合物 **be** をジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドンなどの有機溶媒に溶解し、シアン化カリウム、シアン化ナトリウムなどのシアノ化剤を加え、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $10 \sim 30^\circ\text{C}$  にて、 $1 \sim 8$  時間好ましくは  $2 \sim 6$  時間反応させることにより化合物 **bf** を得ることができる。

得られた化合物 **bf** をテトラヒドロフラン、メタノール、水などの溶媒またはこれらの混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等を加え、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $40 \sim 80^\circ\text{C}$  にて  $1 \sim 8$  時間、好ましくは  $2 \sim 5$  時間反応させることにより、化合物 **bg** を得ることができる。

[0059] ベンゾフラン誘導体の製造方法

[0060]

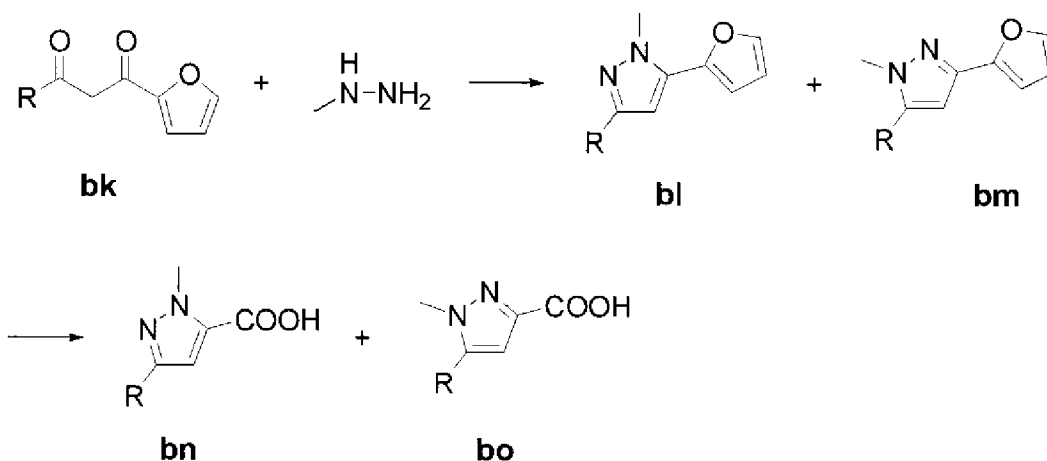
[化16]



目的とする化合物に対応する化合物 **b h** をアセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、化合物 **b i** と炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等の塩基を加えて、加熱還流下、0.5～12時間、好ましくは1～8時間反応させることにより、化合物 **b j** を得ることができる。

[0061] 5員環化合物 **b n** および **b o** の製造方法

[0062] [化17]

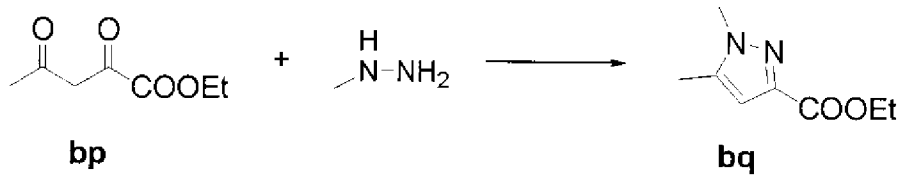


目的とする化合物に対応する化合物 **b k** を酢酸中、メチルヒドラジンを加えて、室温で、10分～5時間、好ましくは30分～2時間反応させることにより、化合物 **b l** と化合物 **b m** の混合物を得ることができる。

この混合物をアセトン、水等の混合溶媒中、0℃～100℃、好ましくは20℃～50℃で30分～10時間、好ましくは1～5時間、過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸ナトリウムなどの酸化剤と反応させることにより、化合物 **b n** と化合物 **b o** の混合物を得ることができ、通常の前製操作によって必要な異性体を得ることができる。

[0063] 5員環化合物 **b q** の製造方法

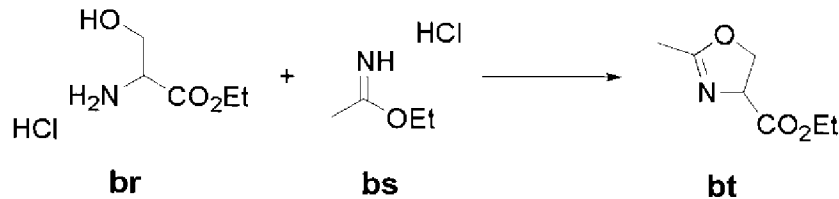
[0064] [化18]



テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、酢酸、化合物b p及びメチルヒドラジンを加え、20～60℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物b qを得ることができる。

[0065] 5員環化合物b tの製造方法

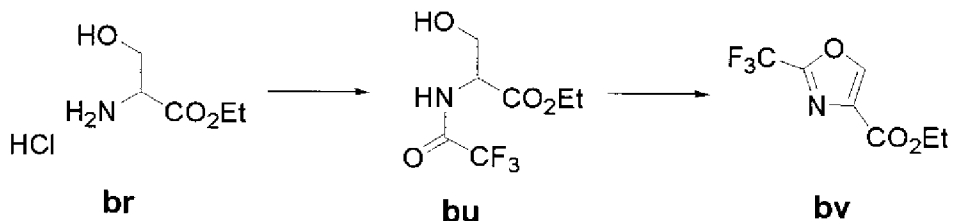
[0066] [化19]



化合物b r及び化合物b sをテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下、トリエチルアミンを加えて20～60℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物b tを得ることができる。

[0067] 5員環化合物b vの製造方法

[0068] [化20]

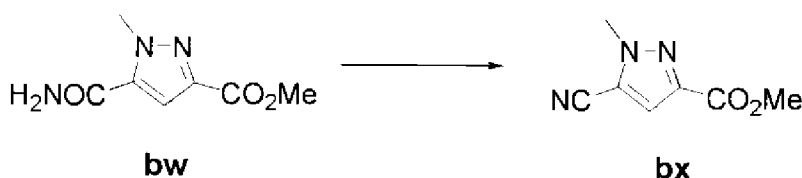


化合物b rをテトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどの溶媒の存在下、無水トリフルオロ酢酸及びトリエチルアミン、ピリジンなどの塩基を加えて0～40℃にて1～12時間、好ましくは1～6時間反応させることにより、化合物b uを得ることができる。

これをテトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒に溶解し、 $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ にてブromotriクロロメタン及びジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロノナン等の塩基を加え、 $0 \sim 20^\circ\text{C}$ にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより化合物 **b v** を得ることができる。

[0069] 5員環化合物 **b x** の製造方法

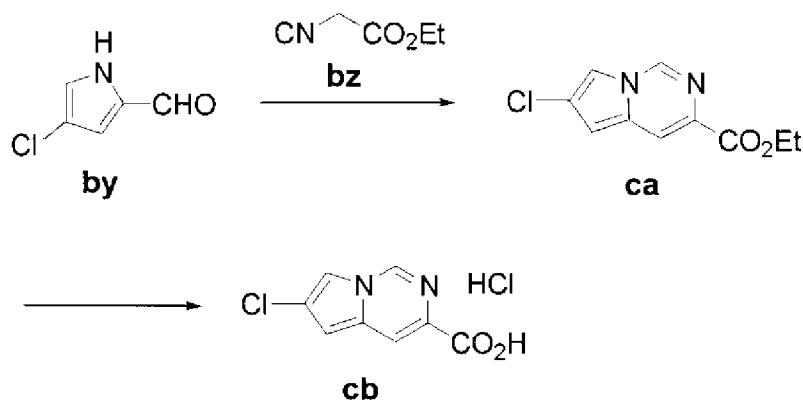
[0070] [化21]



化合物 **b w** を必要に応じジクロロメタン等の溶媒に溶解し、無水トリフルオロ酢酸または塩化メタンスルホニル及びピリジン、トリエチルアミン等の塩基を加え、 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ にて1～12時間、好ましくは1～6時間反応させることにより化合物 **b x** を得ることができる。

[0071] 縮環系化合物の製造方法

[0072] [化22]



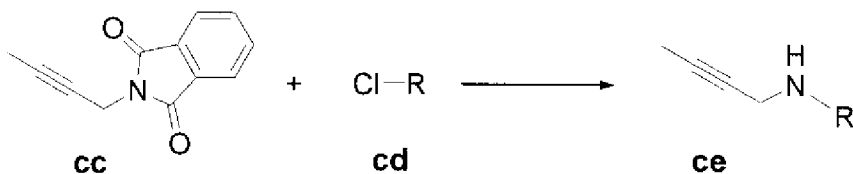
化合物 **b y** 及び化合物 **b z** をジクロロメタン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロノナン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加え、 $20 \sim 60^\circ\text{C}$ にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより化合物 **c a** を得ることができる。

得られた化合物 **c a** に塩酸水溶液を加え、加熱還流下、1～12時間、好ましくは1～6時間反応させることにより化合物 **c b** を得ることができる。

上記と同様の方法により、下記B 1 3 4等の側鎖を形成する化合物も得ることができる。

[0073] 側鎖末端の修飾

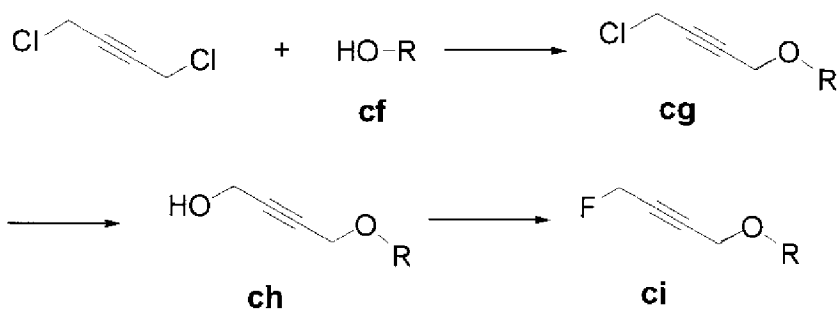
[0074] [化23]



化合物 cc をエタノール等の溶媒中、目的とする化合物に対応する化合物 cd、ヒドラジンを加えて、0℃～100℃、好ましくは20℃～50℃で、1～48時間、好ましくは1～24時間反応させることにより、化合物 ce を得ることができる。

[0075] 側鎖末端の修飾

[0076] [化24]



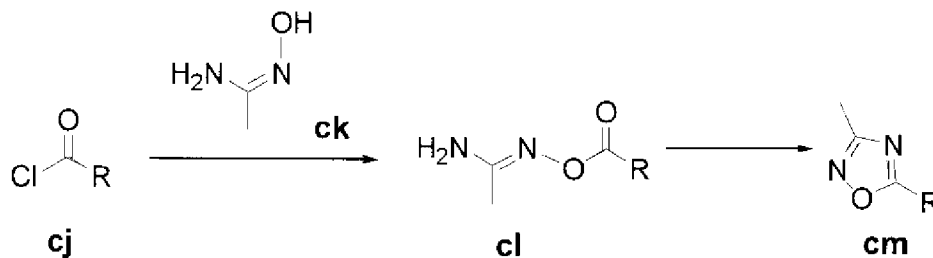
目的とする化合物に対応する化合物 cf をジメチルホルムアミド等の溶媒中、1, 4-ジクロロ-2-ブチン及び炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、カリウムt-ブトキシドなどの塩基を加え、0～100℃、好ましくは20～70℃で1～24時間、好ましくは1～4時間反応させることにより、化合物 cg を得ることができる。

化合物 cg を、水またはこれと混和される溶媒との混合溶媒の存在下、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基を加え、0℃～100℃、好ましくは20℃～50℃で1～48時間、好ましくは1～24時間、反応させることにより、化合物 ch を得ることができる。

これをジクロロメタン等の溶媒中、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド、テトラブチルアンモニウムフロオライド等のフッ素化試薬を加え、 $-20\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ で1~5時間、好ましくは2~4時間反応させることにより、化合物 **c i** を得ることができる。

[0077] 側鎖末端の修飾

[0078] [化25]

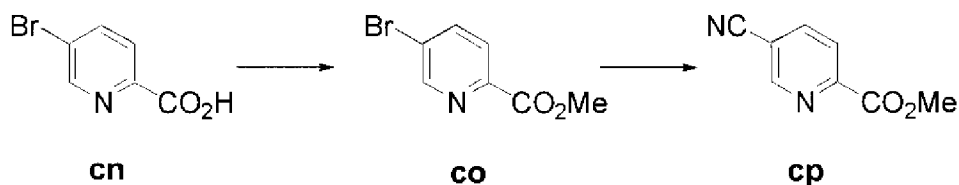


目的とする化合物に対応する化合物 **c j** をクロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、化合物 **c k** 及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の三級アミンを加え、 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20\sim 40^{\circ}\text{C}$ で1~24時間、好ましくは1~4時間反応させることにより、化合物 **c l** を得ることができる。

これをトルエン、DMF等の溶媒中、必要に応じて適量の酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、モレキュラーシーブ等を加え、 $10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $20\sim 40^{\circ}\text{C}$ で1~5時間、好ましくは2~4時間反応させることにより、化合物 **c m** を得ることができる。

[0079] 側鎖末端の修飾

[0080] [化26]

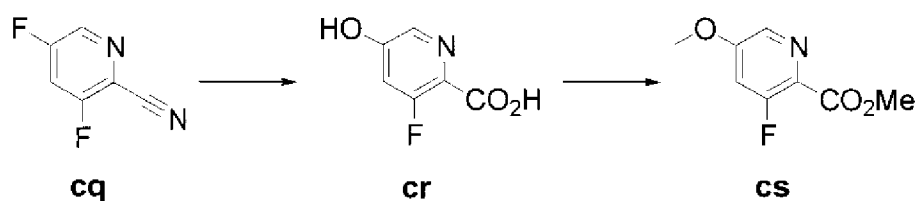


化合物 **c n** をメタノールに溶解し、塩化チオニルを加え、 $20\sim 80^{\circ}\text{C}$ にて1~12時間、好ましくは1~6時間反応させることにより、化合物 **c o** を得ることができる。

得られた化合物 **c o** をジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどの有機溶媒に溶解し、触媒量のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)及びシアン化亜鉛を加え、80～120℃にて1～12時間、好ましくは1～6時間反応させることにより、化合物 **c p** を得ることができる。

[0081] 側鎖末端の修飾

[0082] [化27]

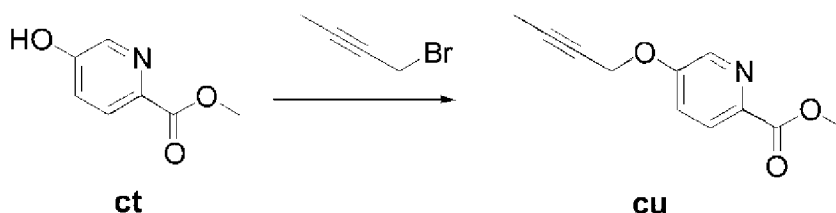


化合物 **c q** を t-ブチルアルコールおよび水の混合溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を加え、20～80℃にて1～12時間、好ましくは1～6時間反応させることにより、化合物 **c r** を得ることができる。

得られた化合物 **c r** をジメチルホルムアミドなどの溶媒中、ヨウ化メチルまたはジメチル硫酸などのメチル化剤及び炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基を加え、20～80℃にて1～12時間、好ましくは1～6時間反応させることにより、化合物 **c s** を得ることができる。

[0083] 側鎖末端の修飾

[0084] [化28]

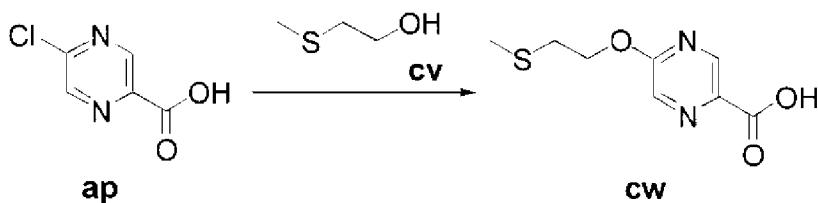


化合物 **c t** をジメチルホルムアミドなどの溶媒に溶解し、室温にて1-ブromo-2-ブチン及び炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基を加え、0～80℃、好ましくは20～50℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物 **c u** を得ることができる。

上記と同様の方法により、下記B 2 4等の側鎖を形成する化合物も得ることができる。

[0085] 側鎖末端の修飾

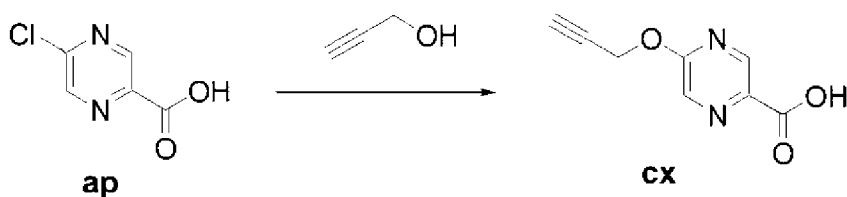
[0086] [化29]



化合物 a p をテトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒に溶解し、化合物 c v と水素化ナトリウム、カリウム t-ブトキシド、ナトリウムメトキシド等の塩基を加え、0～80℃、好ましくは20～50℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物 c w を得ることができる。

[0087] 側鎖末端の修飾

[0088] [化30]



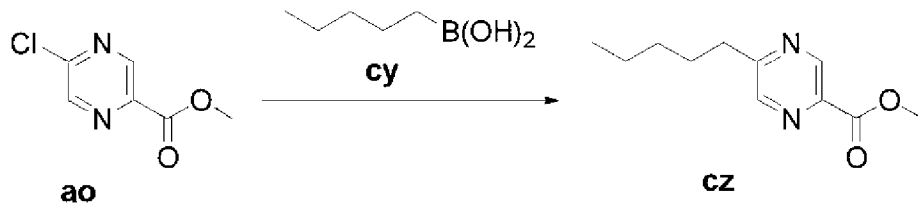
化合物 a p をジメチルホルムアミドなどの溶媒に溶解し、カリウム t-ブトキシドなどの塩基及びプロパルギルアルコールを加えて0～80℃、好ましくは20～50℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物 c x を得ることができる。

上記と同様の方法により、下記B 6 0等の側鎖を形成する化合物も得ることができる。

[0089] 側鎖末端の修飾

[0090]

[化31]

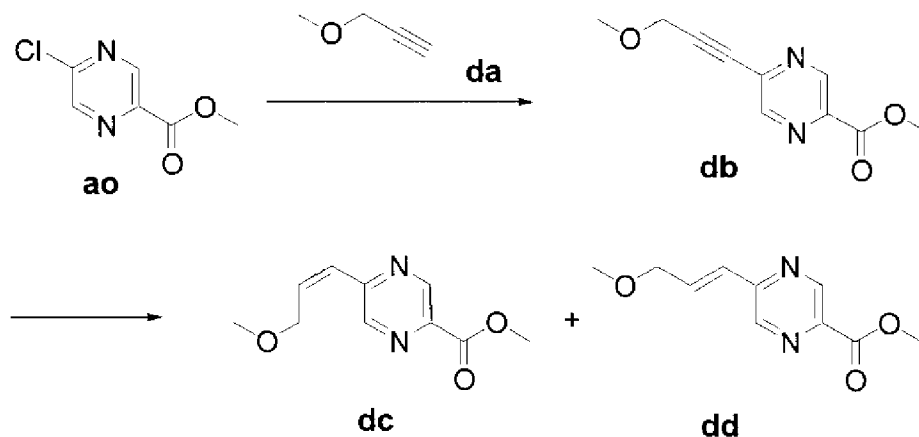


化合物 **ao** をジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの有機溶媒および水の混合溶媒等に溶解し、化合物 **cy**、触媒量の塩化 1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセンパラジウム(II)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなどの触媒及び炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基を加えて 20 ~ 100 °C、好ましくは 50 ~ 100 °C にて 1 ~ 24 時間、好ましくは 1 ~ 12 時間反応させることにより、化合物 **cz** を得ることができる。

上記と同様の方法により、下記 B 80 等の側鎖を形成する化合物も得ることができる。

[0091] 側鎖末端の修飾

[0092] [化32]



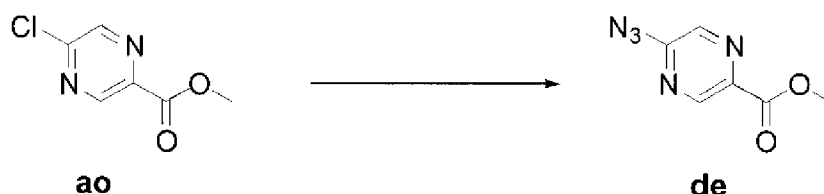
化合物 **ao** をジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒に溶解し、化合物 **da**、ヨウ化銅 (I)、触媒量の塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムあるいはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムなどの触媒、及びトリエチルアミン、ジエチルアミン

、トリn-ブチルアミン、n-プロピルアミン、n-ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を加えて20～100℃、好ましくは50～100℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物dbを得ることができる。

これをキノリン、トルエンなどの溶媒に溶解し、リンドラ一触媒を加え、水素雰囲気中20～50℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物dcと化合物ddの混合物を得ることができる。化合物dcと化合物ddは通常の前製操作によって分離し単離することができる。

[0093] 側鎖末端の修飾

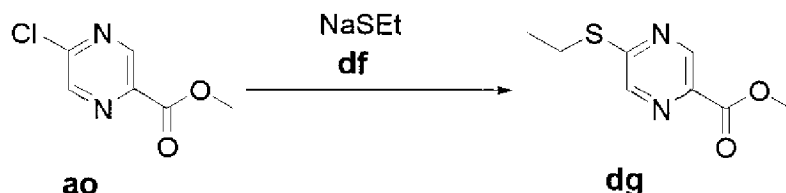
[0094] [化33]



化合物aoをジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒に溶解し、アジ化ナトリウムを加え、20～100℃、好ましくは20～60℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物deを得ることができる。

[0095] 側鎖末端の修飾

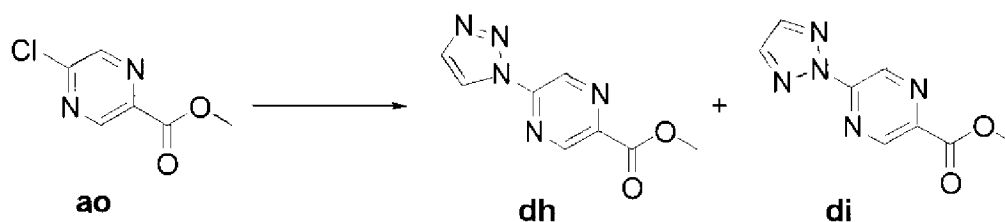
[0096] [化34]



化合物aoをジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒に溶解し、化合物dfを加えて20～100℃、好ましくは20～60℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物dgを得ることができる。

[0097] 側鎖末端の修飾

[0098] [化35]

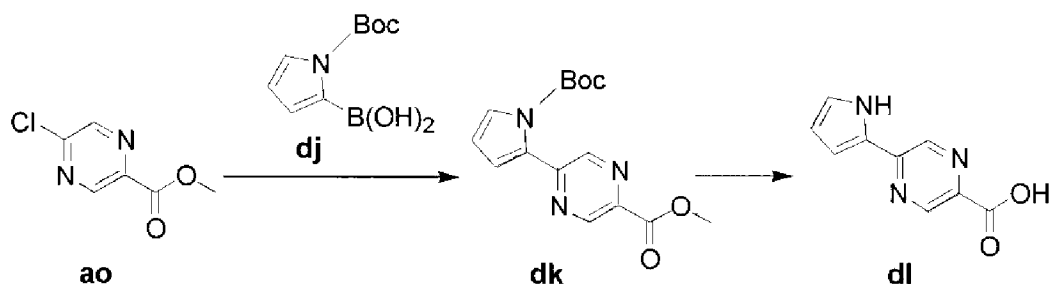


化合物 a o をジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒に溶解し、1H-1, 2, 3-トリアゾール及び炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの塩基を加え、マイクロウェーブ照射下反応させることにより、化合物 d h 及び化合物 d i をそれぞれ得ることができる。化合物 d h 及び化合物 d i は通常の精製操作によって分離し単離できる。

上記と同様の方法により、下記 B 7 2 等の側鎖を形成する化合物も得ることができる。

[0099] 側鎖末端の修飾

[0100] [化36]



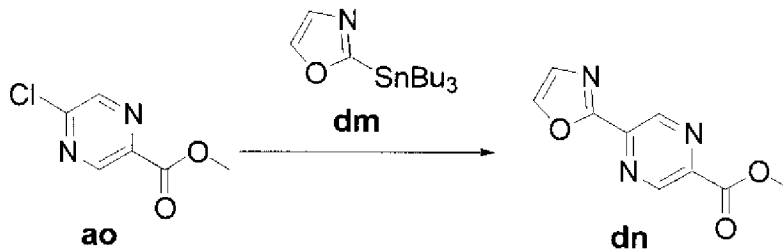
化合物 a o をジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの有機溶媒及び水等の混合溶媒中、化合物 d j、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの塩基及び触媒量のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどの触媒を加え、加熱還流下、1～12時間、好ましくは1～6時間反応させることにより、化合物 d k を得ることができる。

これをテトラヒドロフラン、メタノール、水などの溶媒またはこれらの混

合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化リチウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等を加え、0～60℃、好ましくは20～40℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物d1を得ることができる。

[0101] 側鎖末端の修飾

[0102] [化37]



化合物aoをトルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどの溶媒中、化合物dm及び触媒量のテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどの触媒を加え、20～100℃、好ましくは60～100℃にて1～24時間、好ましくは1～12時間反応させることにより、化合物dnを得ることができる。

[0103] 上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, Theodora W Green (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。

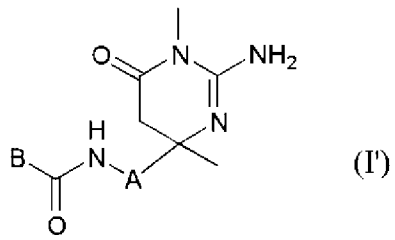
また、上記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。

[0104] 本発明に係る化合物のうち、以下の化合物が好ましい。

1) 式(I') :

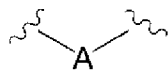
[0105]

[化38]



において

[0106] [化39]



が以下のいずれかである化合物。

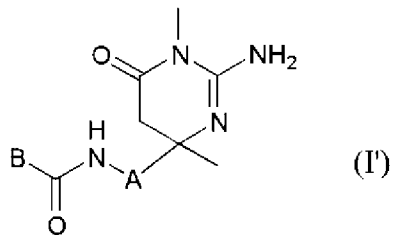
[0107]

[表1]

A1		A12	
A2		A13	
A3		A14	
A4		A15	
A5		A16	
A6		A17	
A7		A18	
A8		A19	
A9		A20	
A10		A21	
A11			

[0108] 2) 式 (I') :

[0109] [化40]



において



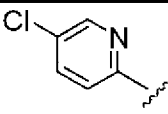
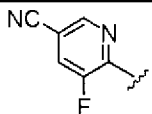
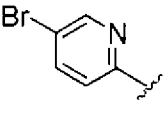
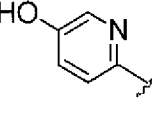
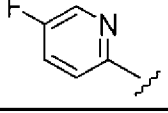
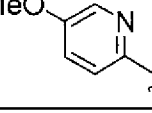
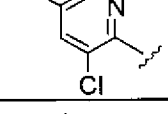
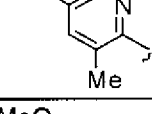
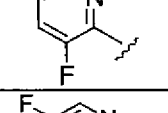
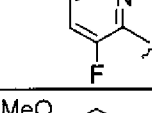
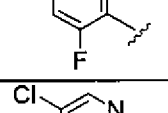
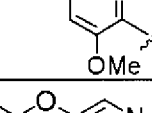
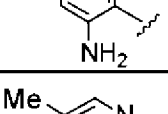
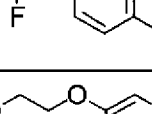
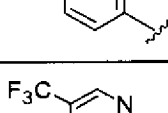
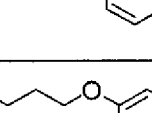
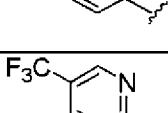
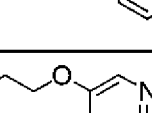
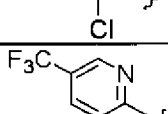
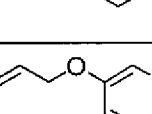
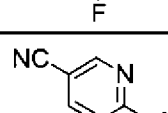
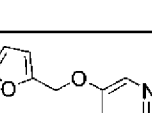
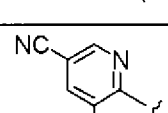
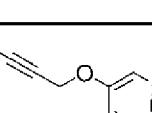
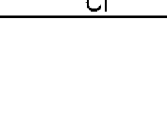
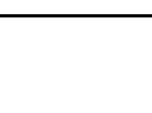
[0110] [化41]




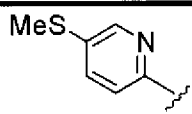
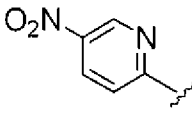
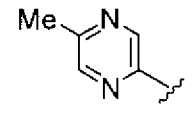
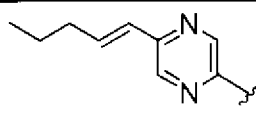
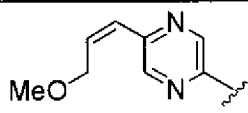
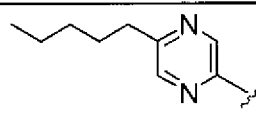
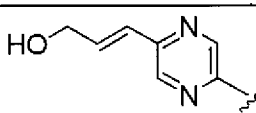
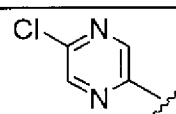
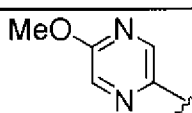
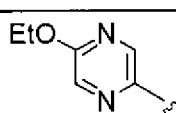
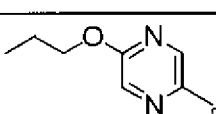
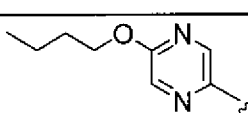
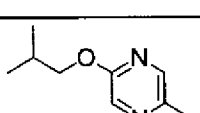
が以下のいずれかである化合物。


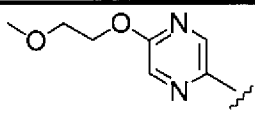
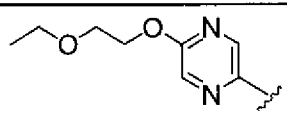
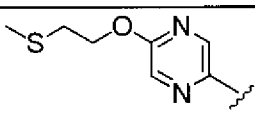
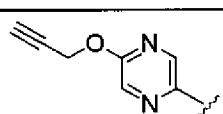
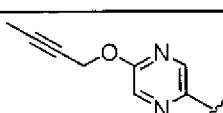
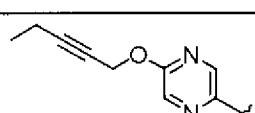
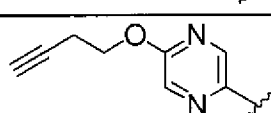
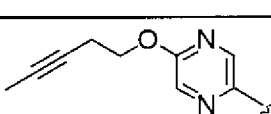
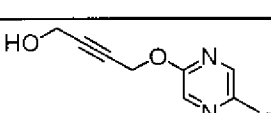
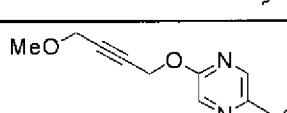
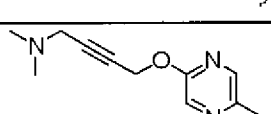
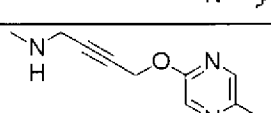
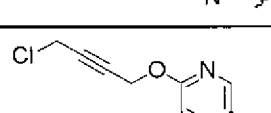
[0111]

[表2]


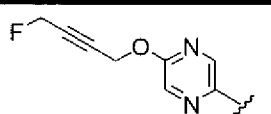
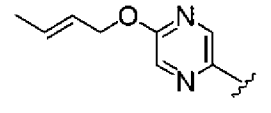
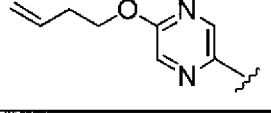
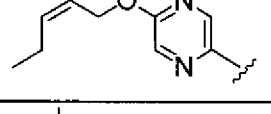
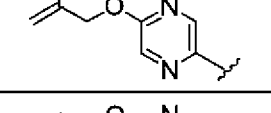
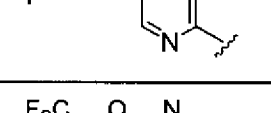
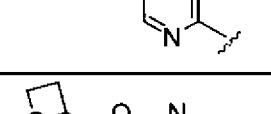
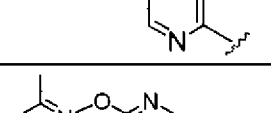
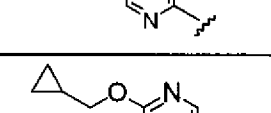
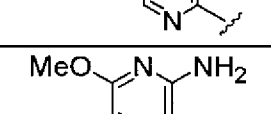
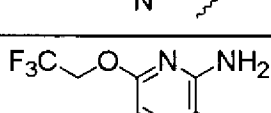
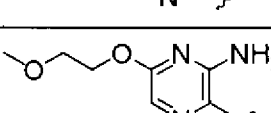
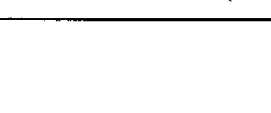
			
B1		B14	
B2		B15	
B3		B16	
B4		B17	
B5		B18	
B6		B19	
B7		B20	
B8		B21	
B9		B22	
B10		B23	
B11		B24	
B12		B25	
B13		B26	


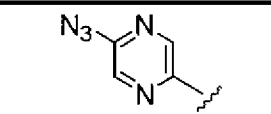
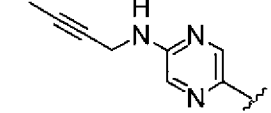
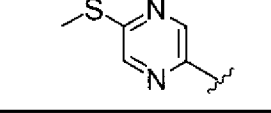
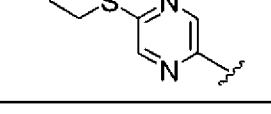
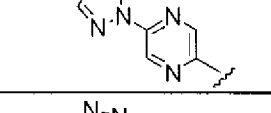
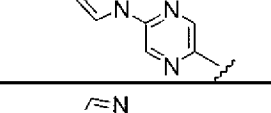
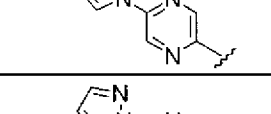
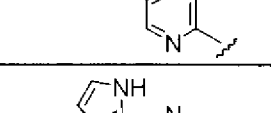
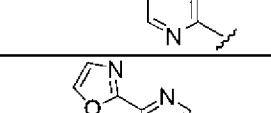
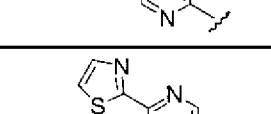
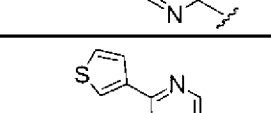
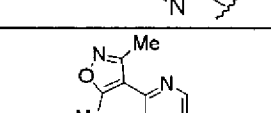
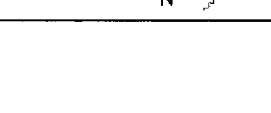
[0112] [表3]

	B- 
B27	
B28	
B29	
B30	
B31	
B32	
B33	
B34	
B35	
B36	
B37	
B38	
B39	


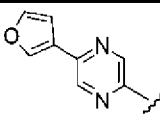
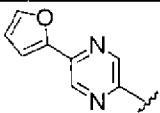
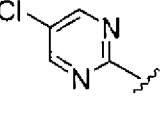
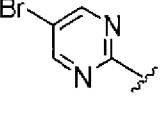
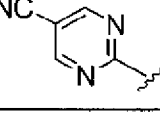
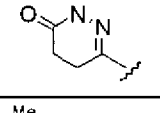
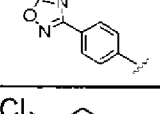
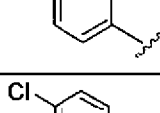
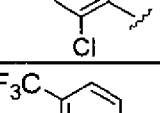
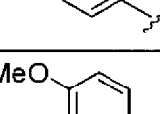
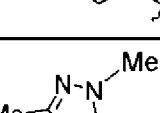
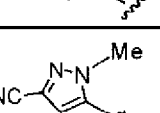
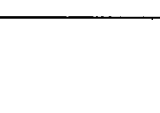
	B- 
B40	
B41	
B42	
B43	
B44	
B45	
B46	
B47	
B48	
B49	
B50	
B51	
B52	


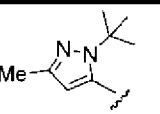
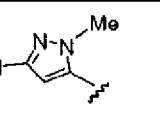
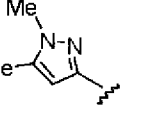
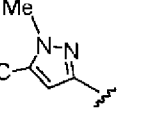
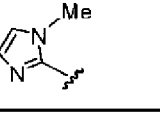
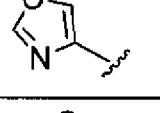
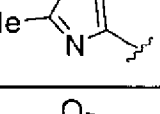
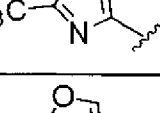
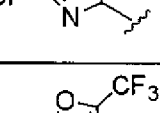
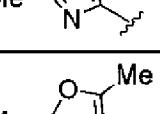
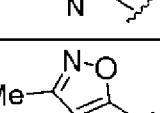
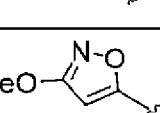
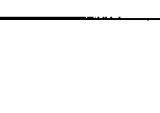
[0113] [表4]

	B 
B53	
B54	
B55	
B56	
B57	
B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	
B64	
B65	


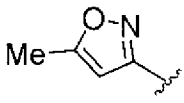
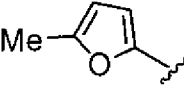
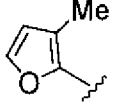
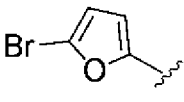
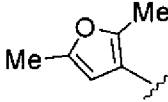
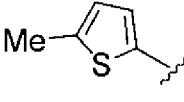
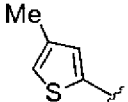
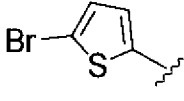
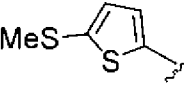
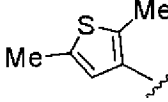
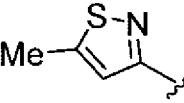
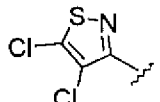
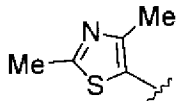
	B 
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	
B71	
B72	
B73	
B74	
B75	
B76	
B77	
B78	


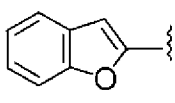
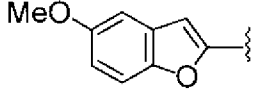
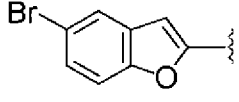
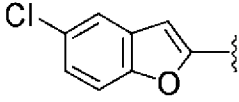
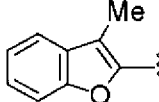
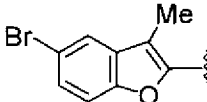
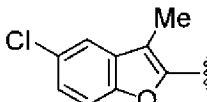
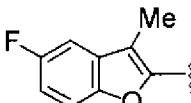
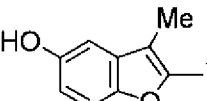
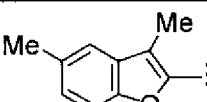
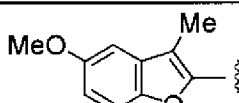
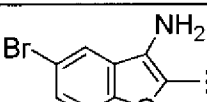
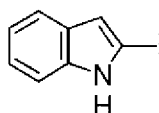
[0114] [表5]

	B 
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	
B84	
B85	
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	



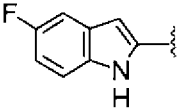
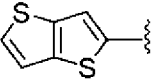
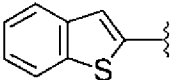
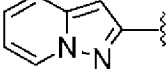
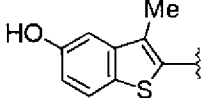
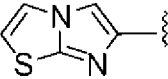
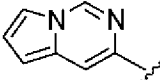
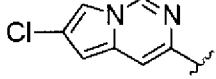
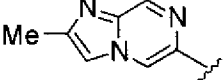
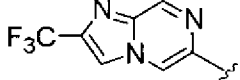
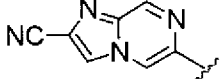
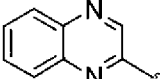
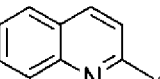
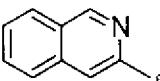
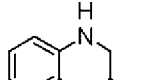
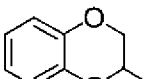
	B 
B92	
B93	
B94	
B95	
B96	
B97	
B98	
B99	
B100	
B101	
B102	
B103	
B104	

[0115] [表6]

	
B105	
B106	
B107	
B108	
B109	
B110	
B111	
B112	
B113	
B114	
B115	
B116	
B117	

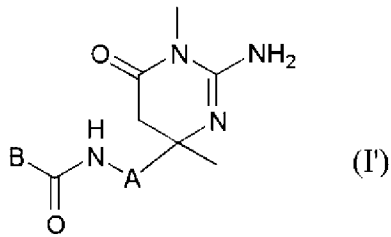
	
B118	
B119	
B120	
B121	
B122	
B123	
B124	
B125	
B126	
B127	
B128	
B129	
B130	

[0116] [表7]

			
B131		B144	
B132		B145	
B133		B146	
B134			
B135			
B136			
B137			
B138			
B139			
B140			
B141			
B142			
B143			

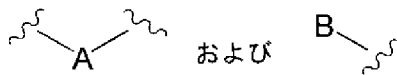
3) 式 ( I' ) :

[0117] [化42]



において

[0118] [化43]



の組み合わせが以下のものである化合物、

(A1, B1), (A1, B2), (A1, B3), (A1, B4), (A1, B5), (A1, B6), (A1, B7), (A1, B8), (A1, B9), (A1, B10), (A1, B11), (A1, B12), (A1, B13), (A1, B14), (A1, B15), (A1, B16), (A1, B17), (A1, B18), (A1, B19), (A1, B20), (A1, B21), (A1, B22), (A1, B23), (A1, B24), (A1, B25), (A1, B26), (A1, B27), (A1, B28), (A1, B29), (A1, B30), (A1, B31), (A1, B32), (A1, B33), (A1, B34), (A1, B35), (A1, B36), (A1, B37), (A1, B38), (A1, B39), (A1, B40), (A1, B41), (A1, B42), (A1, B43), (A1, B44), (A1, B45), (A1, B46), (A1, B47), (A1, B48), (A1, B49), (A1, B50), (A1, B51), (A1, B52), (A1, B53), (A1, B54), (A1, B55), (A1, B56), (A1, B57), (A1, B58), (A1, B59), (A1, B60), (A1, B61), (A1, B62), (A1, B63), (A1, B64), (A1, B65), (A1, B66), (A1, B67), (A1, B68), (A1, B69), (A1, B70), (A1, B71), (A1, B72), (A1, B73), (A1, B74), (A1, B75), (A1, B76), (A1, B77), (A1, B78), (A1, B79), (A1, B80), (A1, B81), (A1, B82), (A1, B83), (A1, B84), (A1, B85), (A1, B86), (A1, B87), (A1, B88), (A1, B89), (A1, B90), (A1, B91), (A1, B92), (A1, B93), (A1, B94), (A1, B95), (A1, B96), (A1, B97), (A1, B98), (A1, B99), (A1, B100), (A1, B101), (A1, B102), (A1, B103), (A1, B104), (A1, B105), (A1, B106), (A1, B107), (A1, B108), (A1, B109), (A1, B110), (A1, B111), (A1, B112), (A1, B113), (A1, B114), (A1, B115), (A1, B116), (A1, B117), (A1, B118), (A1, B119), (A1, B120), (A1, B121), (A1, B122), (A1, B123), (A1, B124), (A1, B125), (A1, B126), (A1, B127), (A1, B128), (

A1, B129), (A1, B130), (A1, B131), (A1, B132), (A1, B133), (A1, B134), (A1, B135),  
(A1, B136), (A1, B137), (A1, B138), (A1, B139), (A1, B140), (A1, B141), (A1, B142)  
, (A1, B143), (A1, B144), (A1, B145), (A1, B146),  
(A2, B1), (A2, B2), (A2, B3), (A2, B4), (A2, B5), (A2, B6), (A2, B7), (A2, B8), (A2, B  
9), (A2, B10), (A2, B11), (A2, B12), (A2, B13), (A2, B14), (A2, B15), (A2, B16), (A2  
, B17), (A2, B18), (A2, B19), (A2, B20), (A2, B21), (A2, B22), (A2, B23), (A2, B24),  
(A2, B25), (A2, B26), (A2, B27), (A2, B28), (A2, B29), (A2, B30), (A2, B31), (A2, B3  
2), (A2, B33), (A2, B34), (A2, B35), (A2, B36), (A2, B37), (A2, B38), (A2, B39), (A2  
, B40), (A2, B41), (A2, B42), (A2, B43), (A2, B44), (A2, B45), (A2, B46), (A2, B47),  
(A2, B48), (A2, B49), (A2, B50), (A2, B51), (A2, B52), (A2, B53), (A2, B54), (A2, B5  
5), (A2, B56), (A2, B57), (A2, B58), (A2, B59), (A2, B60), (A2, B61), (A2, B62), (A2  
, B63), (A2, B64), (A2, B65), (A2, B66), (A2, B67), (A2, B68), (A2, B69), (A2, B70),  
(A2, B71), (A2, B72), (A2, B73), (A2, B74), (A2, B75), (A2, B76), (A2, B77), (A2, B7  
8), (A2, B79), (A2, B80), (A2, B81), (A2, B82), (A2, B83), (A2, B84), (A2, B85), (A2  
, B86), (A2, B87), (A2, B88), (A2, B89), (A2, B90), (A2, B91), (A2, B92), (A2, B93),  
(A2, B94), (A2, B95), (A2, B96), (A2, B97), (A2, B98), (A2, B99), (A2, B100), (A2, B  
101), (A2, B102), (A2, B103), (A2, B104), (A2, B105), (A2, B106), (A2, B107), (A2,  
B108), (A2, B109), (A2, B110), (A2, B111), (A2, B112), (A2, B113), (A2, B114), (A2  
, B115), (A2, B116), (A2, B117), (A2, B118), (A2, B119), (A2, B120), (A2, B121), (A  
2, B122), (A2, B123), (A2, B124), (A2, B125), (A2, B126), (A2, B127), (A2, B128), (A  
2, B129), (A2, B130), (A2, B131), (A2, B132), (A2, B133), (A2, B134), (A2, B135),  
(A2, B136), (A2, B137), (A2, B138), (A2, B139), (A2, B140), (A2, B141), (A2, B142)  
, (A2, B143), (A2, B144), (A2, B145), (A2, B146),  
(A3, B1), (A3, B2), (A3, B3), (A3, B4), (A3, B5), (A3, B6), (A3, B7), (A3, B8), (A3, B  
9), (A3, B10), (A3, B11), (A3, B12), (A3, B13), (A3, B14), (A3, B15), (A3, B16), (A3  
, B17), (A3, B18), (A3, B19), (A3, B20), (A3, B21), (A3, B22), (A3, B23), (A3, B24),  
(A3, B25), (A3, B26), (A3, B27), (A3, B28), (A3, B29), (A3, B30), (A3, B31), (A3, B3  
2), (A3, B33), (A3, B34), (A3, B35), (A3, B36), (A3, B37), (A3, B38), (A3, B39), (A3

, B40), (A3, B41), (A3, B42), (A3, B43), (A3, B44), (A3, B45), (A3, B46), (A3, B47), (A3, B48), (A3, B49), (A3, B50), (A3, B51), (A3, B52), (A3, B53), (A3, B54), (A3, B55), (A3, B56), (A3, B57), (A3, B58), (A3, B59), (A3, B60), (A3, B61), (A3, B62), (A3, B63), (A3, B64), (A3, B65), (A3, B66), (A3, B67), (A3, B68), (A3, B69), (A3, B70), (A3, B71), (A3, B72), (A3, B73), (A3, B74), (A3, B75), (A3, B76), (A3, B77), (A3, B78), (A3, B79), (A3, B80), (A3, B81), (A3, B82), (A3, B83), (A3, B84), (A3, B85), (A3, B86), (A3, B87), (A3, B88), (A3, B89), (A3, B90), (A3, B91), (A3, B92), (A3, B93), (A3, B94), (A3, B95), (A3, B96), (A3, B97), (A3, B98), (A3, B99), (A3, B100), (A3, B101), (A3, B102), (A3, B103), (A3, B104), (A3, B105), (A3, B106), (A3, B107), (A3, B108), (A3, B109), (A3, B110), (A3, B111), (A3, B112), (A3, B113), (A3, B114), (A3, B115), (A3, B116), (A3, B117), (A3, B118), (A3, B119), (A3, B120), (A3, B121), (A3, B122), (A3, B123), (A3, B124), (A3, B125), (A3, B126), (A3, B127), (A3, B128), (A3, B129), (A3, B130), (A3, B131), (A3, B132), (A3, B133), (A3, B134), (A3, B135), (A3, B136), (A3, B137), (A3, B138), (A3, B139), (A3, B140), (A3, B141), (A3, B142), (A3, B143), (A3, B144), (A3, B145), (A3, B146), (A4, B1), (A4, B2), (A4, B3), (A4, B4), (A4, B5), (A4, B6), (A4, B7), (A4, B8), (A4, B9), (A4, B10), (A4, B11), (A4, B12), (A4, B13), (A4, B14), (A4, B15), (A4, B16), (A4, B17), (A4, B18), (A4, B19), (A4, B20), (A4, B21), (A4, B22), (A4, B23), (A4, B24), (A4, B25), (A4, B26), (A4, B27), (A4, B28), (A4, B29), (A4, B30), (A4, B31), (A4, B32), (A4, B33), (A4, B34), (A4, B35), (A4, B36), (A4, B37), (A4, B38), (A4, B39), (A4, B40), (A4, B41), (A4, B42), (A4, B43), (A4, B44), (A4, B45), (A4, B46), (A4, B47), (A4, B48), (A4, B49), (A4, B50), (A4, B51), (A4, B52), (A4, B53), (A4, B54), (A4, B55), (A4, B56), (A4, B57), (A4, B58), (A4, B59), (A4, B60), (A4, B61), (A4, B62), (A4, B63), (A4, B64), (A4, B65), (A4, B66), (A4, B67), (A4, B68), (A4, B69), (A4, B70), (A4, B71), (A4, B72), (A4, B73), (A4, B74), (A4, B75), (A4, B76), (A4, B77), (A4, B78), (A4, B79), (A4, B80), (A4, B81), (A4, B82), (A4, B83), (A4, B84), (A4, B85), (A4, B86), (A4, B87), (A4, B88), (A4, B89), (A4, B90), (A4, B91), (A4, B92), (A4, B93), (A4, B94), (A4, B95), (A4, B96), (A4, B97), (A4, B98), (A4, B99), (A4, B100), (A4, B

101), (A4, B102), (A4, B103), (A4, B104), (A4, B105), (A4, B106), (A4, B107), (A4, B108), (A4, B109), (A4, B110), (A4, B111), (A4, B112), (A4, B113), (A4, B114), (A4, B115), (A4, B116), (A4, B117), (A4, B118), (A4, B119), (A4, B120), (A4, B121), (A4, B122), (A4, B123), (A4, B124), (A4, B125), (A4, B126), (A4, B127), (A4, B128), (A4, B129), (A4, B130), (A4, B131), (A4, B132), (A4, B133), (A4, B134), (A4, B135), (A4, B136), (A4, B137), (A4, B138), (A4, B139), (A4, B140), (A4, B141), (A4, B142), (A4, B143), (A4, B144), (A4, B145), (A4, B146), (A5, B1), (A5, B2), (A5, B3), (A5, B4), (A5, B5), (A5, B6), (A5, B7), (A5, B8), (A5, B9), (A5, B10), (A5, B11), (A5, B12), (A5, B13), (A5, B14), (A5, B15), (A5, B16), (A5, B17), (A5, B18), (A5, B19), (A5, B20), (A5, B21), (A5, B22), (A5, B23), (A5, B24), (A5, B25), (A5, B26), (A5, B27), (A5, B28), (A5, B29), (A5, B30), (A5, B31), (A5, B32), (A5, B33), (A5, B34), (A5, B35), (A5, B36), (A5, B37), (A5, B38), (A5, B39), (A5, B40), (A5, B41), (A5, B42), (A5, B43), (A5, B44), (A5, B45), (A5, B46), (A5, B47), (A5, B48), (A5, B49), (A5, B50), (A5, B51), (A5, B52), (A5, B53), (A5, B54), (A5, B55), (A5, B56), (A5, B57), (A5, B58), (A5, B59), (A5, B60), (A5, B61), (A5, B62), (A5, B63), (A5, B64), (A5, B65), (A5, B66), (A5, B67), (A5, B68), (A5, B69), (A5, B70), (A5, B71), (A5, B72), (A5, B73), (A5, B74), (A5, B75), (A5, B76), (A5, B77), (A5, B78), (A5, B79), (A5, B80), (A5, B81), (A5, B82), (A5, B83), (A5, B84), (A5, B85), (A5, B86), (A5, B87), (A5, B88), (A5, B89), (A5, B90), (A5, B91), (A5, B92), (A5, B93), (A5, B94), (A5, B95), (A5, B96), (A5, B97), (A5, B98), (A5, B99), (A5, B100), (A5, B101), (A5, B102), (A5, B103), (A5, B104), (A5, B105), (A5, B106), (A5, B107), (A5, B108), (A5, B109), (A5, B110), (A5, B111), (A5, B112), (A5, B113), (A5, B114), (A5, B115), (A5, B116), (A5, B117), (A5, B118), (A5, B119), (A5, B120), (A5, B121), (A5, B122), (A5, B123), (A5, B124), (A5, B125), (A5, B126), (A5, B127), (A5, B128), (A5, B129), (A5, B130), (A5, B131), (A5, B132), (A5, B133), (A5, B134), (A5, B135), (A5, B136), (A5, B137), (A5, B138), (A5, B139), (A5, B140), (A5, B141), (A5, B142), (A5, B143), (A5, B144), (A5, B145), (A5, B146), (A6, B1), (A6, B2), (A6, B3), (A6, B4), (A6, B5), (A6, B6), (A6, B7), (A6, B8), (A6, B

9), (A6, B10), (A6, B11), (A6, B12), (A6, B13), (A6, B14), (A6, B15), (A6, B16), (A6, B17), (A6, B18), (A6, B19), (A6, B20), (A6, B21), (A6, B22), (A6, B23), (A6, B24), (A6, B25), (A6, B26), (A6, B27), (A6, B28), (A6, B29), (A6, B30), (A6, B31), (A6, B32), (A6, B33), (A6, B34), (A6, B35), (A6, B36), (A6, B37), (A6, B38), (A6, B39), (A6, B40), (A6, B41), (A6, B42), (A6, B43), (A6, B44), (A6, B45), (A6, B46), (A6, B47), (A6, B48), (A6, B49), (A6, B50), (A6, B51), (A6, B52), (A6, B53), (A6, B54), (A6, B55), (A6, B56), (A6, B57), (A6, B58), (A6, B59), (A6, B60), (A6, B61), (A6, B62), (A6, B63), (A6, B64), (A6, B65), (A6, B66), (A6, B67), (A6, B68), (A6, B69), (A6, B70), (A6, B71), (A6, B72), (A6, B73), (A6, B74), (A6, B75), (A6, B76), (A6, B77), (A6, B78), (A6, B79), (A6, B80), (A6, B81), (A6, B82), (A6, B83), (A6, B84), (A6, B85), (A6, B86), (A6, B87), (A6, B88), (A6, B89), (A6, B90), (A6, B91), (A6, B92), (A6, B93), (A6, B94), (A6, B95), (A6, B96), (A6, B97), (A6, B98), (A6, B99), (A6, B100), (A6, B101), (A6, B102), (A6, B103), (A6, B104), (A6, B105), (A6, B106), (A6, B107), (A6, B108), (A6, B109), (A6, B110), (A6, B111), (A6, B112), (A6, B113), (A6, B114), (A6, B115), (A6, B116), (A6, B117), (A6, B118), (A6, B119), (A6, B120), (A6, B121), (A6, B122), (A6, B123), (A6, B124), (A6, B125), (A6, B126), (A6, B127), (A6, B128), (A6, B129), (A6, B130), (A6, B131), (A6, B132), (A6, B133), (A6, B134), (A6, B135), (A6, B136), (A6, B137), (A6, B138), (A6, B139), (A6, B140), (A6, B141), (A6, B142), (A6, B143), (A6, B144), (A6, B145), (A6, B146), (A7, B1), (A7, B2), (A7, B3), (A7, B4), (A7, B5), (A7, B6), (A7, B7), (A7, B8), (A7, B9), (A7, B10), (A7, B11), (A7, B12), (A7, B13), (A7, B14), (A7, B15), (A7, B16), (A7, B17), (A7, B18), (A7, B19), (A7, B20), (A7, B21), (A7, B22), (A7, B23), (A7, B24), (A7, B25), (A7, B26), (A7, B27), (A7, B28), (A7, B29), (A7, B30), (A7, B31), (A7, B32), (A7, B33), (A7, B34), (A7, B35), (A7, B36), (A7, B37), (A7, B38), (A7, B39), (A7, B40), (A7, B41), (A7, B42), (A7, B43), (A7, B44), (A7, B45), (A7, B46), (A7, B47), (A7, B48), (A7, B49), (A7, B50), (A7, B51), (A7, B52), (A7, B53), (A7, B54), (A7, B55), (A7, B56), (A7, B57), (A7, B58), (A7, B59), (A7, B60), (A7, B61), (A7, B62), (A7, B63), (A7, B64), (A7, B65), (A7, B66), (A7, B67), (A7, B68), (A7, B69), (A7, B70),

(A7, B71), (A7, B72), (A7, B73), (A7, B74), (A7, B75), (A7, B76), (A7, B77), (A7, B78), (A7, B79), (A7, B80), (A7, B81), (A7, B82), (A7, B83), (A7, B84), (A7, B85), (A7, B86), (A7, B87), (A7, B88), (A7, B89), (A7, B90), (A7, B91), (A7, B92), (A7, B93), (A7, B94), (A7, B95), (A7, B96), (A7, B97), (A7, B98), (A7, B99), (A7, B100), (A7, B101), (A7, B102), (A7, B103), (A7, B104), (A7, B105), (A7, B106), (A7, B107), (A7, B108), (A7, B109), (A7, B110), (A7, B111), (A7, B112), (A7, B113), (A7, B114), (A7, B115), (A7, B116), (A7, B117), (A7, B118), (A7, B119), (A7, B120), (A7, B121), (A7, B122), (A7, B123), (A7, B124), (A7, B125), (A7, B126), (A7, B127), (A7, B128), (A7, B129), (A7, B130), (A7, B131), (A7, B132), (A7, B133), (A7, B134), (A7, B135), (A7, B136), (A7, B137), (A7, B138), (A7, B139), (A7, B140), (A7, B141), (A7, B142), (A7, B143), (A7, B144), (A7, B145), (A7, B146), (A8, B1), (A8, B2), (A8, B3), (A8, B4), (A8, B5), (A8, B6), (A8, B7), (A8, B8), (A8, B9), (A8, B10), (A8, B11), (A8, B12), (A8, B13), (A8, B14), (A8, B15), (A8, B16), (A8, B17), (A8, B18), (A8, B19), (A8, B20), (A8, B21), (A8, B22), (A8, B23), (A8, B24), (A8, B25), (A8, B26), (A8, B27), (A8, B28), (A8, B29), (A8, B30), (A8, B31), (A8, B32), (A8, B33), (A8, B34), (A8, B35), (A8, B36), (A8, B37), (A8, B38), (A8, B39), (A8, B40), (A8, B41), (A8, B42), (A8, B43), (A8, B44), (A8, B45), (A8, B46), (A8, B47), (A8, B48), (A8, B49), (A8, B50), (A8, B51), (A8, B52), (A8, B53), (A8, B54), (A8, B55), (A8, B56), (A8, B57), (A8, B58), (A8, B59), (A8, B60), (A8, B61), (A8, B62), (A8, B63), (A8, B64), (A8, B65), (A8, B66), (A8, B67), (A8, B68), (A8, B69), (A8, B70), (A8, B71), (A8, B72), (A8, B73), (A8, B74), (A8, B75), (A8, B76), (A8, B77), (A8, B78), (A8, B79), (A8, B80), (A8, B81), (A8, B82), (A8, B83), (A8, B84), (A8, B85), (A8, B86), (A8, B87), (A8, B88), (A8, B89), (A8, B90), (A8, B91), (A8, B92), (A8, B93), (A8, B94), (A8, B95), (A8, B96), (A8, B97), (A8, B98), (A8, B99), (A8, B100), (A8, B101), (A8, B102), (A8, B103), (A8, B104), (A8, B105), (A8, B106), (A8, B107), (A8, B108), (A8, B109), (A8, B110), (A8, B111), (A8, B112), (A8, B113), (A8, B114), (A8, B115), (A8, B116), (A8, B117), (A8, B118), (A8, B119), (A8, B120), (A8, B121), (A8, B122), (A8, B123), (A8, B124), (A8, B125), (A8, B126), (A8, B127), (A8, B128), (

(A8, B129), (A8, B130), (A8, B131), (A8, B132), (A8, B133), (A8, B134), (A8, B135),  
(A8, B136), (A8, B137), (A8, B138), (A8, B139), (A8, B140), (A8, B141), (A8, B142),  
(A8, B143), (A8, B144), (A8, B145), (A8, B146),  
(A9, B1), (A9, B2), (A9, B3), (A9, B4), (A9, B5), (A9, B6), (A9, B7), (A9, B8), (A9, B  
9), (A9, B10), (A9, B11), (A9, B12), (A9, B13), (A9, B14), (A9, B15), (A9, B16), (A9  
, B17), (A9, B18), (A9, B19), (A9, B20), (A9, B21), (A9, B22), (A9, B23), (A9, B24),  
(A9, B25), (A9, B26), (A9, B27), (A9, B28), (A9, B29), (A9, B30), (A9, B31), (A9, B3  
2), (A9, B33), (A9, B34), (A9, B35), (A9, B36), (A9, B37), (A9, B38), (A9, B39), (A9  
, B40), (A9, B41), (A9, B42), (A9, B43), (A9, B44), (A9, B45), (A9, B46), (A9, B47),  
(A9, B48), (A9, B49), (A9, B50), (A9, B51), (A9, B52), (A9, B53), (A9, B54), (A9, B5  
5), (A9, B56), (A9, B57), (A9, B58), (A9, B59), (A9, B60), (A9, B61), (A9, B62), (A9  
, B63), (A9, B64), (A9, B65), (A9, B66), (A9, B67), (A9, B68), (A9, B69), (A9, B70),  
(A9, B71), (A9, B72), (A9, B73), (A9, B74), (A9, B75), (A9, B76), (A9, B77), (A9, B7  
8), (A9, B79), (A9, B80), (A9, B81), (A9, B82), (A9, B83), (A9, B84), (A9, B85), (A9  
, B86), (A9, B87), (A9, B88), (A9, B89), (A9, B90), (A9, B91), (A9, B92), (A9, B93),  
(A9, B94), (A9, B95), (A9, B96), (A9, B97), (A9, B98), (A9, B99), (A9, B100), (A9, B  
101), (A9, B102), (A9, B103), (A9, B104), (A9, B105), (A9, B106), (A9, B107), (A9,  
B108), (A9, B109), (A9, B110), (A9, B111), (A9, B112), (A9, B113), (A9, B114), (A9  
, B115), (A9, B116), (A9, B117), (A9, B118), (A9, B119), (A9, B120), (A9, B121), (A  
9, B122), (A9, B123), (A9, B124), (A9, B125), (A9, B126), (A9, B127), (A9, B128), (A  
9, B129), (A9, B130), (A9, B131), (A9, B132), (A9, B133), (A9, B134), (A9, B135),  
(A9, B136), (A9, B137), (A9, B138), (A9, B139), (A9, B140), (A9, B141), (A9, B142),  
(A9, B143), (A9, B144), (A9, B145), (A9, B146),  
(A10, B1), (A10, B2), (A10, B3), (A10, B4), (A10, B5), (A10, B6), (A10, B7), (A10, B  
8), (A10, B9), (A10, B10), (A10, B11), (A10, B12), (A10, B13), (A10, B14), (A10, B1  
5), (A10, B16), (A10, B17), (A10, B18), (A10, B19), (A10, B20), (A10, B21), (A10, B  
22), (A10, B23), (A10, B24), (A10, B25), (A10, B26), (A10, B27), (A10, B28), (A10,  
B29), (A10, B30), (A10, B31), (A10, B32), (A10, B33), (A10, B34), (A10, B35), (A10

, B36), (A10, B37), (A10, B38), (A10, B39), (A10, B40), (A10, B41), (A10, B42), (A10, B43), (A10, B44), (A10, B45), (A10, B46), (A10, B47), (A10, B48), (A10, B49), (A10, B50), (A10, B51), (A10, B52), (A10, B53), (A10, B54), (A10, B55), (A10, B56), (A10, B57), (A10, B58), (A10, B59), (A10, B60), (A10, B61), (A10, B62), (A10, B63), (A10, B64), (A10, B65), (A10, B66), (A10, B67), (A10, B68), (A10, B69), (A10, B70), (A10, B71), (A10, B72), (A10, B73), (A10, B74), (A10, B75), (A10, B76), (A10, B77), (A10, B78), (A10, B79), (A10, B80), (A10, B81), (A10, B82), (A10, B83), (A10, B84), (A10, B85), (A10, B86), (A10, B87), (A10, B88), (A10, B89), (A10, B90), (A10, B91), (A10, B92), (A10, B93), (A10, B94), (A10, B95), (A10, B96), (A10, B97), (A10, B98), (A10, B99), (A10, B100), (A10, B101), (A10, B102), (A10, B103), (A10, B104), (A10, B105), (A10, B106), (A10, B107), (A10, B108), (A10, B109), (A10, B110), (A10, B111), (A10, B112), (A10, B113), (A10, B114), (A10, B115), (A10, B116), (A10, B117), (A10, B118), (A10, B119), (A10, B120), (A10, B121), (A10, B122), (A10, B123), (A10, B124), (A10, B125), (A10, B126), (A10, B127), (A10, B128), (A10, B129), (A10, B130), (A10, B131), (A10, B132), (A10, B133), (A10, B134), (A10, B135), (A10, B136), (A10, B137), (A10, B138), (A10, B139), (A10, B140), (A10, B141), (A10, B142), (A10, B143), (A10, B144), (A10, B145), (A10, B146), (A11, B1), (A11, B2), (A11, B3), (A11, B4), (A11, B5), (A11, B6), (A11, B7), (A11, B8), (A11, B9), (A11, B10), (A11, B11), (A11, B12), (A11, B13), (A11, B14), (A11, B15), (A11, B16), (A11, B17), (A11, B18), (A11, B19), (A11, B20), (A11, B21), (A11, B22), (A11, B23), (A11, B24), (A11, B25), (A11, B26), (A11, B27), (A11, B28), (A11, B29), (A11, B30), (A11, B31), (A11, B32), (A11, B33), (A11, B34), (A11, B35), (A11, B36), (A11, B37), (A11, B38), (A11, B39), (A11, B40), (A11, B41), (A11, B42), (A11, B43), (A11, B44), (A11, B45), (A11, B46), (A11, B47), (A11, B48), (A11, B49), (A11, B50), (A11, B51), (A11, B52), (A11, B53), (A11, B54), (A11, B55), (A11, B56), (A11, B57), (A11, B58), (A11, B59), (A11, B60), (A11, B61), (A11, B62), (A11, B63), (A11, B64), (A11, B65), (A11, B66), (A11, B67), (A11, B68), (A11, B69), (A11, B70), (A11, B71), (A11, B72), (A11, B73), (A11, B74), (A11, B75), (A11, B76), (A11, B77

, (A11, B78), (A11, B79), (A11, B80), (A11, B81), (A11, B82), (A11, B83), (A11, B84), (A11, B85), (A11, B86), (A11, B87), (A11, B88), (A11, B89), (A11, B90), (A11, B91), (A11, B92), (A11, B93), (A11, B94), (A11, B95), (A11, B96), (A11, B97), (A11, B98), (A11, B99), (A11, B100), (A11, B101), (A11, B102), (A11, B103), (A11, B104), (A11, B105), (A11, B106), (A11, B107), (A11, B108), (A11, B109), (A11, B110), (A11, B111), (A11, B112), (A11, B113), (A11, B114), (A11, B115), (A11, B116), (A11, B117), (A11, B118), (A11, B119), (A11, B120), (A11, B121), (A11, B122), (A11, B123), (A11, B124), (A11, B125), (A11, B126), (A11, B127), (A11, B128), (A11, B129), (A11, B130), (A11, B131), (A11, B132), (A11, B133), (A11, B134), (A11, B135), (A11, B136), (A11, B137), (A11, B138), (A11, B139), (A11, B140), (A11, B141), (A11, B142), (A11, B143), (A11, B144), (A11, B145), (A11, B146), (A12, B1), (A12, B2), (A12, B3), (A12, B4), (A12, B5), (A12, B6), (A12, B7), (A12, B8), (A12, B9), (A12, B10), (A12, B11), (A12, B12), (A12, B13), (A12, B14), (A12, B15), (A12, B16), (A12, B17), (A12, B18), (A12, B19), (A12, B20), (A12, B21), (A12, B22), (A12, B23), (A12, B24), (A12, B25), (A12, B26), (A12, B27), (A12, B28), (A12, B29), (A12, B30), (A12, B31), (A12, B32), (A12, B33), (A12, B34), (A12, B35), (A12, B36), (A12, B37), (A12, B38), (A12, B39), (A12, B40), (A12, B41), (A12, B42), (A12, B43), (A12, B44), (A12, B45), (A12, B46), (A12, B47), (A12, B48), (A12, B49), (A12, B50), (A12, B51), (A12, B52), (A12, B53), (A12, B54), (A12, B55), (A12, B56), (A12, B57), (A12, B58), (A12, B59), (A12, B60), (A12, B61), (A12, B62), (A12, B63), (A12, B64), (A12, B65), (A12, B66), (A12, B67), (A12, B68), (A12, B69), (A12, B70), (A12, B71), (A12, B72), (A12, B73), (A12, B74), (A12, B75), (A12, B76), (A12, B77), (A12, B78), (A12, B79), (A12, B80), (A12, B81), (A12, B82), (A12, B83), (A12, B84), (A12, B85), (A12, B86), (A12, B87), (A12, B88), (A12, B89), (A12, B90), (A12, B91), (A12, B92), (A12, B93), (A12, B94), (A12, B95), (A12, B96), (A12, B97), (A12, B98), (A12, B99), (A12, B100), (A12, B101), (A12, B102), (A12, B103), (A12, B104), (A12, B105), (A12, B106), (A12, B107), (A12, B108), (A12, B109), (A12, B110), (A12, B111), (A12, B112), (A12, B113), (A12, B114), (A12, B115), (A12, B116), (A12,

B117), (A12, B118), (A12, B119), (A12, B120), (A12, B121), (A12, B122), (A12, B123), (A12, B124), (A12, B125), (A12, B126), (A12, B127), (A12, B128), (A12, B129), (A12, B130), (A12, B131), (A12, B132), (A12, B133), (A12, B134), (A12, B135), (A12, B136), (A12, B137), (A12, B138), (A12, B139), (A12, B140), (A12, B141), (A12, B142), (A12, B143), (A12, B144), (A12, B145), (A12, B146), (A13, B1), (A13, B2), (A13, B3), (A13, B4), (A13, B5), (A13, B6), (A13, B7), (A13, B8), (A13, B9), (A13, B10), (A13, B11), (A13, B12), (A13, B13), (A13, B14), (A13, B15), (A13, B16), (A13, B17), (A13, B18), (A13, B19), (A13, B20), (A13, B21), (A13, B22), (A13, B23), (A13, B24), (A13, B25), (A13, B26), (A13, B27), (A13, B28), (A13, B29), (A13, B30), (A13, B31), (A13, B32), (A13, B33), (A13, B34), (A13, B35), (A13, B36), (A13, B37), (A13, B38), (A13, B39), (A13, B40), (A13, B41), (A13, B42), (A13, B43), (A13, B44), (A13, B45), (A13, B46), (A13, B47), (A13, B48), (A13, B49), (A13, B50), (A13, B51), (A13, B52), (A13, B53), (A13, B54), (A13, B55), (A13, B56), (A13, B57), (A13, B58), (A13, B59), (A13, B60), (A13, B61), (A13, B62), (A13, B63), (A13, B64), (A13, B65), (A13, B66), (A13, B67), (A13, B68), (A13, B69), (A13, B70), (A13, B71), (A13, B72), (A13, B73), (A13, B74), (A13, B75), (A13, B76), (A13, B77), (A13, B78), (A13, B79), (A13, B80), (A13, B81), (A13, B82), (A13, B83), (A13, B84), (A13, B85), (A13, B86), (A13, B87), (A13, B88), (A13, B89), (A13, B90), (A13, B91), (A13, B92), (A13, B93), (A13, B94), (A13, B95), (A13, B96), (A13, B97), (A13, B98), (A13, B99), (A13, B100), (A13, B101), (A13, B102), (A13, B103), (A13, B104), (A13, B105), (A13, B106), (A13, B107), (A13, B108), (A13, B109), (A13, B110), (A13, B111), (A13, B112), (A13, B113), (A13, B114), (A13, B115), (A13, B116), (A13, B117), (A13, B118), (A13, B119), (A13, B120), (A13, B121), (A13, B122), (A13, B123), (A13, B124), (A13, B125), (A13, B126), (A13, B127), (A13, B128), (A13, B129), (A13, B130), (A13, B131), (A13, B132), (A13, B133), (A13, B134), (A13, B135), (A13, B136), (A13, B137), (A13, B138), (A13, B139), (A13, B140), (A13, B141), (A13, B142), (A13, B143), (A13, B144), (A13, B145), (A13, B146), (A14, B1), (A14, B2), (A14, B3), (A14, B4), (A14, B5), (A14, B6), (A14, B7), (A14, B

8), (A14, B9), (A14, B10), (A14, B11), (A14, B12), (A14, B13), (A14, B14), (A14, B15), (A14, B16), (A14, B17), (A14, B18), (A14, B19), (A14, B20), (A14, B21), (A14, B22), (A14, B23), (A14, B24), (A14, B25), (A14, B26), (A14, B27), (A14, B28), (A14, B29), (A14, B30), (A14, B31), (A14, B32), (A14, B33), (A14, B34), (A14, B35), (A14, B36), (A14, B37), (A14, B38), (A14, B39), (A14, B40), (A14, B41), (A14, B42), (A14, B43), (A14, B44), (A14, B45), (A14, B46), (A14, B47), (A14, B48), (A14, B49), (A14, B50), (A14, B51), (A14, B52), (A14, B53), (A14, B54), (A14, B55), (A14, B56), (A14, B57), (A14, B58), (A14, B59), (A14, B60), (A14, B61), (A14, B62), (A14, B63), (A14, B64), (A14, B65), (A14, B66), (A14, B67), (A14, B68), (A14, B69), (A14, B70), (A14, B71), (A14, B72), (A14, B73), (A14, B74), (A14, B75), (A14, B76), (A14, B77), (A14, B78), (A14, B79), (A14, B80), (A14, B81), (A14, B82), (A14, B83), (A14, B84), (A14, B85), (A14, B86), (A14, B87), (A14, B88), (A14, B89), (A14, B90), (A14, B91), (A14, B92), (A14, B93), (A14, B94), (A14, B95), (A14, B96), (A14, B97), (A14, B98), (A14, B99), (A14, B100), (A14, B101), (A14, B102), (A14, B103), (A14, B104), (A14, B105), (A14, B106), (A14, B107), (A14, B108), (A14, B109), (A14, B110), (A14, B111), (A14, B112), (A14, B113), (A14, B114), (A14, B115), (A14, B116), (A14, B117), (A14, B118), (A14, B119), (A14, B120), (A14, B121), (A14, B122), (A14, B123), (A14, B124), (A14, B125), (A14, B126), (A14, B127), (A14, B128), (A14, B129), (A14, B130), (A14, B131), (A14, B132), (A14, B133), (A14, B134), (A14, B135), (A14, B136), (A14, B137), (A14, B138), (A14, B139), (A14, B140), (A14, B141), (A14, B142), (A14, B143), (A14, B144), (A14, B145), (A14, B146), (A15, B1), (A15, B2), (A15, B3), (A15, B4), (A15, B5), (A15, B6), (A15, B7), (A15, B8), (A15, B9), (A15, B10), (A15, B11), (A15, B12), (A15, B13), (A15, B14), (A15, B15), (A15, B16), (A15, B17), (A15, B18), (A15, B19), (A15, B20), (A15, B21), (A15, B22), (A15, B23), (A15, B24), (A15, B25), (A15, B26), (A15, B27), (A15, B28), (A15, B29), (A15, B30), (A15, B31), (A15, B32), (A15, B33), (A15, B34), (A15, B35), (A15, B36), (A15, B37), (A15, B38), (A15, B39), (A15, B40), (A15, B41), (A15, B42), (A15, B43), (A15, B44), (A15, B45), (A15, B46), (A15, B47), (A15, B48), (A15, B49), (A

15, B50), (A15, B51), (A15, B52), (A15, B53), (A15, B54), (A15, B55), (A15, B56), (A15, B57), (A15, B58), (A15, B59), (A15, B60), (A15, B61), (A15, B62), (A15, B63), (A15, B64), (A15, B65), (A15, B66), (A15, B67), (A15, B68), (A15, B69), (A15, B70), (A15, B71), (A15, B72), (A15, B73), (A15, B74), (A15, B75), (A15, B76), (A15, B77), (A15, B78), (A15, B79), (A15, B80), (A15, B81), (A15, B82), (A15, B83), (A15, B84), (A15, B85), (A15, B86), (A15, B87), (A15, B88), (A15, B89), (A15, B90), (A15, B91), (A15, B92), (A15, B93), (A15, B94), (A15, B95), (A15, B96), (A15, B97), (A15, B98), (A15, B99), (A15, B100), (A15, B101), (A15, B102), (A15, B103), (A15, B104), (A15, B105), (A15, B106), (A15, B107), (A15, B108), (A15, B109), (A15, B110), (A15, B111), (A15, B112), (A15, B113), (A15, B114), (A15, B115), (A15, B116), (A15, B117), (A15, B118), (A15, B119), (A15, B120), (A15, B121), (A15, B122), (A15, B123), (A15, B124), (A15, B125), (A15, B126), (A15, B127), (A15, B128), (A15, B129), (A15, B130), (A15, B131), (A15, B132), (A15, B133), (A15, B134), (A15, B135), (A15, B136), (A15, B137), (A15, B138), (A15, B139), (A15, B140), (A15, B141), (A15, B142), (A15, B143), (A15, B144), (A15, B145), (A15, B146), (A16, B1), (A16, B2), (A16, B3), (A16, B4), (A16, B5), (A16, B6), (A16, B7), (A16, B8), (A16, B9), (A16, B10), (A16, B11), (A16, B12), (A16, B13), (A16, B14), (A16, B15), (A16, B16), (A16, B17), (A16, B18), (A16, B19), (A16, B20), (A16, B21), (A16, B22), (A16, B23), (A16, B24), (A16, B25), (A16, B26), (A16, B27), (A16, B28), (A16, B29), (A16, B30), (A16, B31), (A16, B32), (A16, B33), (A16, B34), (A16, B35), (A16, B36), (A16, B37), (A16, B38), (A16, B39), (A16, B40), (A16, B41), (A16, B42), (A16, B43), (A16, B44), (A16, B45), (A16, B46), (A16, B47), (A16, B48), (A16, B49), (A16, B50), (A16, B51), (A16, B52), (A16, B53), (A16, B54), (A16, B55), (A16, B56), (A16, B57), (A16, B58), (A16, B59), (A16, B60), (A16, B61), (A16, B62), (A16, B63), (A16, B64), (A16, B65), (A16, B66), (A16, B67), (A16, B68), (A16, B69), (A16, B70), (A16, B71), (A16, B72), (A16, B73), (A16, B74), (A16, B75), (A16, B76), (A16, B77), (A16, B78), (A16, B79), (A16, B80), (A16, B81), (A16, B82), (A16, B83), (A16, B84), (A16, B85), (A16, B86), (A16, B87), (A16, B88), (A16, B89), (A16, B90), (A16, B

91), (A16, B92), (A16, B93), (A16, B94), (A16, B95), (A16, B96), (A16, B97), (A16, B98), (A16, B99), (A16, B100), (A16, B101), (A16, B102), (A16, B103), (A16, B104), (A16, B105), (A16, B106), (A16, B107), (A16, B108), (A16, B109), (A16, B110), (A16, B111), (A16, B112), (A16, B113), (A16, B114), (A16, B115), (A16, B116), (A16, B117), (A16, B118), (A16, B119), (A16, B120), (A16, B121), (A16, B122), (A16, B123), (A16, B124), (A16, B125), (A16, B126), (A16, B127), (A16, B128), (A16, B129), (A16, B130), (A16, B131), (A16, B132), (A16, B133), (A16, B134), (A16, B135), (A16, B136), (A16, B137), (A16, B138), (A16, B139), (A16, B140), (A16, B141), (A16, B142), (A16, B143), (A16, B144), (A16, B145), (A16, B146), (A17, B1), (A17, B2), (A17, B3), (A17, B4), (A17, B5), (A17, B6), (A17, B7), (A17, B8), (A17, B9), (A17, B10), (A17, B11), (A17, B12), (A17, B13), (A17, B14), (A17, B15), (A17, B16), (A17, B17), (A17, B18), (A17, B19), (A17, B20), (A17, B21), (A17, B22), (A17, B23), (A17, B24), (A17, B25), (A17, B26), (A17, B27), (A17, B28), (A17, B29), (A17, B30), (A17, B31), (A17, B32), (A17, B33), (A17, B34), (A17, B35), (A17, B36), (A17, B37), (A17, B38), (A17, B39), (A17, B40), (A17, B41), (A17, B42), (A17, B43), (A17, B44), (A17, B45), (A17, B46), (A17, B47), (A17, B48), (A17, B49), (A17, B50), (A17, B51), (A17, B52), (A17, B53), (A17, B54), (A17, B55), (A17, B56), (A17, B57), (A17, B58), (A17, B59), (A17, B60), (A17, B61), (A17, B62), (A17, B63), (A17, B64), (A17, B65), (A17, B66), (A17, B67), (A17, B68), (A17, B69), (A17, B70), (A17, B71), (A17, B72), (A17, B73), (A17, B74), (A17, B75), (A17, B76), (A17, B77), (A17, B78), (A17, B79), (A17, B80), (A17, B81), (A17, B82), (A17, B83), (A17, B84), (A17, B85), (A17, B86), (A17, B87), (A17, B88), (A17, B89), (A17, B90), (A17, B91), (A17, B92), (A17, B93), (A17, B94), (A17, B95), (A17, B96), (A17, B97), (A17, B98), (A17, B99), (A17, B100), (A17, B101), (A17, B102), (A17, B103), (A17, B104), (A17, B105), (A17, B106), (A17, B107), (A17, B108), (A17, B109), (A17, B110), (A17, B111), (A17, B112), (A17, B113), (A17, B114), (A17, B115), (A17, B116), (A17, B117), (A17, B118), (A17, B119), (A17, B120), (A17, B121), (A17, B122), (A17, B123), (A17, B124), (A17, B125), (A17, B126), (A17, B127), (A17, B128), (A17, B129),

(A17, B130), (A17, B131), (A17, B132), (A17, B133), (A17, B134), (A17, B135), (A17, B136), (A17, B137), (A17, B138), (A17, B139), (A17, B140), (A17, B141), (A17, B142), (A17, B143), (A17, B144), (A17, B145), (A17, B146),

(A18, B1), (A18, B2), (A18, B3), (A18, B4), (A18, B5), (A18, B6), (A18, B7), (A18, B8), (A18, B9), (A18, B10), (A18, B11), (A18, B12), (A18, B13), (A18, B14), (A18, B15), (A18, B16), (A18, B17), (A18, B18), (A18, B19), (A18, B20), (A18, B21), (A18, B22), (A18, B23), (A18, B24), (A18, B25), (A18, B26), (A18, B27), (A18, B28), (A18, B29), (A18, B30), (A18, B31), (A18, B32), (A18, B33), (A18, B34), (A18, B35), (A18, B36), (A18, B37), (A18, B38), (A18, B39), (A18, B40), (A18, B41), (A18, B42), (A18, B43), (A18, B44), (A18, B45), (A18, B46), (A18, B47), (A18, B48), (A18, B49), (A18, B50), (A18, B51), (A18, B52), (A18, B53), (A18, B54), (A18, B55), (A18, B56), (A18, B57), (A18, B58), (A18, B59), (A18, B60), (A18, B61), (A18, B62), (A18, B63), (A18, B64), (A18, B65), (A18, B66), (A18, B67), (A18, B68), (A18, B69), (A18, B70), (A18, B71), (A18, B72), (A18, B73), (A18, B74), (A18, B75), (A18, B76), (A18, B77), (A18, B78), (A18, B79), (A18, B80), (A18, B81), (A18, B82), (A18, B83), (A18, B84), (A18, B85), (A18, B86), (A18, B87), (A18, B88), (A18, B89), (A18, B90), (A18, B91), (A18, B92), (A18, B93), (A18, B94), (A18, B95), (A18, B96), (A18, B97), (A18, B98), (A18, B99), (A18, B100), (A18, B101), (A18, B102), (A18, B103), (A18, B104), (A18, B105), (A18, B106), (A18, B107), (A18, B108), (A18, B109), (A18, B110), (A18, B111), (A18, B112), (A18, B113), (A18, B114), (A18, B115), (A18, B116), (A18, B117), (A18, B118), (A18, B119), (A18, B120), (A18, B121), (A18, B122), (A18, B123), (A18, B124), (A18, B125), (A18, B126), (A18, B127), (A18, B128), (A18, B129), (A18, B130), (A18, B131), (A18, B132), (A18, B133), (A18, B134), (A18, B135), (A18, B136), (A18, B137), (A18, B138), (A18, B139), (A18, B140), (A18, B141), (A18, B142), (A18, B143), (A18, B144), (A18, B145), (A18, B146),

(A19, B1), (A19, B2), (A19, B3), (A19, B4), (A19, B5), (A19, B6), (A19, B7), (A19, B8), (A19, B9), (A19, B10), (A19, B11), (A19, B12), (A19, B13), (A19, B14), (A19, B15), (A19, B16), (A19, B17), (A19, B18), (A19, B19), (A19, B20), (A19, B21), (A19, B

22), (A19, B23), (A19, B24), (A19, B25), (A19, B26), (A19, B27), (A19, B28), (A19, B29), (A19, B30), (A19, B31), (A19, B32), (A19, B33), (A19, B34), (A19, B35), (A19, B36), (A19, B37), (A19, B38), (A19, B39), (A19, B40), (A19, B41), (A19, B42), (A19, B43), (A19, B44), (A19, B45), (A19, B46), (A19, B47), (A19, B48), (A19, B49), (A19, B50), (A19, B51), (A19, B52), (A19, B53), (A19, B54), (A19, B55), (A19, B56), (A19, B57), (A19, B58), (A19, B59), (A19, B60), (A19, B61), (A19, B62), (A19, B63), (A19, B64), (A19, B65), (A19, B66), (A19, B67), (A19, B68), (A19, B69), (A19, B70), (A19, B71), (A19, B72), (A19, B73), (A19, B74), (A19, B75), (A19, B76), (A19, B77), (A19, B78), (A19, B79), (A19, B80), (A19, B81), (A19, B82), (A19, B83), (A19, B84), (A19, B85), (A19, B86), (A19, B87), (A19, B88), (A19, B89), (A19, B90), (A19, B91), (A19, B92), (A19, B93), (A19, B94), (A19, B95), (A19, B96), (A19, B97), (A19, B98), (A19, B99), (A19, B100), (A19, B101), (A19, B102), (A19, B103), (A19, B104), (A19, B105), (A19, B106), (A19, B107), (A19, B108), (A19, B109), (A19, B110), (A19, B111), (A19, B112), (A19, B113), (A19, B114), (A19, B115), (A19, B116), (A19, B117), (A19, B118), (A19, B119), (A19, B120), (A19, B121), (A19, B122), (A19, B123), (A19, B124), (A19, B125), (A19, B126), (A19, B127), (A19, B128), (A19, B129), (A19, B130), (A19, B131), (A19, B132), (A19, B133), (A19, B134), (A19, B135), (A19, B136), (A19, B137), (A19, B138), (A19, B139), (A19, B140), (A19, B141), (A19, B142), (A19, B143), (A19, B144), (A19, B145), (A19, B146), (A20, B1), (A20, B2), (A20, B3), (A20, B4), (A20, B5), (A20, B6), (A20, B7), (A20, B8), (A20, B9), (A20, B10), (A20, B11), (A20, B12), (A20, B13), (A20, B14), (A20, B15), (A20, B16), (A20, B17), (A20, B18), (A20, B19), (A20, B20), (A20, B21), (A20, B22), (A20, B23), (A20, B24), (A20, B25), (A20, B26), (A20, B27), (A20, B28), (A20, B29), (A20, B30), (A20, B31), (A20, B32), (A20, B33), (A20, B34), (A20, B35), (A20, B36), (A20, B37), (A20, B38), (A20, B39), (A20, B40), (A20, B41), (A20, B42), (A20, B43), (A20, B44), (A20, B45), (A20, B46), (A20, B47), (A20, B48), (A20, B49), (A20, B50), (A20, B51), (A20, B52), (A20, B53), (A20, B54), (A20, B55), (A20, B56), (A20, B57), (A20, B58), (A20, B59), (A20, B60), (A20, B61), (A20, B62), (A20, B63),

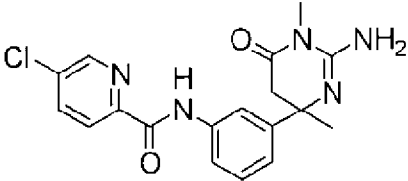
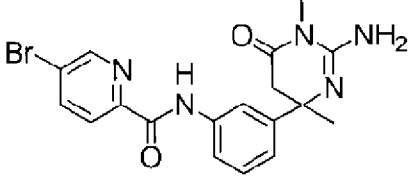
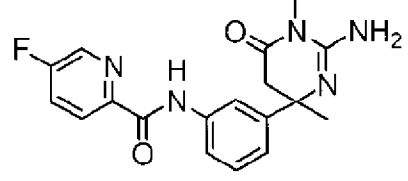
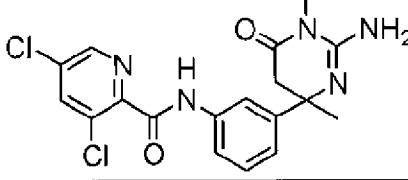
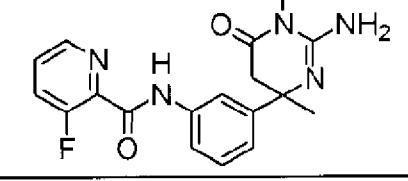
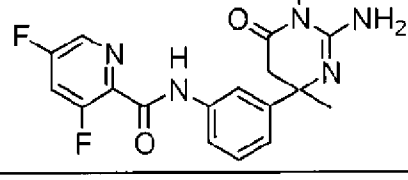
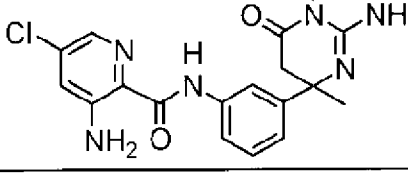
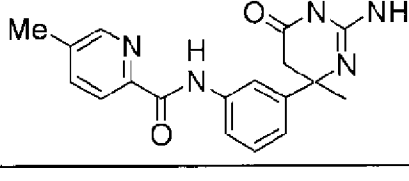
(A20, B64), (A20, B65), (A20, B66), (A20, B67), (A20, B68), (A20, B69), (A20, B70), (A20, B71), (A20, B72), (A20, B73), (A20, B74), (A20, B75), (A20, B76), (A20, B77), (A20, B78), (A20, B79), (A20, B80), (A20, B81), (A20, B82), (A20, B83), (A20, B84), (A20, B85), (A20, B86), (A20, B87), (A20, B88), (A20, B89), (A20, B90), (A20, B91), (A20, B92), (A20, B93), (A20, B94), (A20, B95), (A20, B96), (A20, B97), (A20, B98), (A20, B99), (A20, B100), (A20, B101), (A20, B102), (A20, B103), (A20, B104), (A20, B105), (A20, B106), (A20, B107), (A20, B108), (A20, B109), (A20, B110), (A20, B111), (A20, B112), (A20, B113), (A20, B114), (A20, B115), (A20, B116), (A20, B117), (A20, B118), (A20, B119), (A20, B120), (A20, B121), (A20, B122), (A20, B123), (A20, B124), (A20, B125), (A20, B126), (A20, B127), (A20, B128), (A20, B129), (A20, B130), (A20, B131), (A20, B132), (A20, B133), (A20, B134), (A20, B135), (A20, B136), (A20, B137), (A20, B138), (A20, B139), (A20, B140), (A20, B141), (A20, B142), (A20, B143), (A20, B144), (A20, B145), (A20, B146), (A21, B1), (A21, B2), (A21, B3), (A21, B4), (A21, B5), (A21, B6), (A21, B7), (A21, B8), (A21, B9), (A21, B10), (A21, B11), (A21, B12), (A21, B13), (A21, B14), (A21, B15), (A21, B16), (A21, B17), (A21, B18), (A21, B19), (A21, B20), (A21, B21), (A21, B22), (A21, B23), (A21, B24), (A21, B25), (A21, B26), (A21, B27), (A21, B28), (A21, B29), (A21, B30), (A21, B31), (A21, B32), (A21, B33), (A21, B34), (A21, B35), (A21, B36), (A21, B37), (A21, B38), (A21, B39), (A21, B40), (A21, B41), (A21, B42), (A21, B43), (A21, B44), (A21, B45), (A21, B46), (A21, B47), (A21, B48), (A21, B49), (A21, B50), (A21, B51), (A21, B52), (A21, B53), (A21, B54), (A21, B55), (A21, B56), (A21, B57), (A21, B58), (A21, B59), (A21, B60), (A21, B61), (A21, B62), (A21, B63), (A21, B64), (A21, B65), (A21, B66), (A21, B67), (A21, B68), (A21, B69), (A21, B70), (A21, B71), (A21, B72), (A21, B73), (A21, B74), (A21, B75), (A21, B76), (A21, B77), (A21, B78), (A21, B79), (A21, B80), (A21, B81), (A21, B82), (A21, B83), (A21, B84), (A21, B85), (A21, B86), (A21, B87), (A21, B88), (A21, B89), (A21, B90), (A21, B91), (A21, B92), (A21, B93), (A21, B94), (A21, B95), (A21, B96), (A21, B97), (A21, B98), (A21, B99), (A21, B100), (A21, B101), (A21, B102), (A21, B103), (A21, B104)

, (A21, B105), (A21, B106), (A21, B107), (A21, B108), (A21, B109), (A21, B110), (A21, B111), (A21, B112), (A21, B113), (A21, B114), (A21, B115), (A21, B116), (A21, B117), (A21, B118), (A21, B119), (A21, B120), (A21, B121), (A21, B122), (A21, B123), (A21, B124), (A21, B125), (A21, B126), (A21, B127), (A21, B128), (A21, B129), (A21, B130), (A21, B131), (A21, B132), (A21, B133), (A21, B134), (A21, B135), (A21, B136), (A21, B137), (A21, B138), (A21, B139), (A21, B140), (A21, B141), (A21, B142), (A21, B143), (A21, B144), (A21, B145), (A21, B146)。

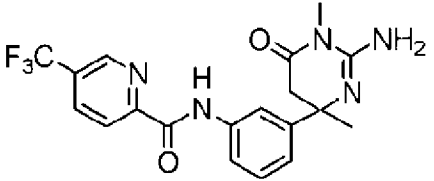
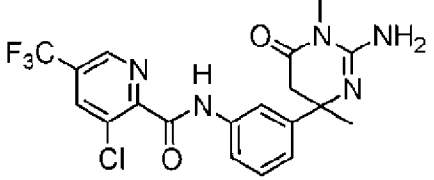
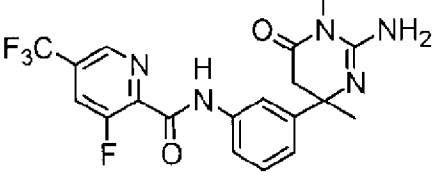
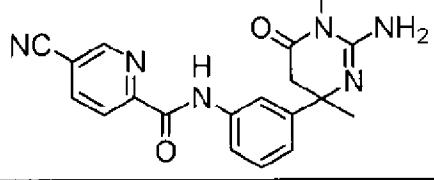
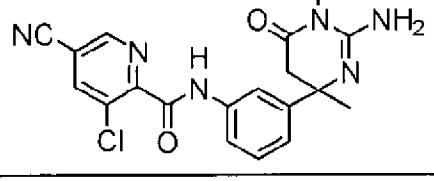
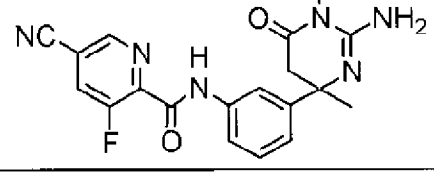
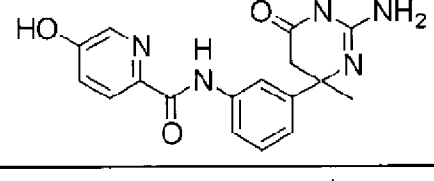
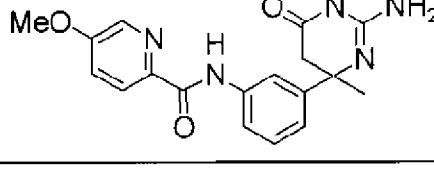
中でも、以下の化合物がより好ましい。

[0119]

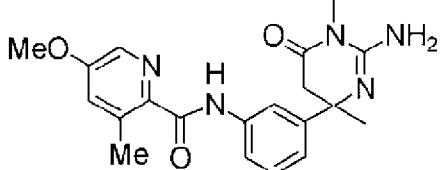
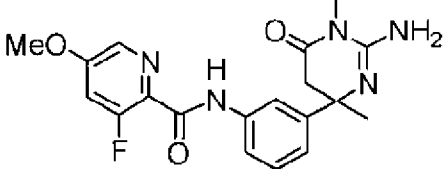
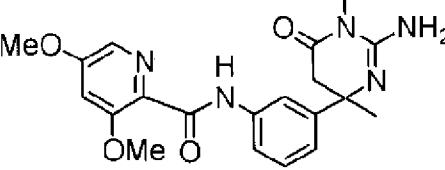
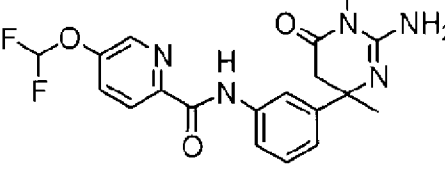
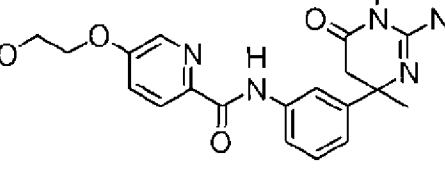
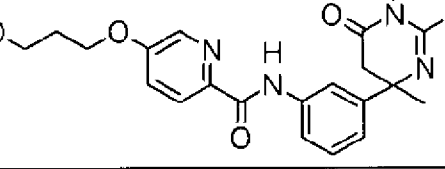
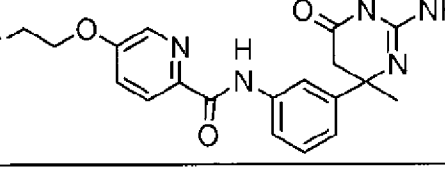
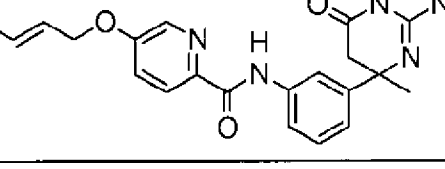
[表8]

化合物 番号	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

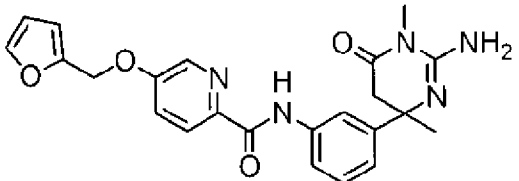
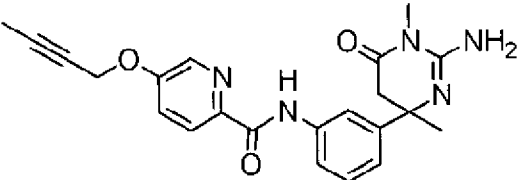
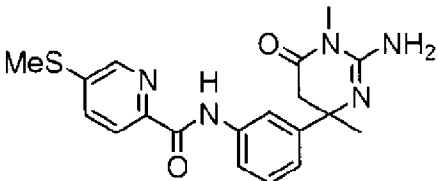
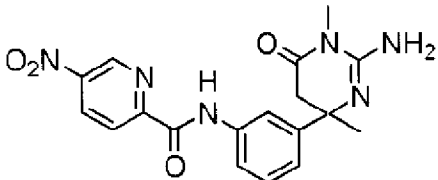
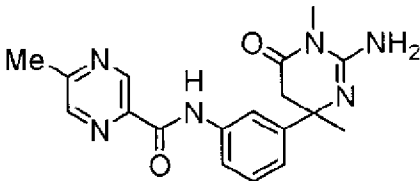
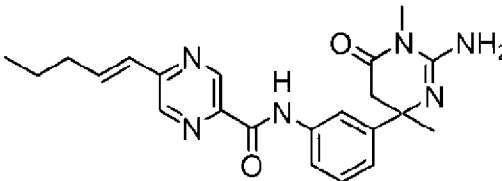
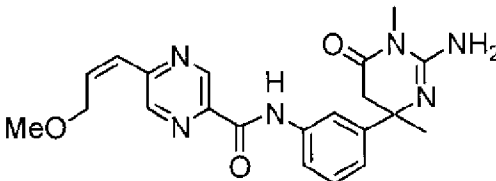
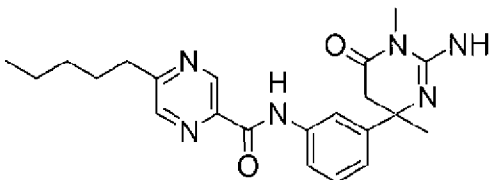
[0120] [表9]

化合物 番号	構造式
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

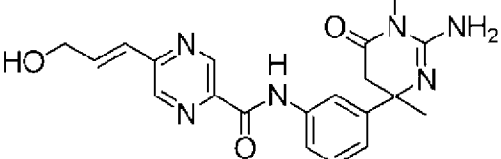
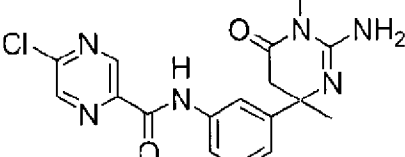
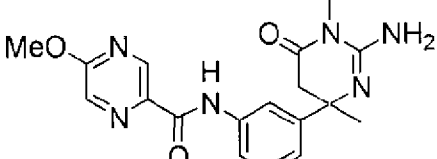
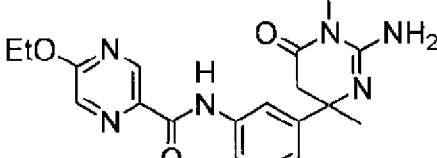
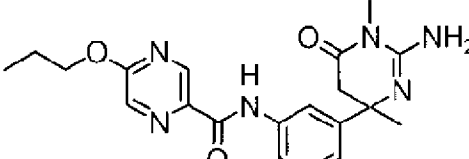
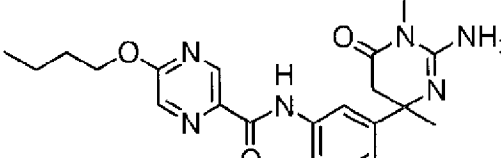
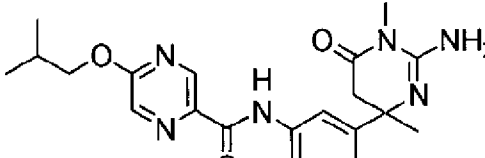
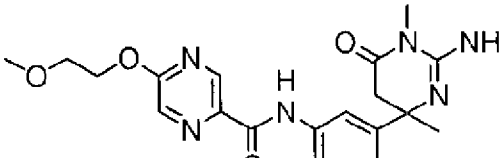
[0121] [表10]

化合物 番号	構造式
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

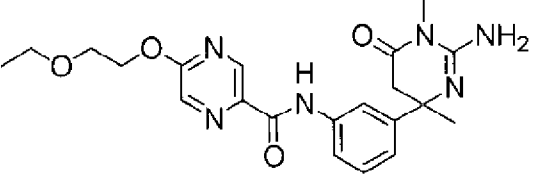
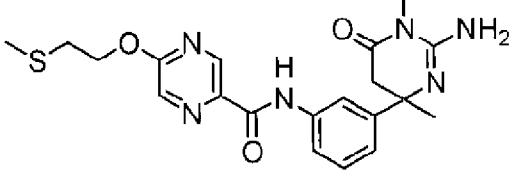
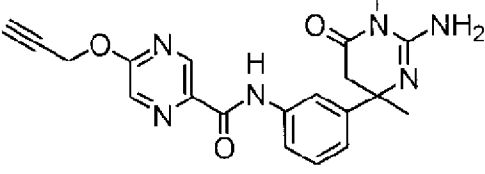
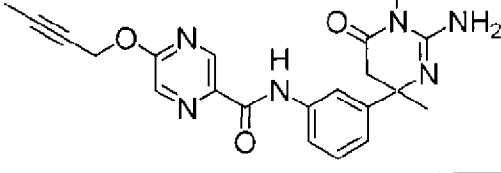
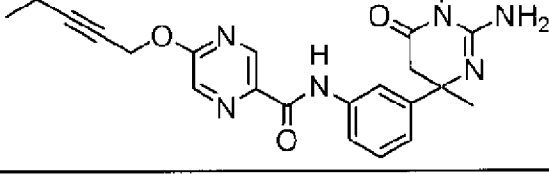
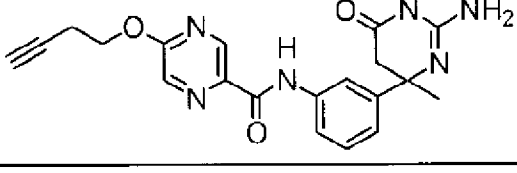
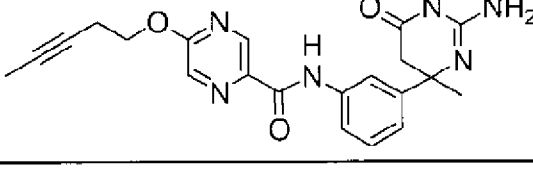
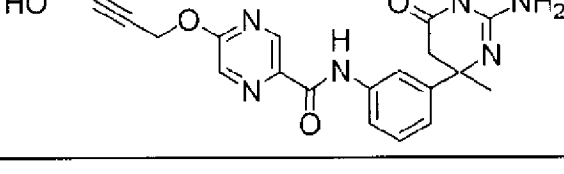
[0122] [表11]

化合物 番号	構造式
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

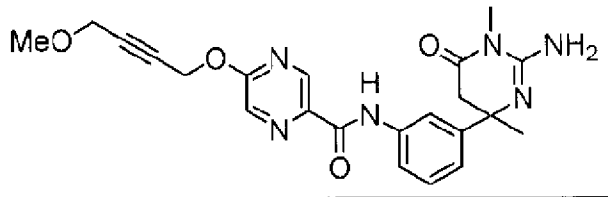
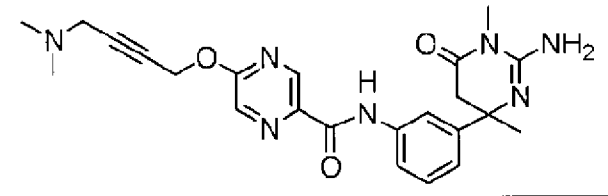
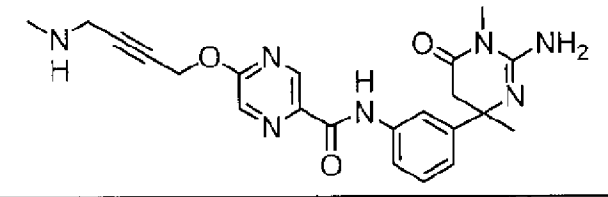
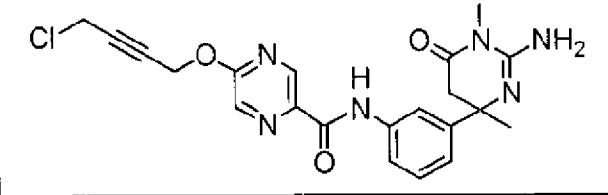
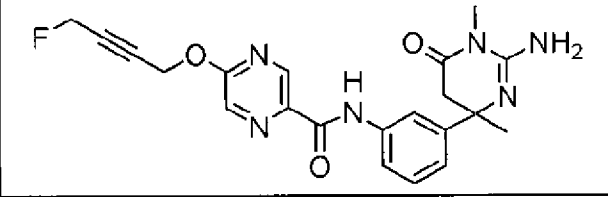
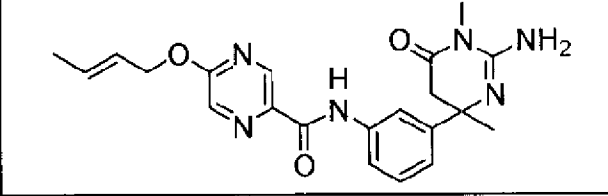
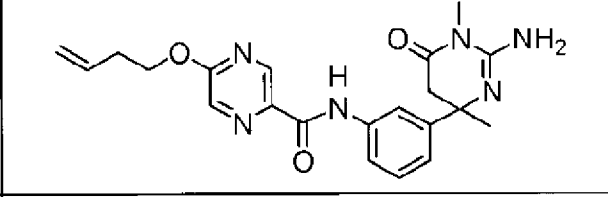
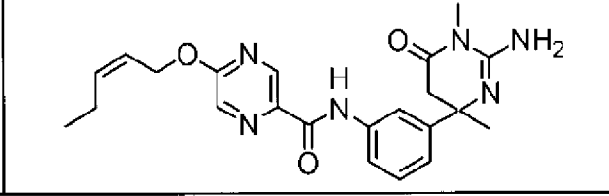
[0123] [表12]

化合物 番号	構造式
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

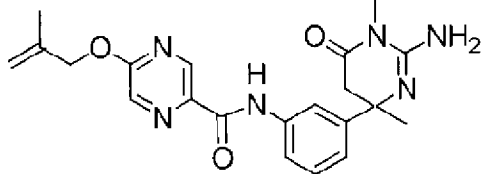
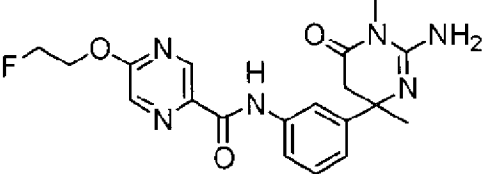
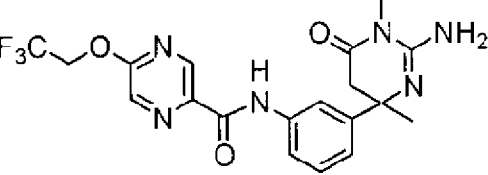
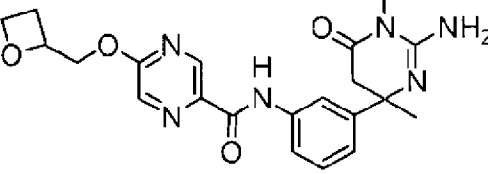
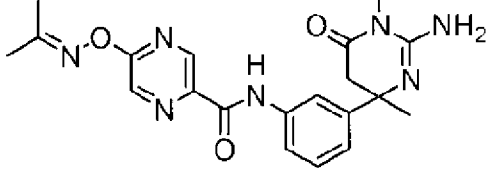
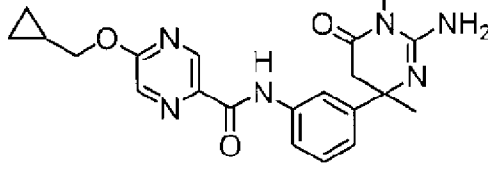
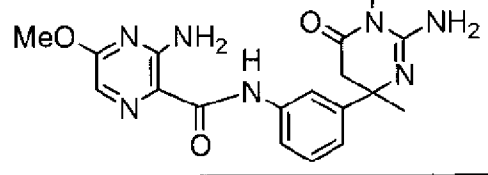
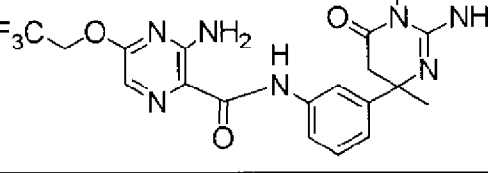
[0124] [表13]

化合物 番号	構造式
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

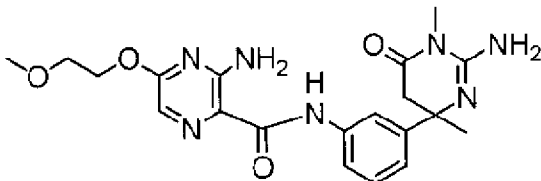
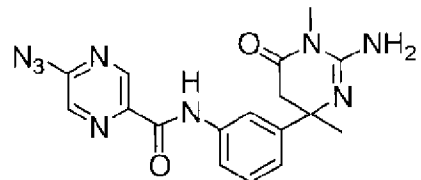
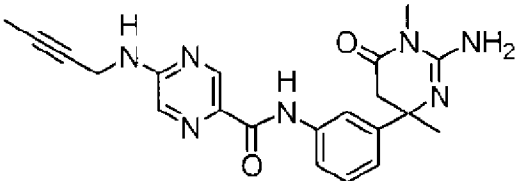
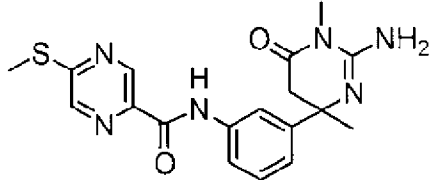
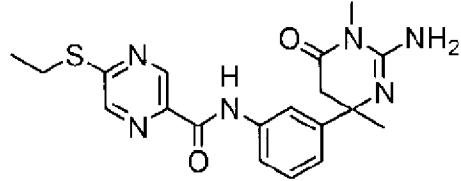
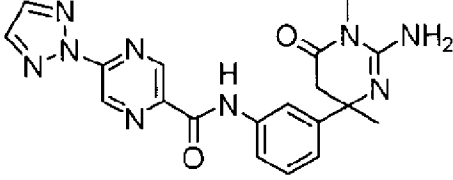
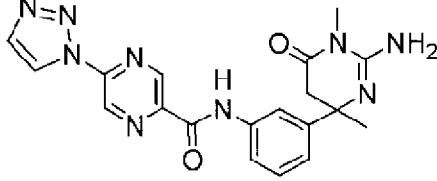
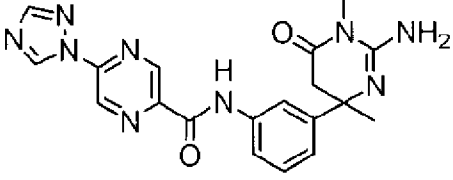
[0125] [表14]

化合物 番号	構造式
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

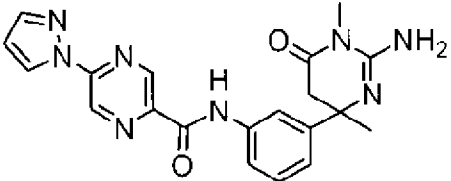
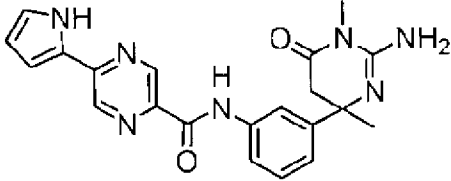
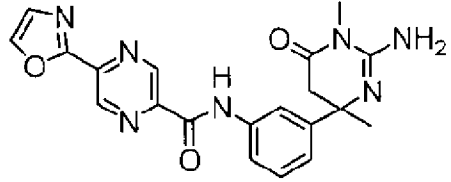
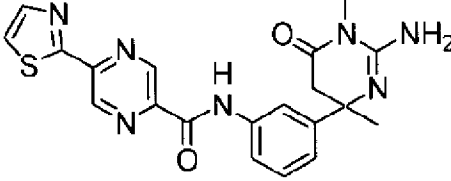
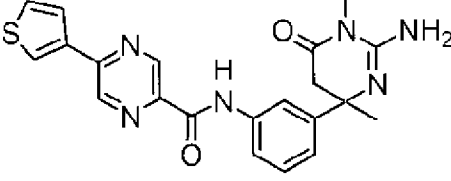
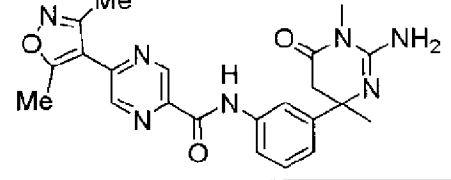
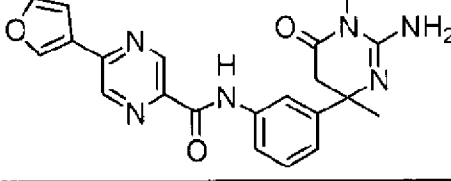
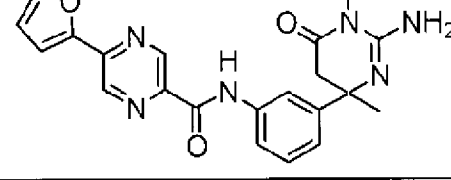
[0126] [表15]

化合物 番号	構造式
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	

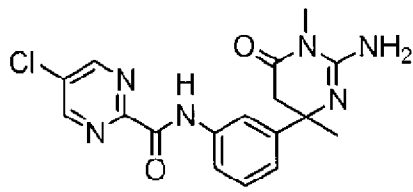
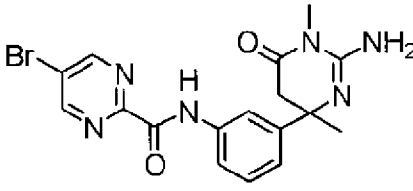
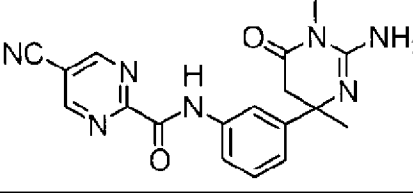
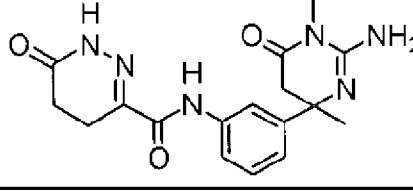
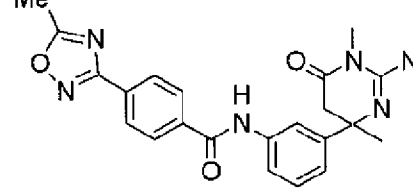
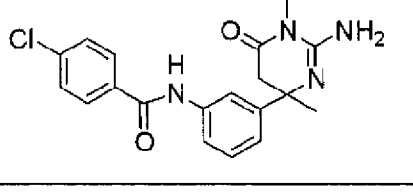
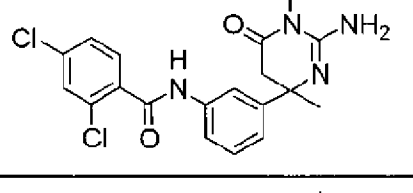
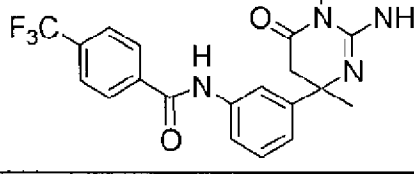
[0127] [表16]

化合物 番号	構造式
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

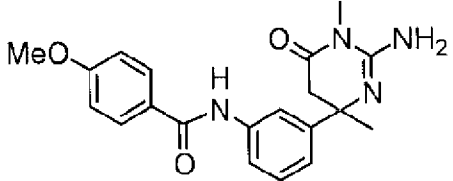
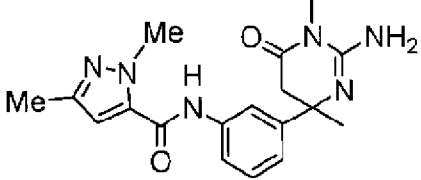
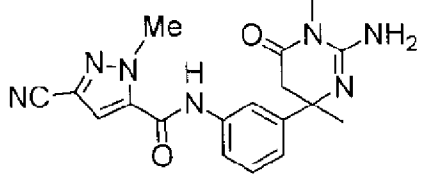
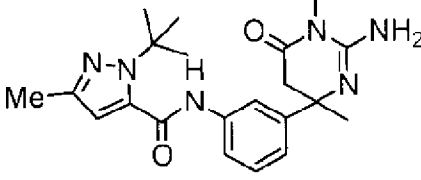
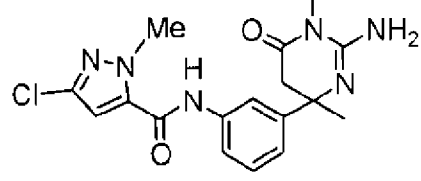
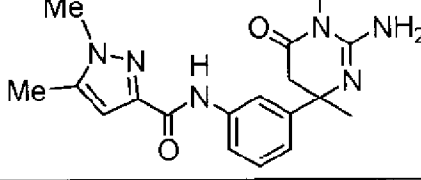
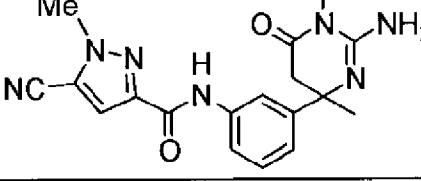
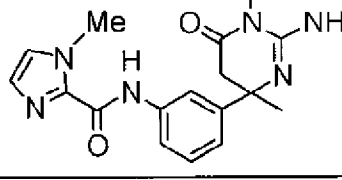
[0128] [表17]

化合物 番号	構造式
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

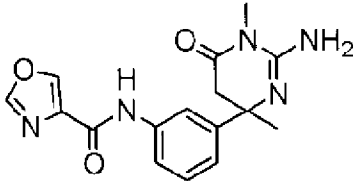
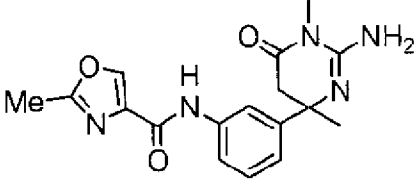
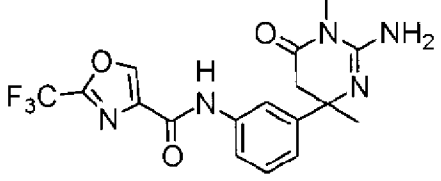
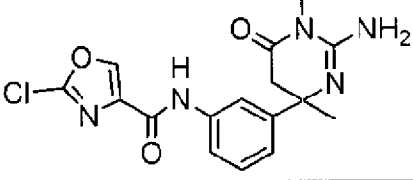
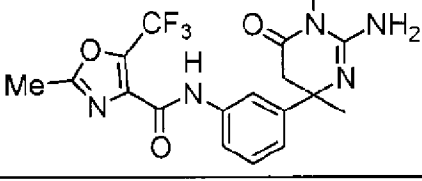
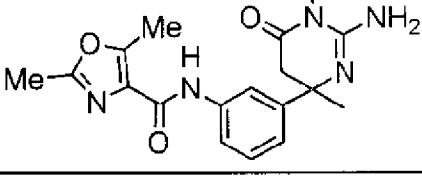
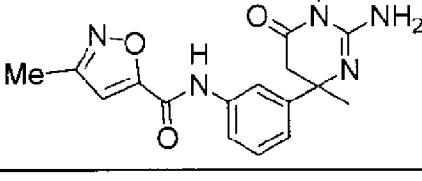
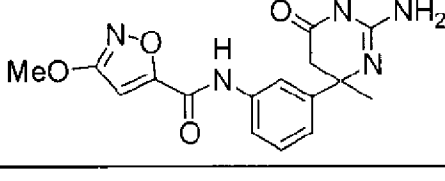
[0129] [表18]

化合物 番号	構造式
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

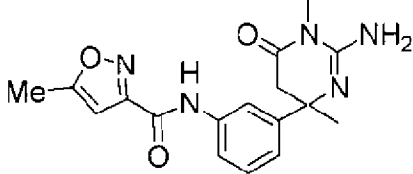
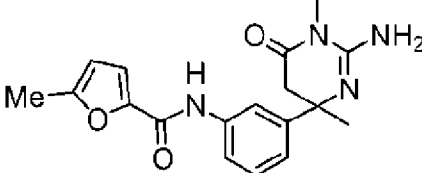
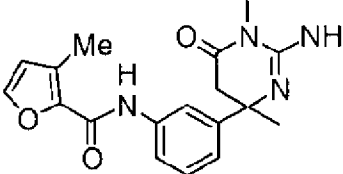
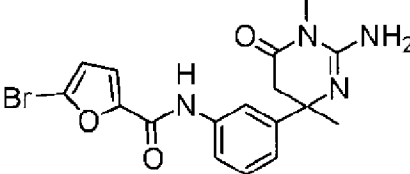
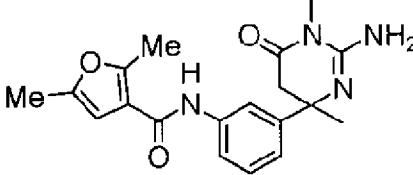
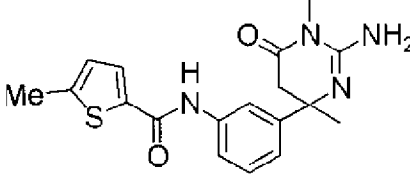
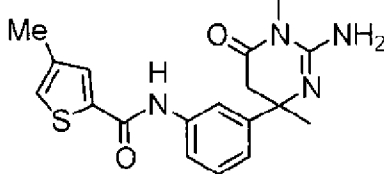
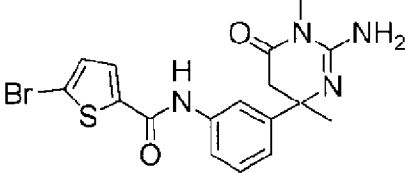
[0130] [表19]

化合物番号	構造式
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

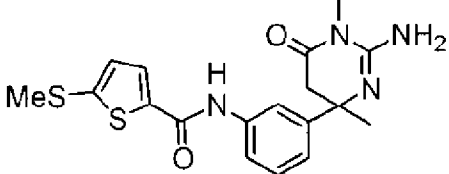
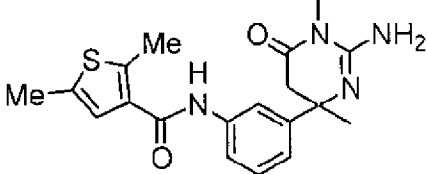
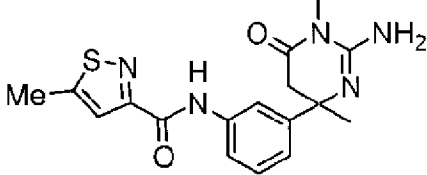
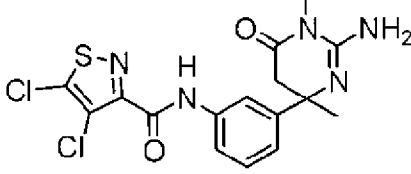
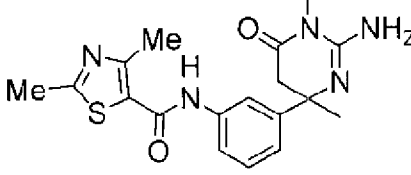
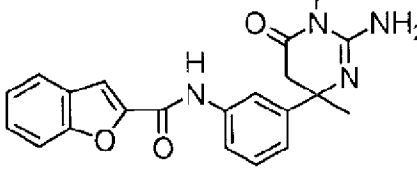
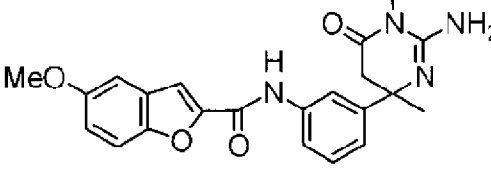
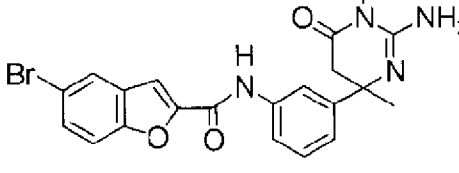
[0131] [表20]

化合物 番号	構造式
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	

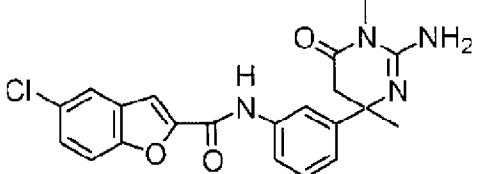
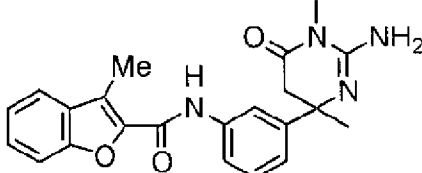
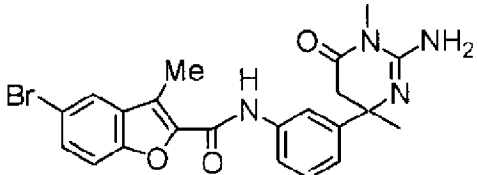
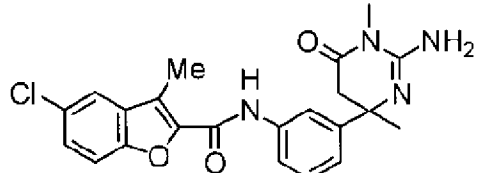
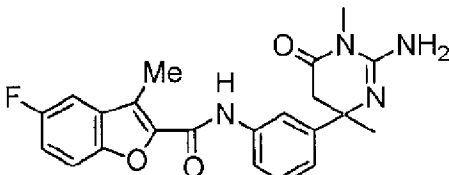
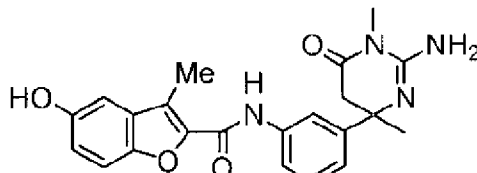
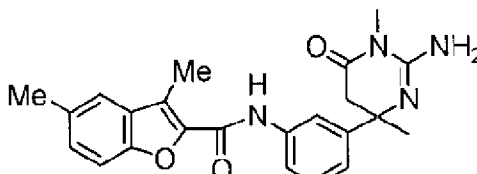
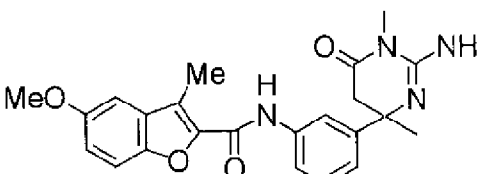
[0132] [表21]

化合物 番号	構造式
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

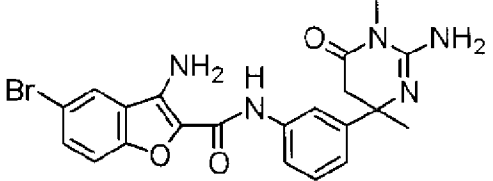
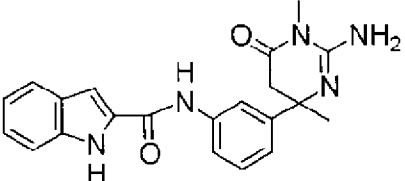
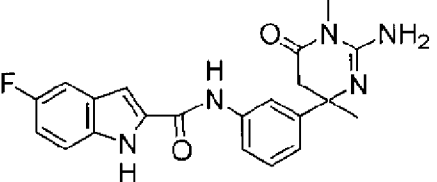
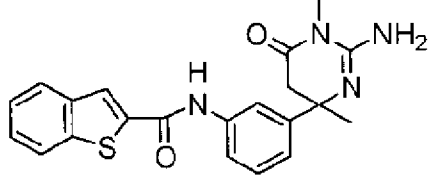
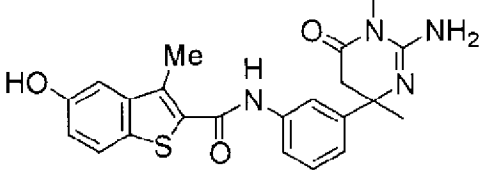
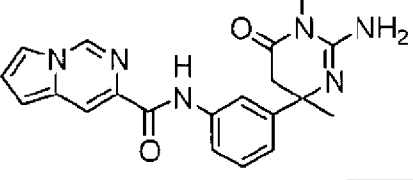
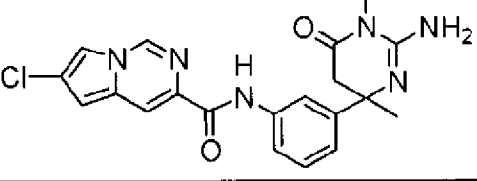
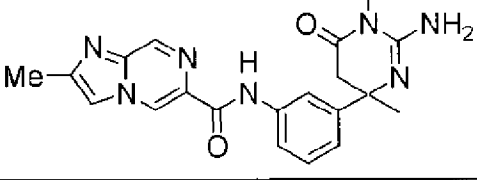
[0133] [表22]

化合物 番号	構造式
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

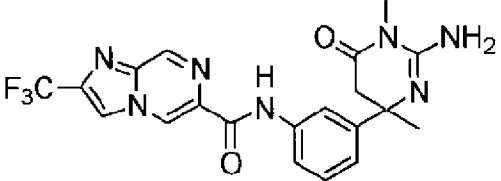
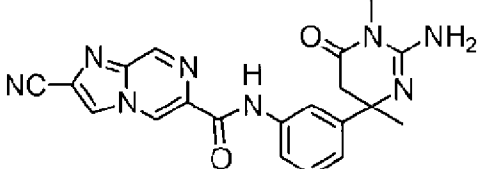
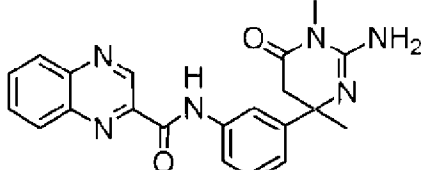
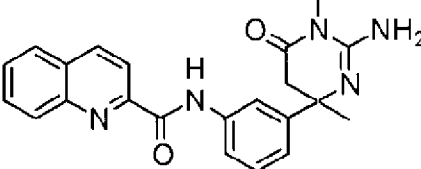
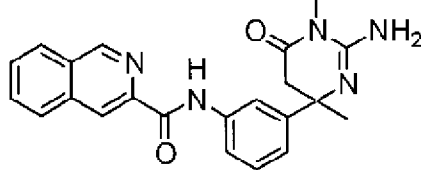
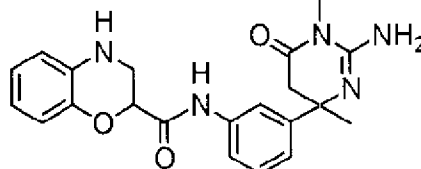
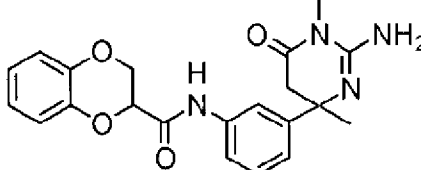
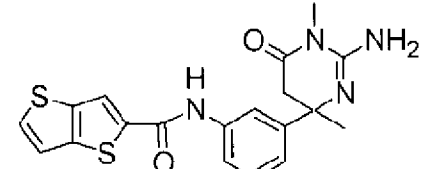
[0134] [表23]

化合物 番号	構造式
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

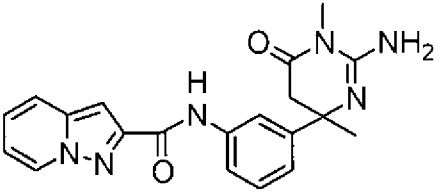
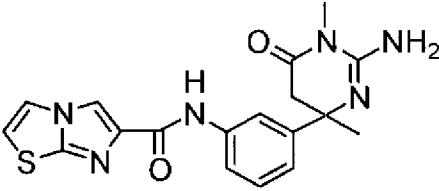
[0135] [表24]

化合物 番号	構造式
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

[0136] [表25]

化合物 番号	構造式
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

[0137] [表26]

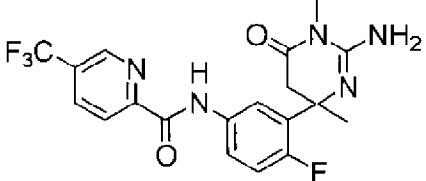
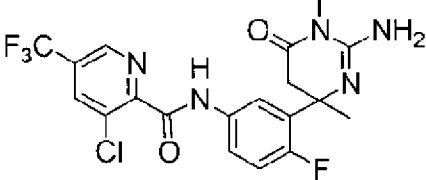
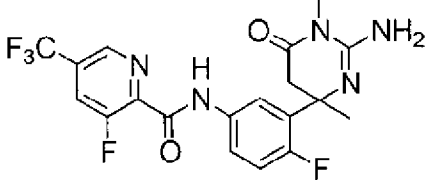
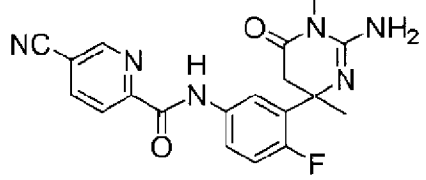
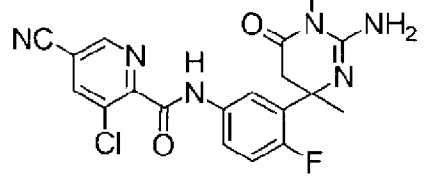
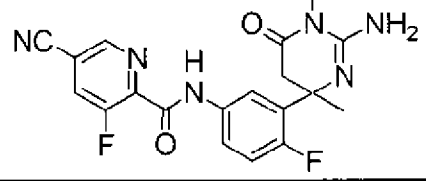
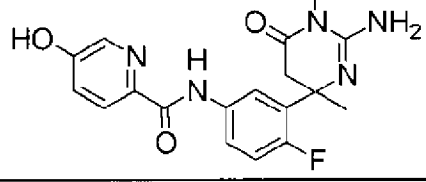
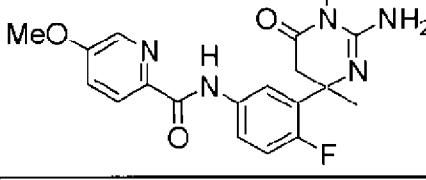
化合物 番号	構造式
145	 <p>Chemical structure of compound 145: A benzimidazole ring system is connected via its 2-position to a carbonyl group, which is further linked to an amide group (-NH-). This amide group is attached to a para-substituted benzene ring. The same benzene ring is also substituted at the other para position with a 2-amino-1-methyl-2-iminoethylamino group. The structure is: <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)NC(=O)c2cnc3ccccc23</chem></p>
146	 <p>Chemical structure of compound 146: A thiazolothiazole ring system is connected via its 2-position to a carbonyl group, which is further linked to an amide group (-NH-). This amide group is attached to a para-substituted benzene ring. The same benzene ring is also substituted at the other para position with a 2-amino-1-methyl-2-iminoethylamino group. The structure is: <chem>CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1)NC(=O)c2cnc3ncsc23</chem></p>

[0138]

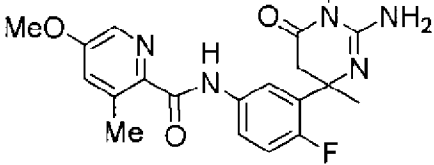
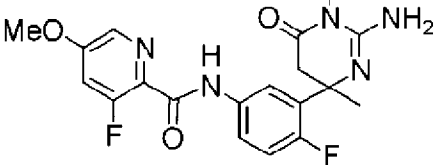
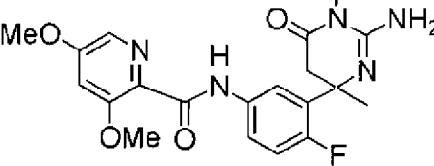
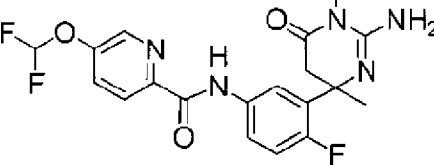
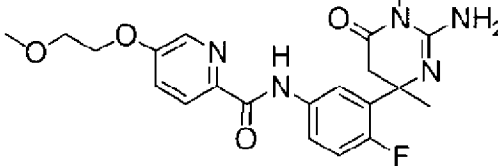
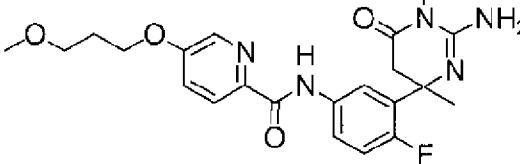
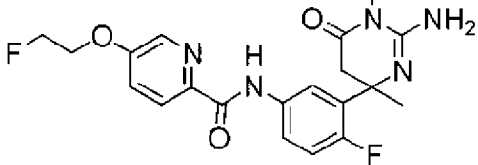
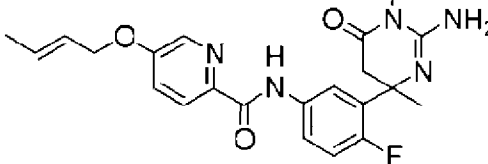
[表27]

化合物 番号	構造式
147	
148	
149	
150	
151	
152	
153	
154	

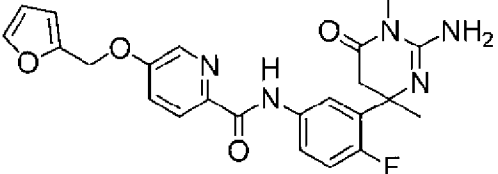
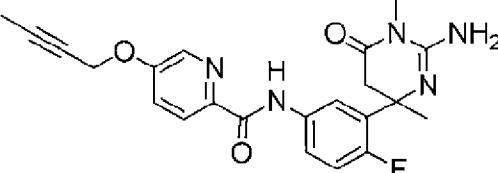
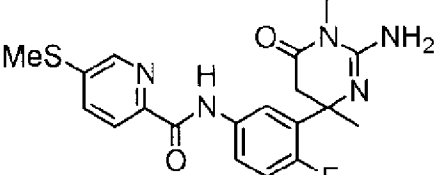
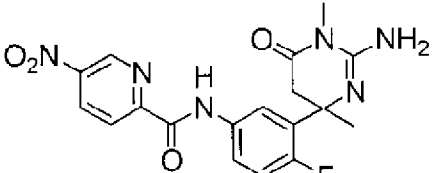
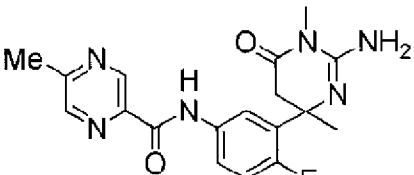
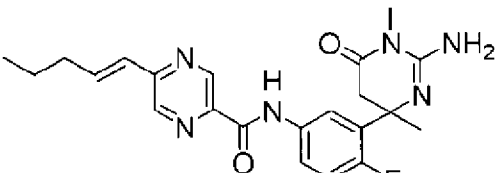
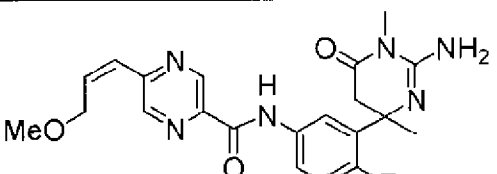
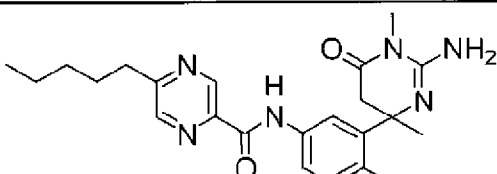
[0139] [表28]

化合物番号	構造式
155	
156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

[0140] [表29]

化合物番号	構造式
163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	
170	

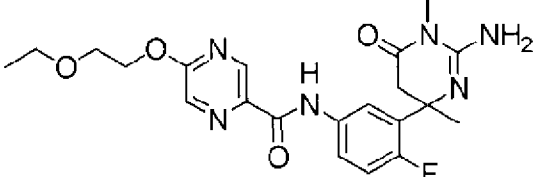
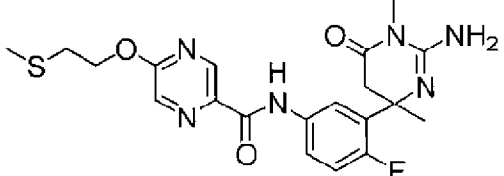
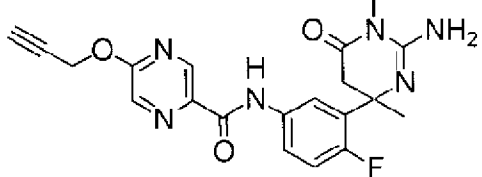
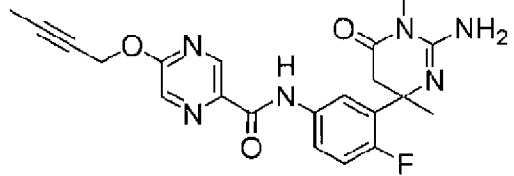
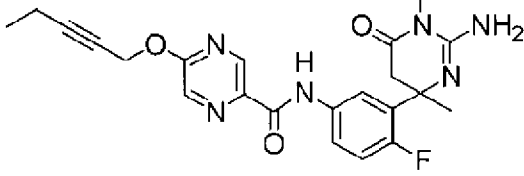
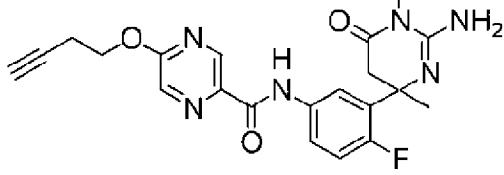
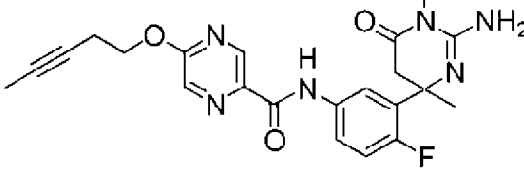
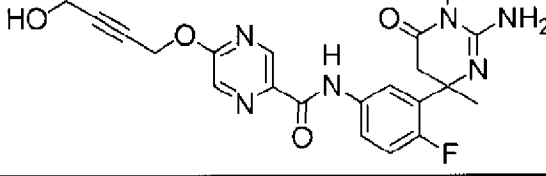
[0141] [表30]

化合物 番号	構造式
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	

[0142] [表31]

化合物番号	構造式
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

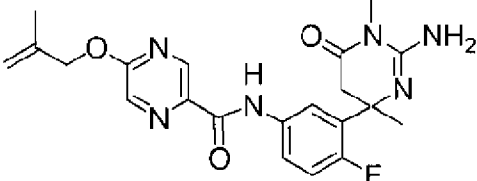
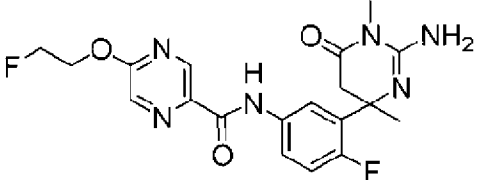
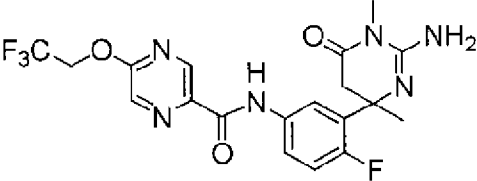
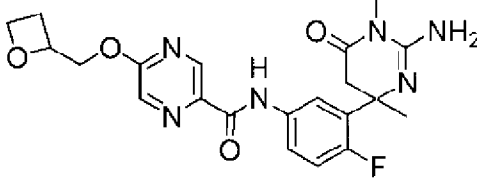
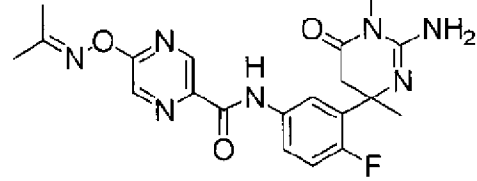
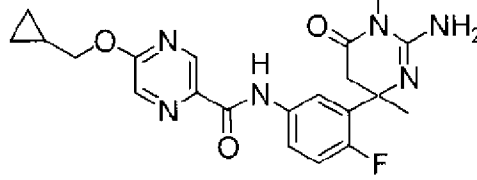
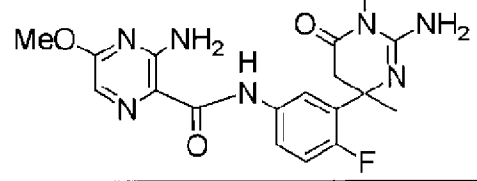
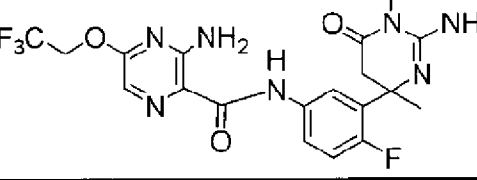
[0143] [表32]

化合物 番号	構造式
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	
194	

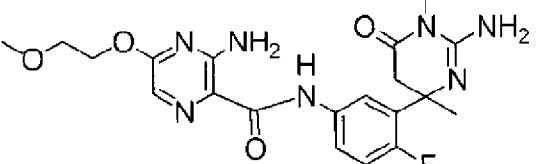
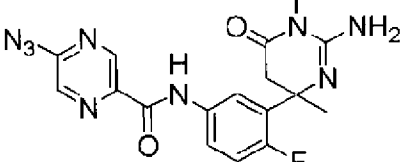
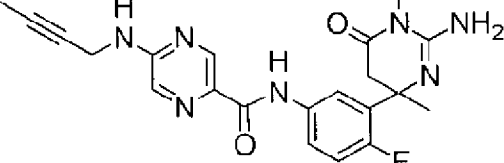
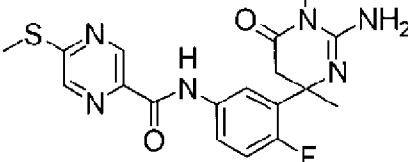
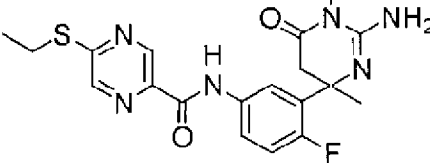
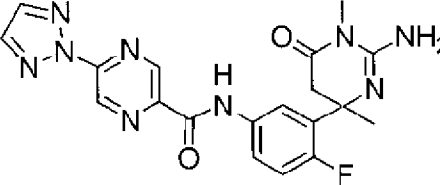
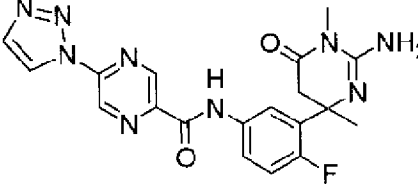
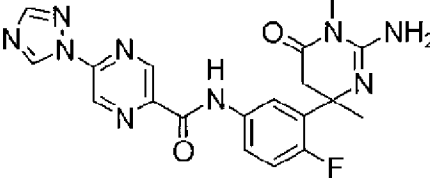
[0144] [表33]

化合物番号	構造式
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

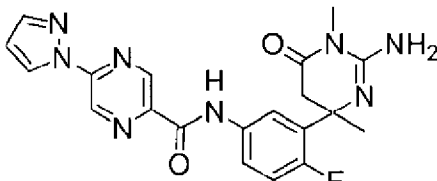
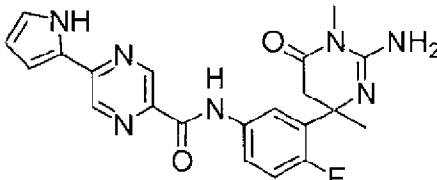
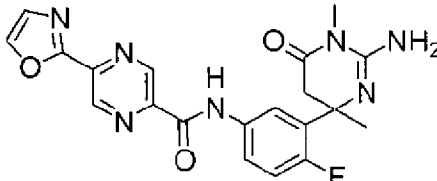
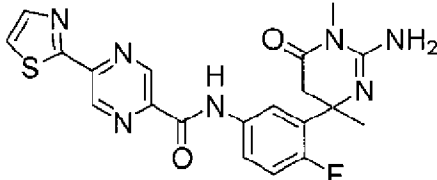
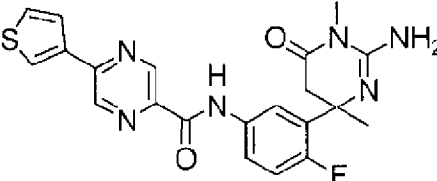
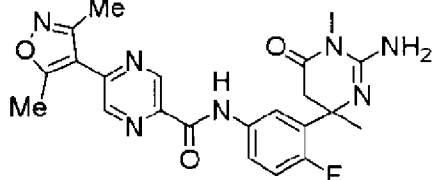
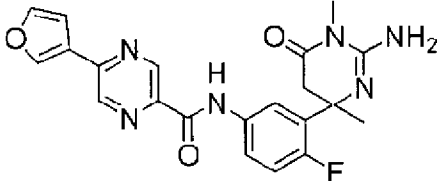
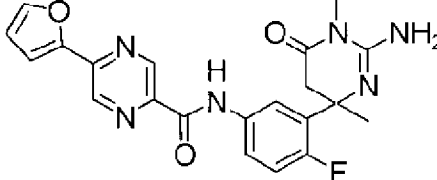
[0145] [表34]

化合物 番号	構造式
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	

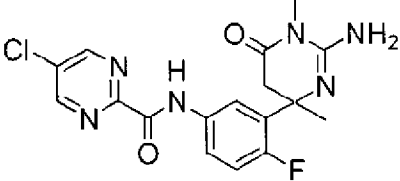
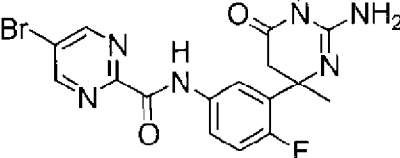
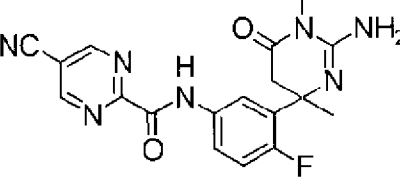
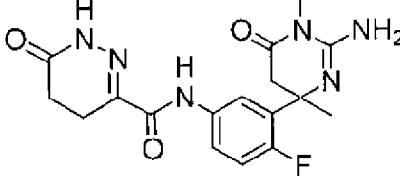
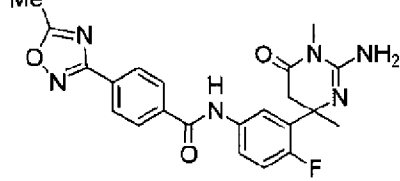
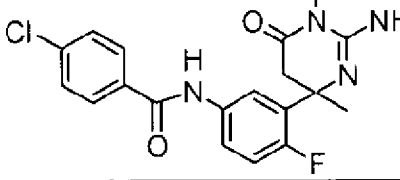
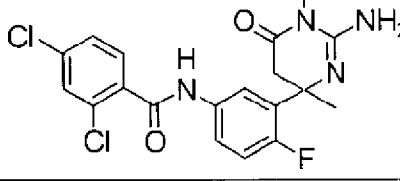
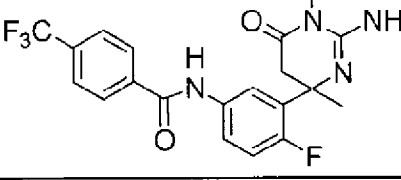
[0146] [表35]

化合物 番号	構造式
211	
212	
213	
214	
215	
216	
217	
218	

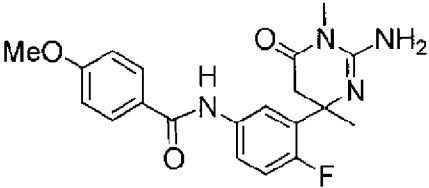
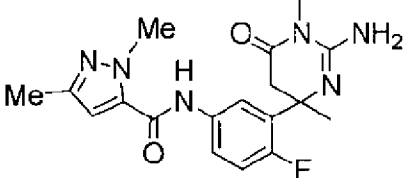
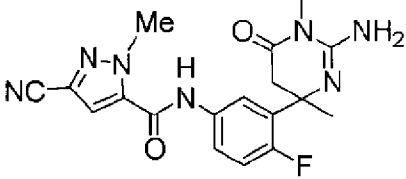
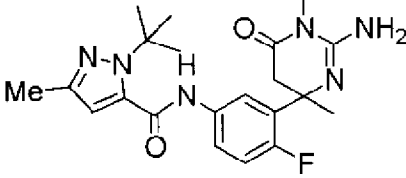
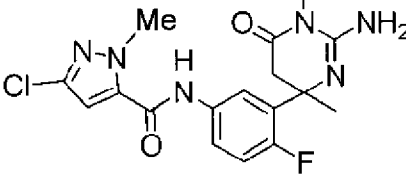
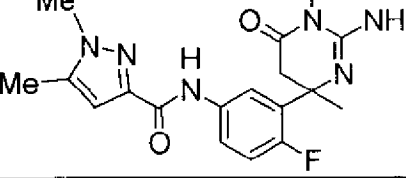
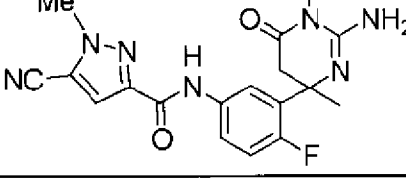
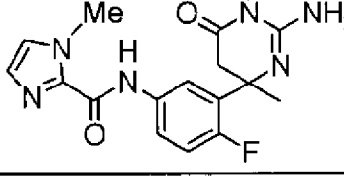
[0147] [表36]

化合物 番号	構造式
219	
220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	

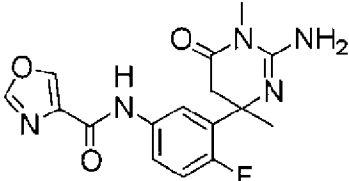
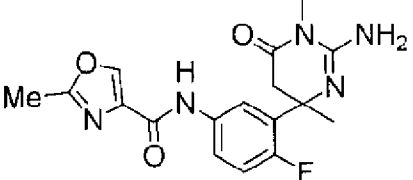
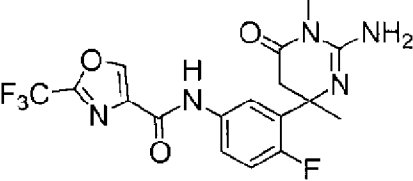
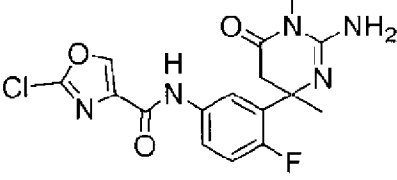
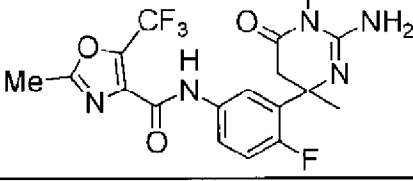
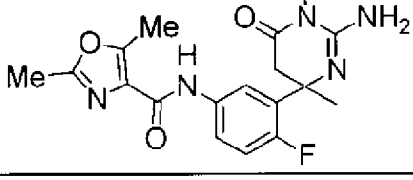
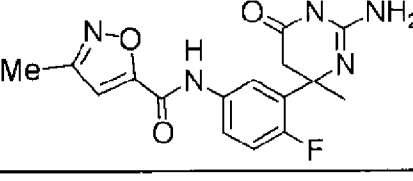
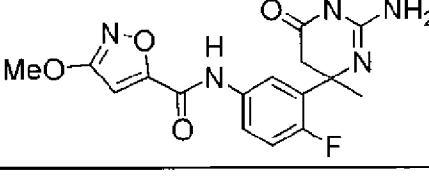
[0148] [表37]

化合物番号	構造式
227	
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	

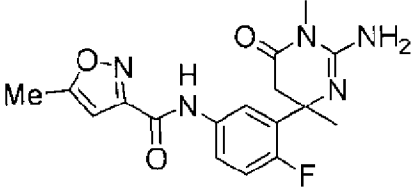
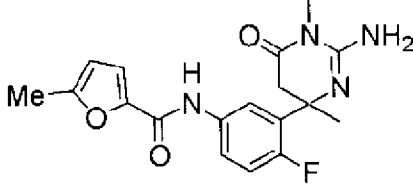
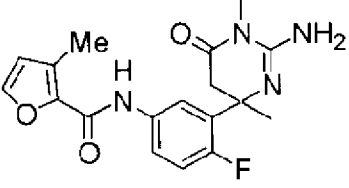
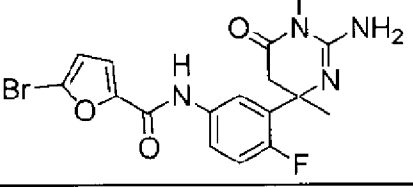
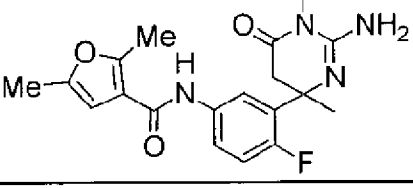
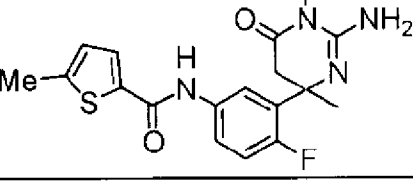
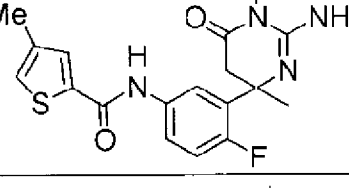
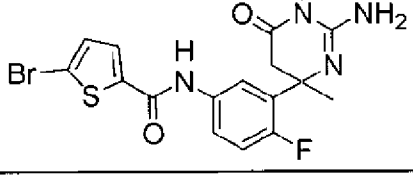
[0149] [表38]

化合物 番号	構造式
235	
236	
237	
238	
239	
240	
241	
242	

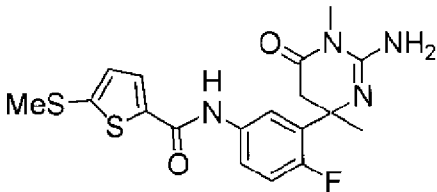
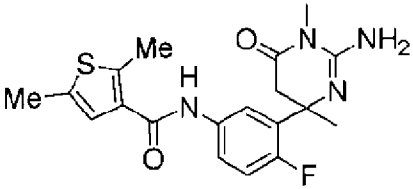
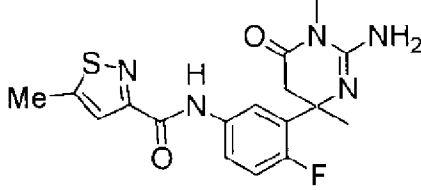
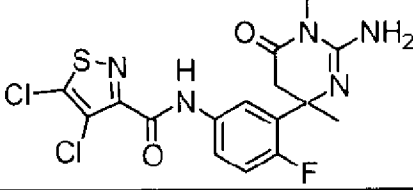
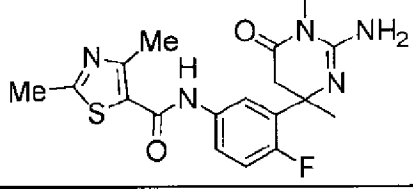
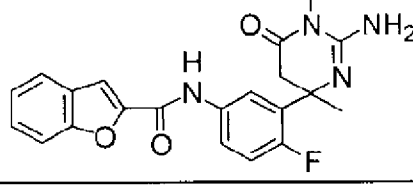
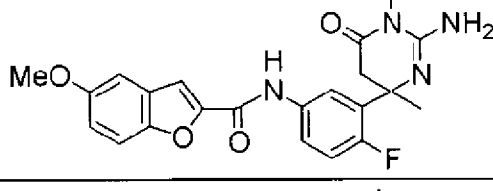
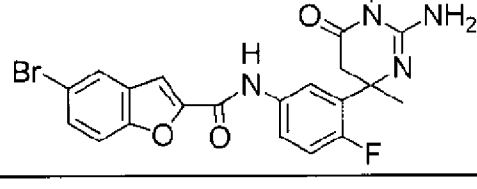
[0150] [表39]

化合物 番号	構造式
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	
250	

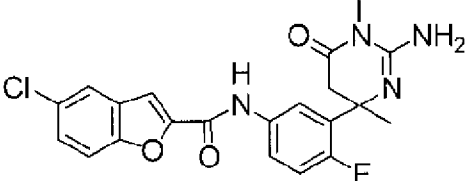
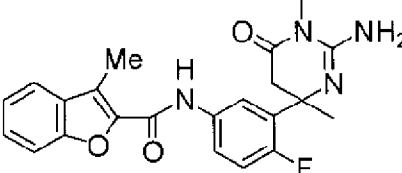
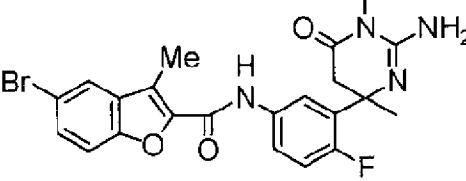
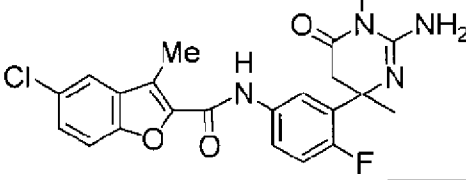
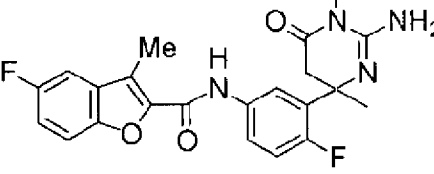
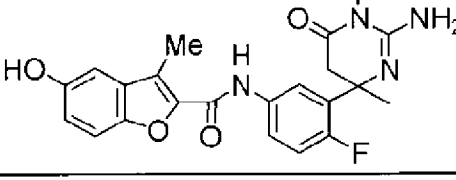
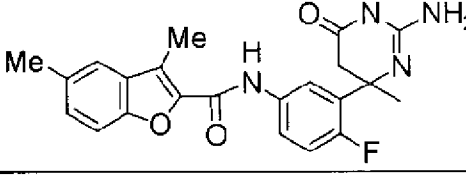
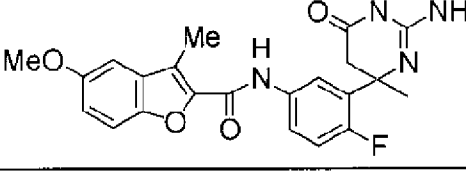
[0151] [表40]

化合物 番号	構造式
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	

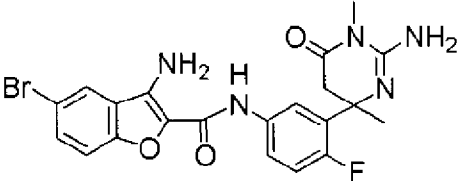
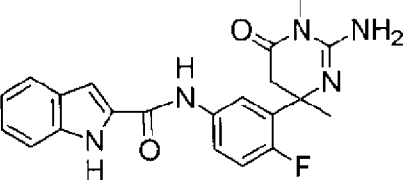
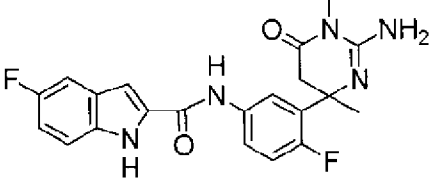
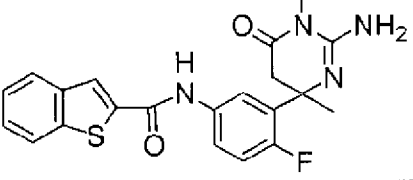
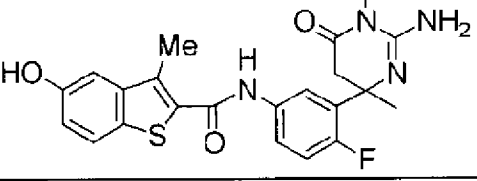
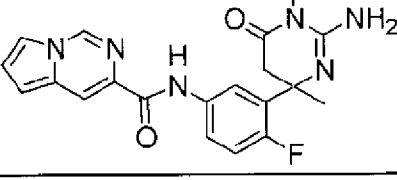
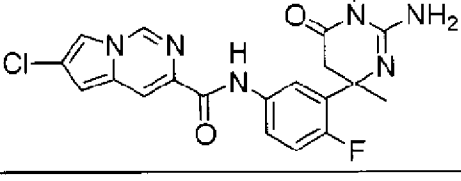
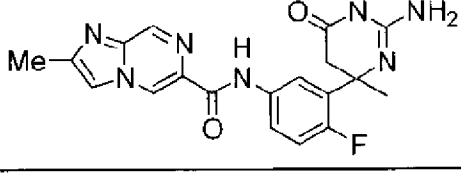
[0152] [表41]

化合物 番号	構造式
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	

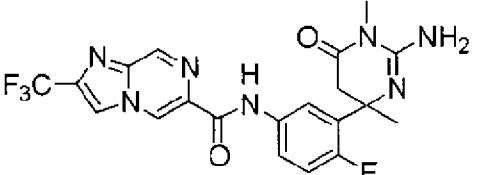
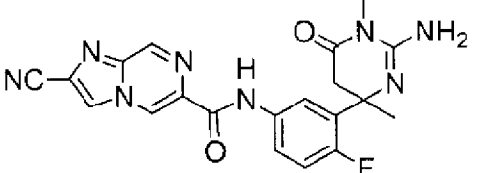
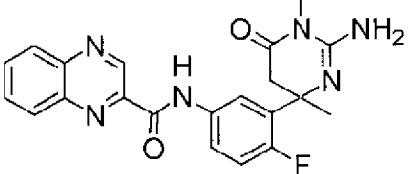
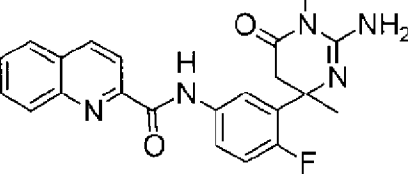
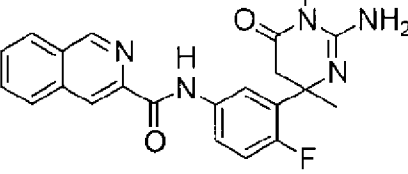
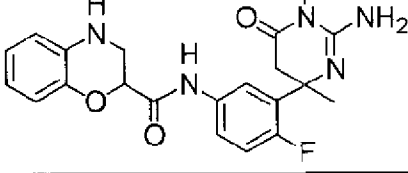
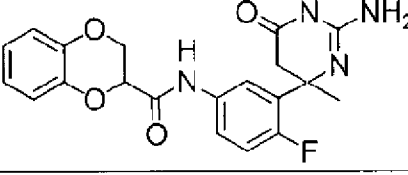
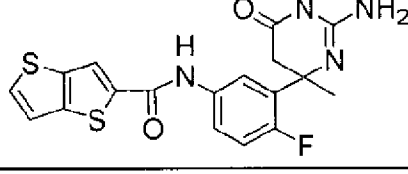
[0153] [表42]

化合物 番号	構造式
267	
268	
269	
270	
271	
272	
273	
274	

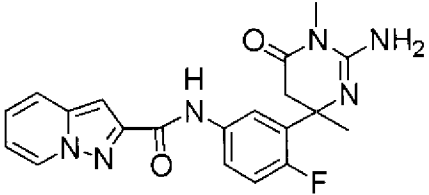
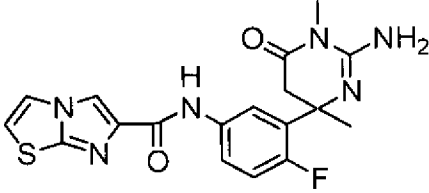
[0154] [表43]

化合物 番号	構造式
275	
276	
277	
278	
279	
280	
281	
282	

[0155] [表44]

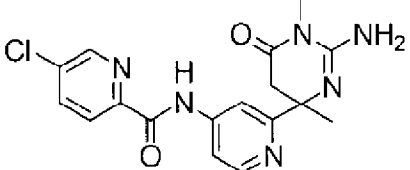
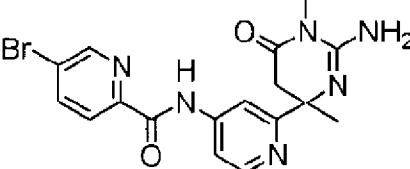
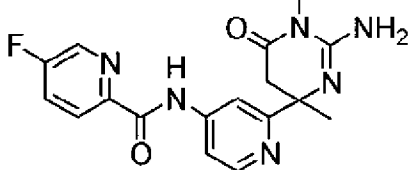
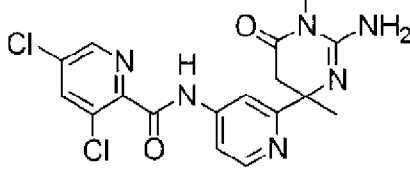
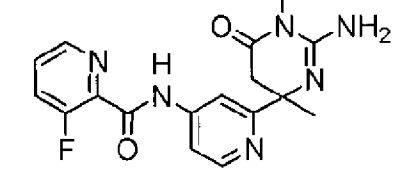
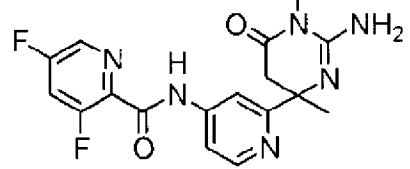
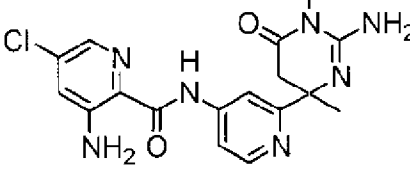
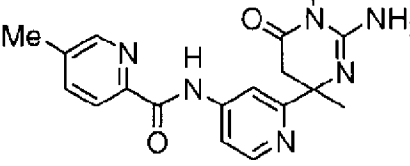
化合物 番号	構造式
283	
284	
285	
286	
287	
288	
289	
290	

[0156] [表45]

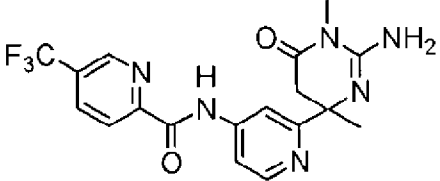
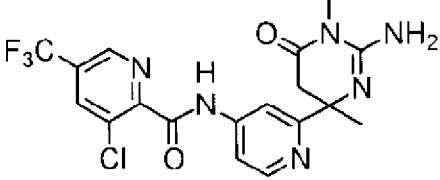
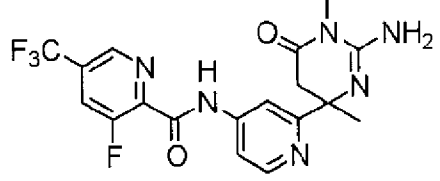
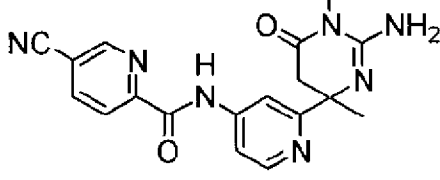
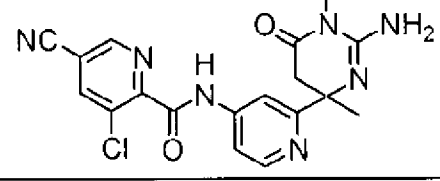
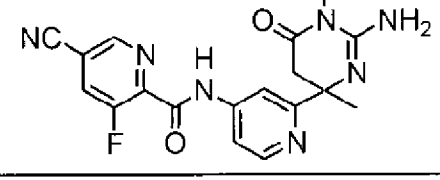
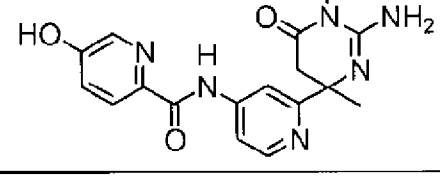
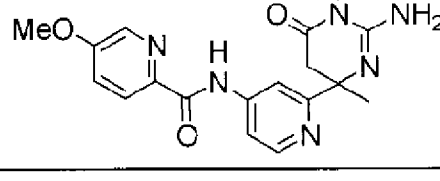
化合物 番号	構造式
291	 <p>Chemical structure of compound 291: A benzimidazole ring system is connected via its 2-position to a carbonyl group (C=O). This carbonyl group is further connected to an amide nitrogen (NH), which is attached to a 4-fluorophenyl ring. The 4-fluorophenyl ring is also connected to a quaternary carbon atom. This quaternary carbon is bonded to a methyl group, a dimethylamino group (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), and a methylene group (-CH<sub>2</sub>-). The methylene group is connected to another nitrogen atom, which is part of a cyclic urea-like structure containing a carbonyl group (C=O) and an amino group (NH<sub>2</sub>).</p>
292	 <p>Chemical structure of compound 292: A thiazolopyridine ring system is connected via its 2-position to a carbonyl group (C=O). This carbonyl group is further connected to an amide nitrogen (NH), which is attached to a 4-fluorophenyl ring. The 4-fluorophenyl ring is also connected to a quaternary carbon atom. This quaternary carbon is bonded to a methyl group, a dimethylamino group (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), and a methylene group (-CH<sub>2</sub>-). The methylene group is connected to another nitrogen atom, which is part of a cyclic urea-like structure containing a carbonyl group (C=O) and an amino group (NH<sub>2</sub>).</p>

[0157]

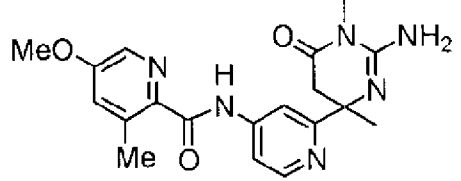
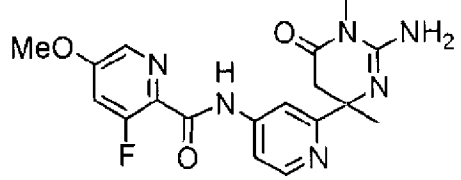
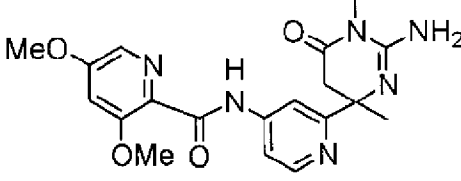
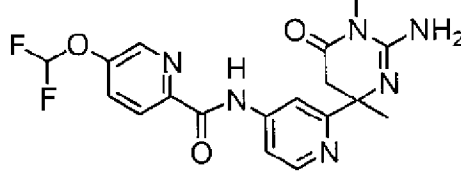
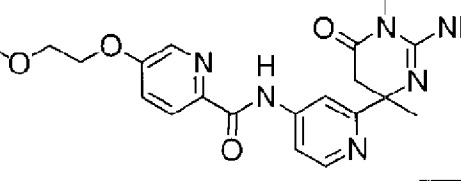
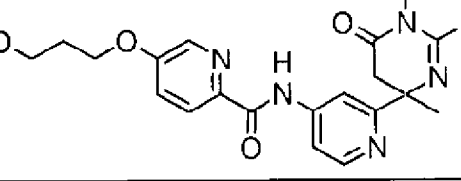
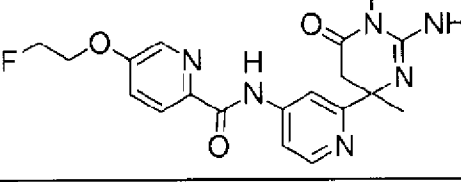
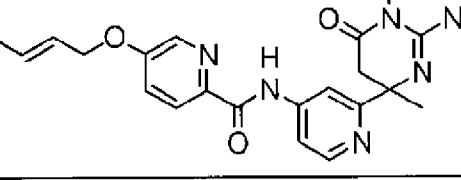
[表46]

化合物番号	構造式
293	
294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	

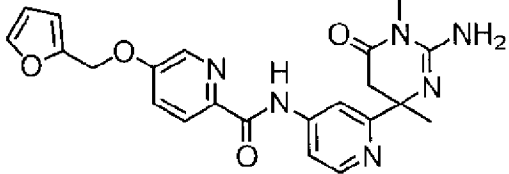
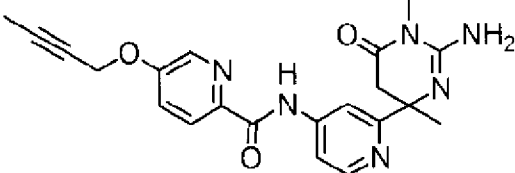
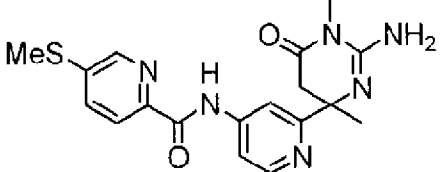
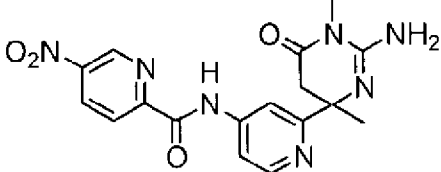
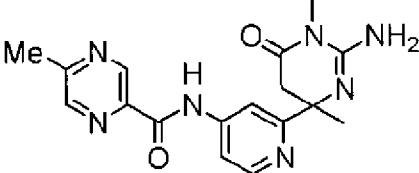
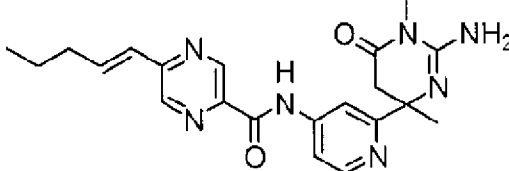
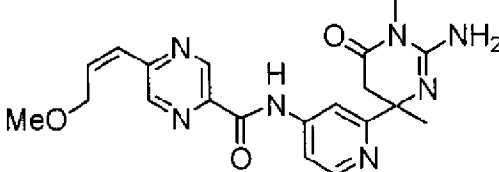
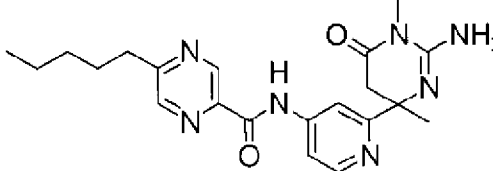
[0158] [表47]

化合物 番号	構造式
301	
302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	

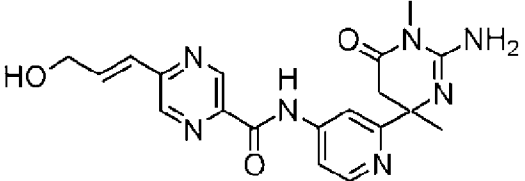
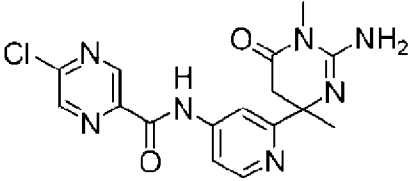
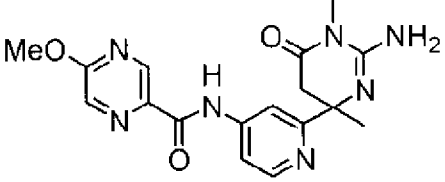
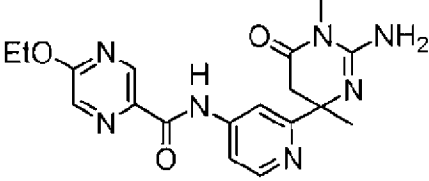
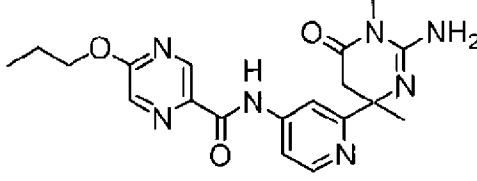
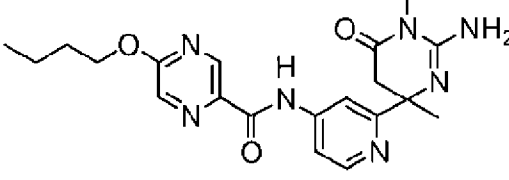
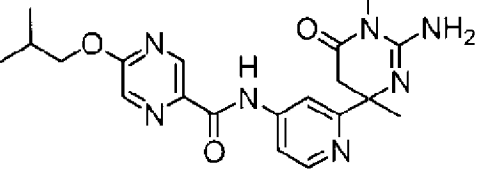
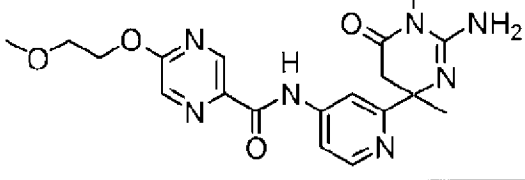
[0159] [表48]

化合物番号	構造式
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	
316	

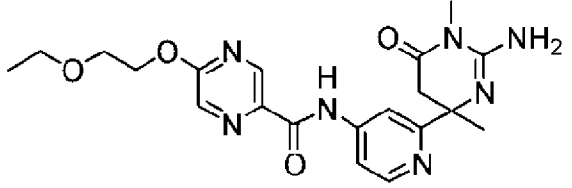
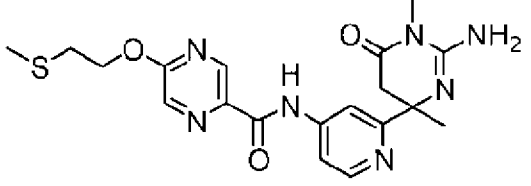
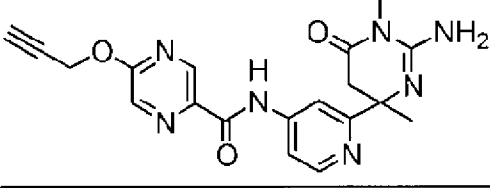
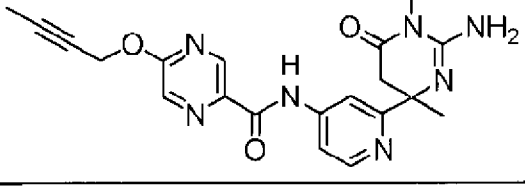
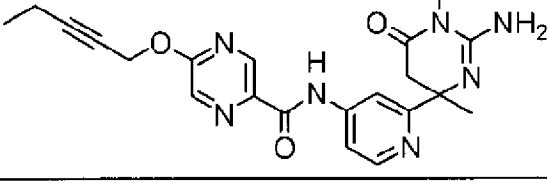
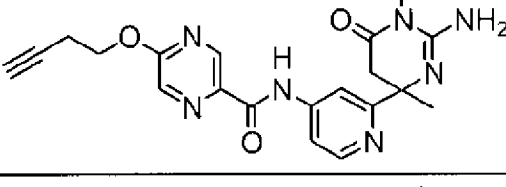
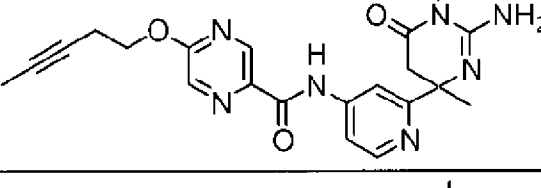
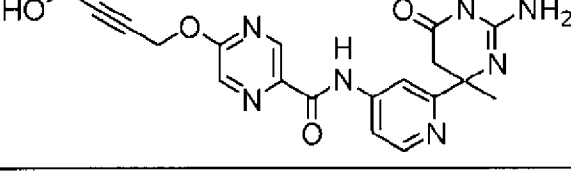
[0160] [表49]

化合物番号	構造式
317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	

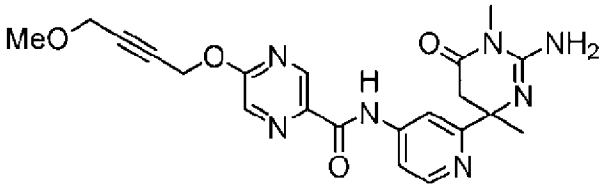
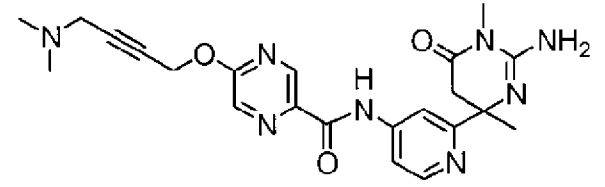
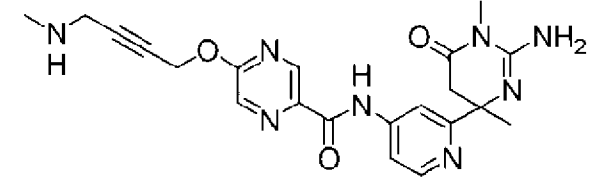
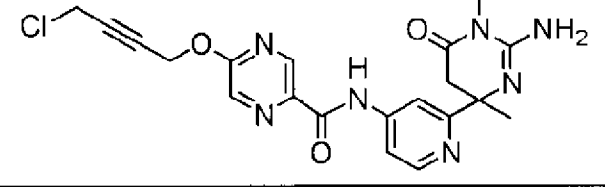
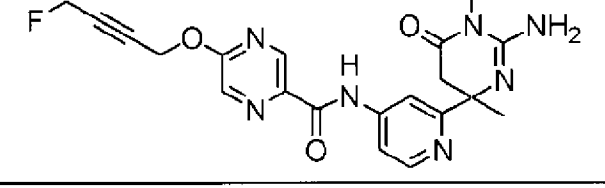
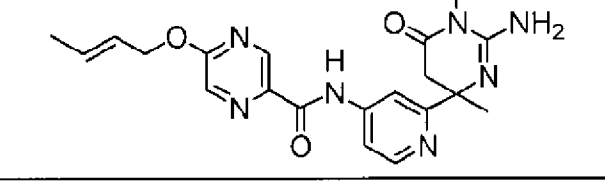
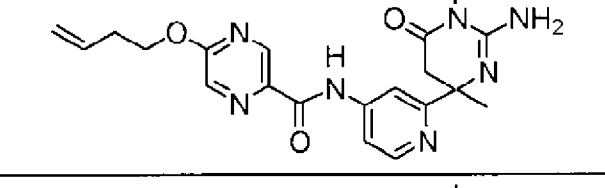
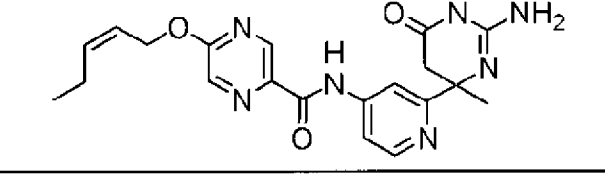
[0161] [表50]

化合物 番号	構造式
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	

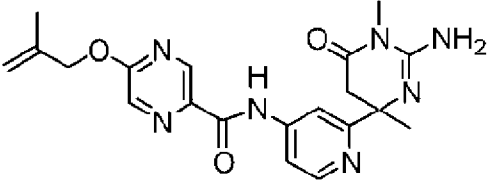
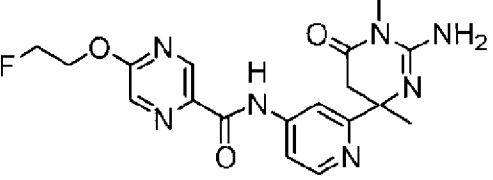
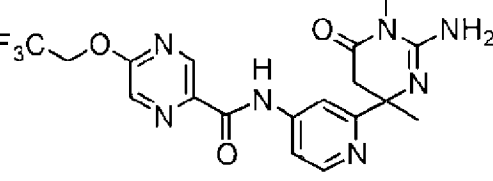
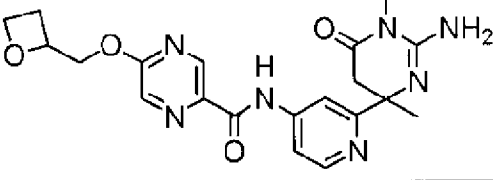
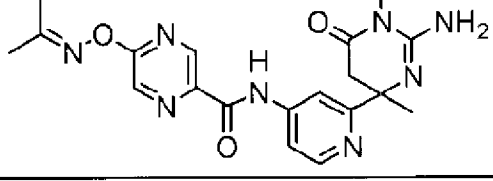
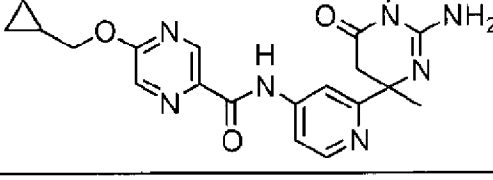
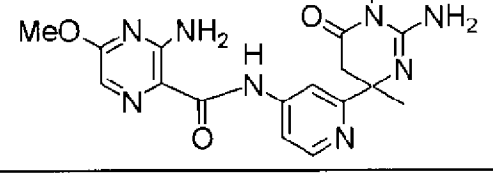
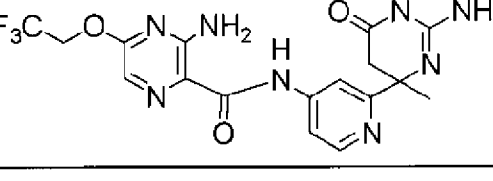
[0162] [表51]

化合物 番号	構造式
333	
334	
335	
336	
337	
338	
339	
340	

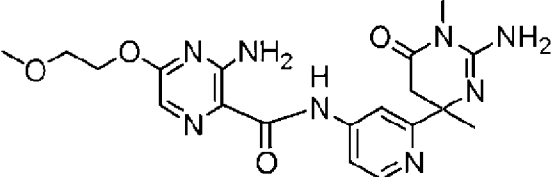
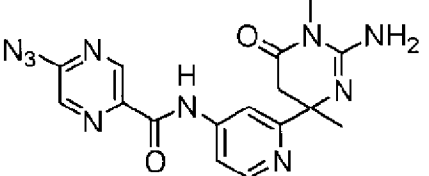
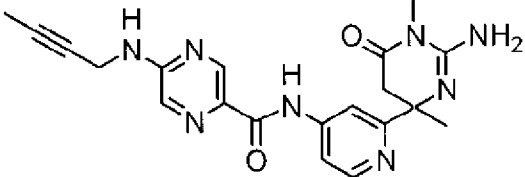
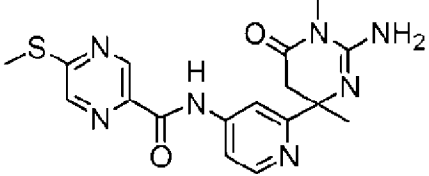
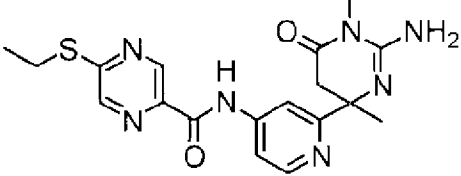
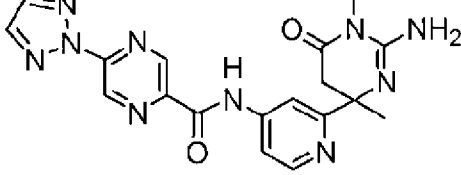
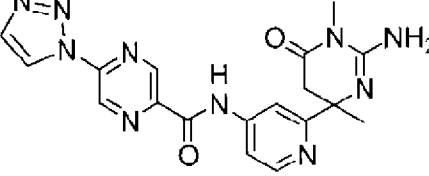
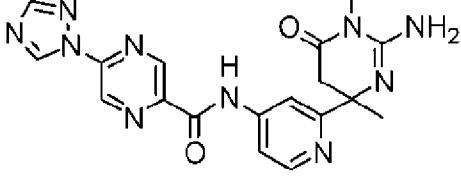
[0163] [表52]

化合物番号	構造式
341	
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	

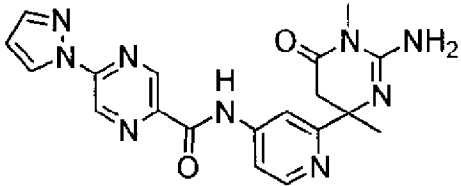
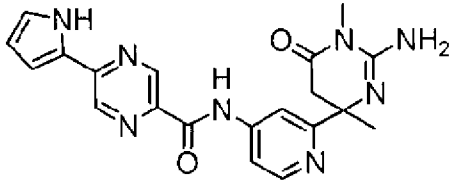
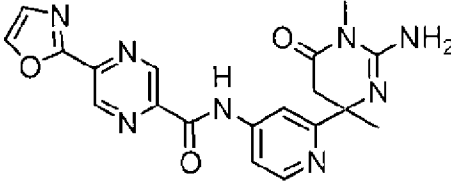
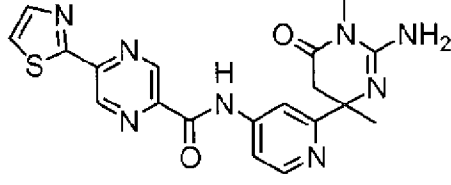
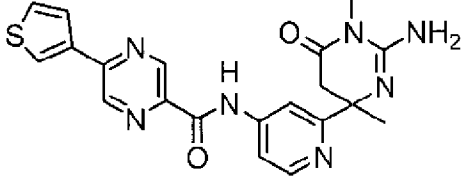
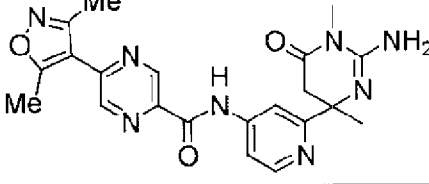
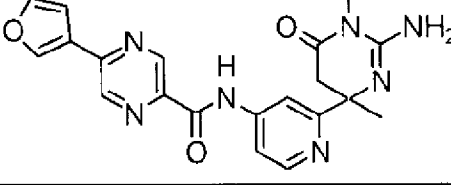
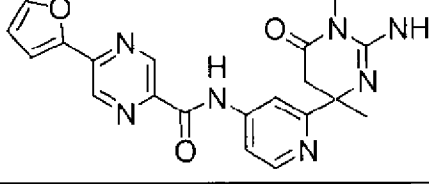
[0164] [表53]

化合物番号	構造式
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

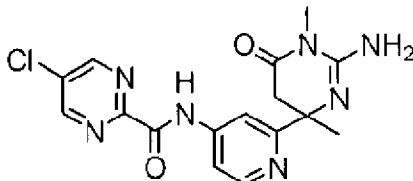
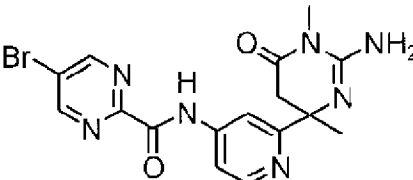
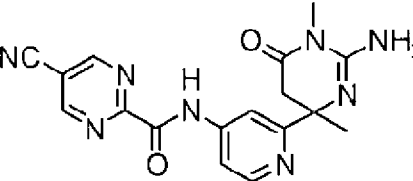
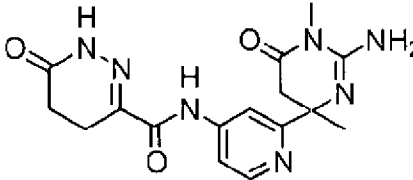
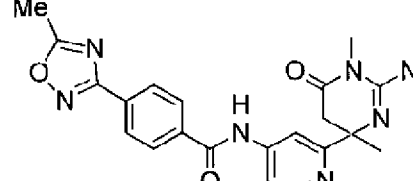
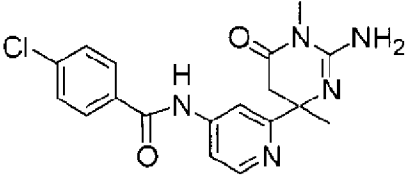
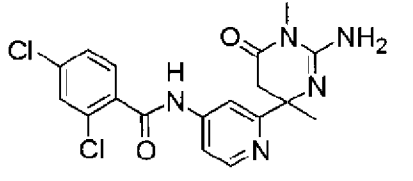
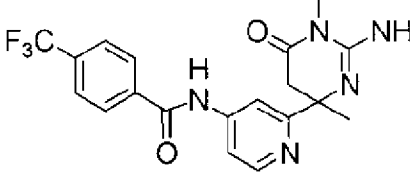
[0165] [表54]

化合物 番号	構造式
357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	

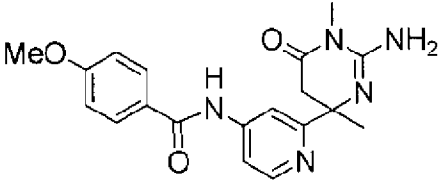
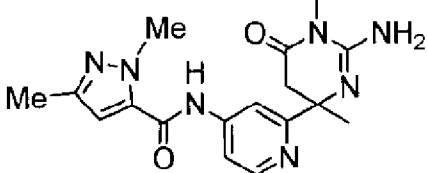
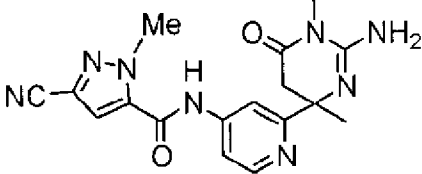
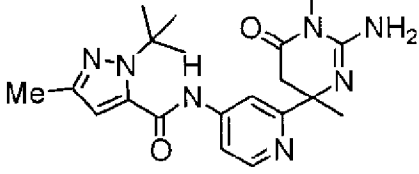
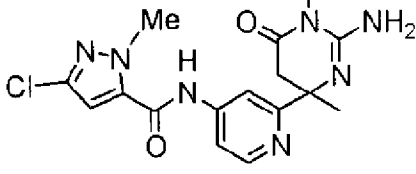
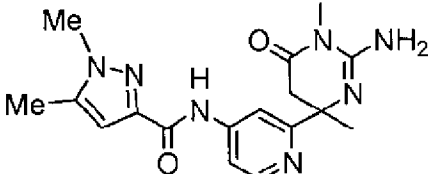
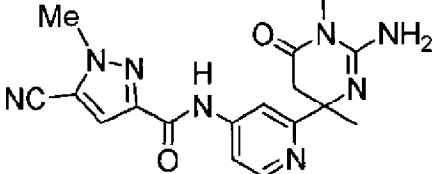
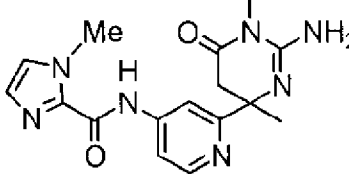
[0166] [表55]

化合物番号	構造式
365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	

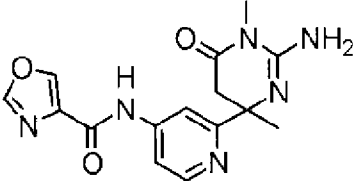
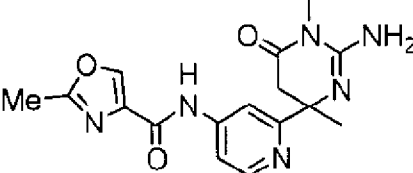
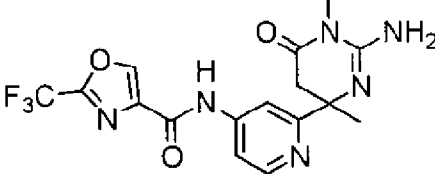
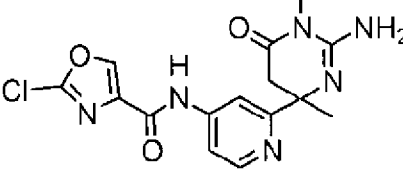
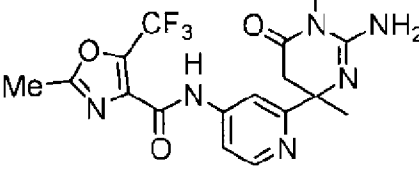
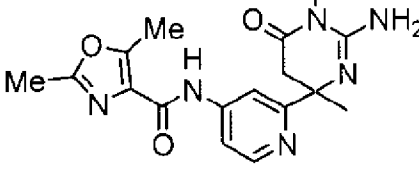
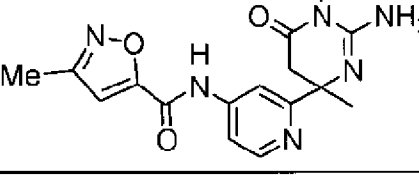
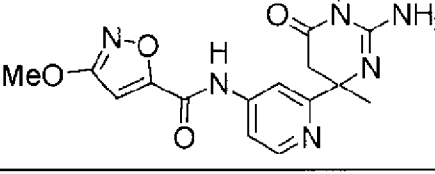
[0167] [表56]

化合物 番号	構造式
373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	
380	

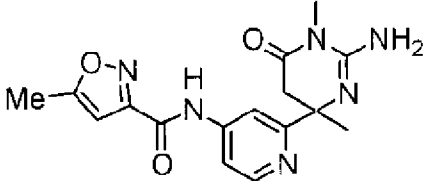
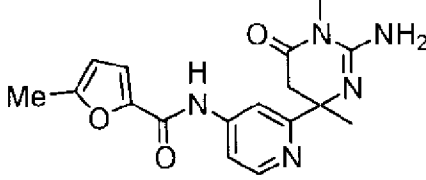
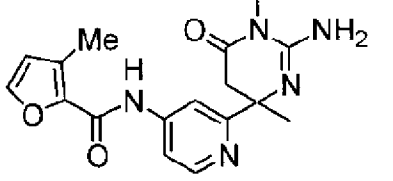
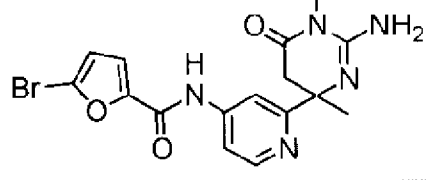
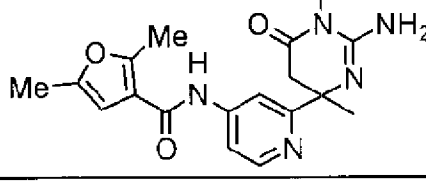
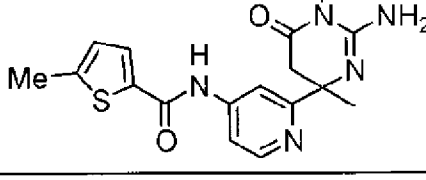
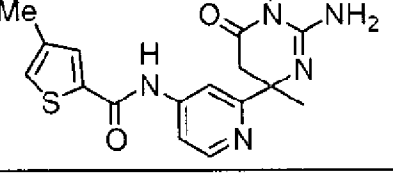
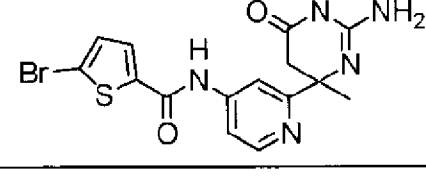
[0168] [表57]

化合物番号	構造式
381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	

[0169] [表58]

化合物 番号	構造式
389	
390	
391	
392	
393	
394	
395	
396	

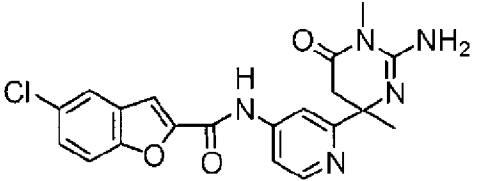
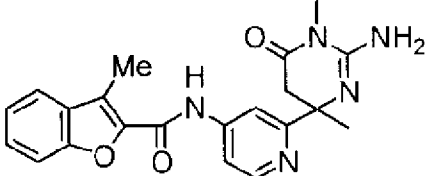
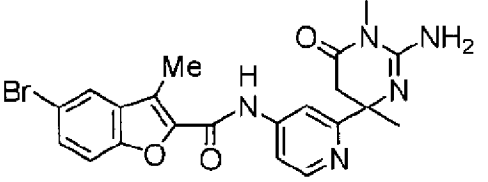
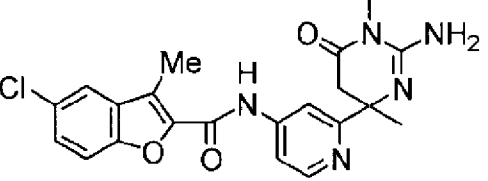
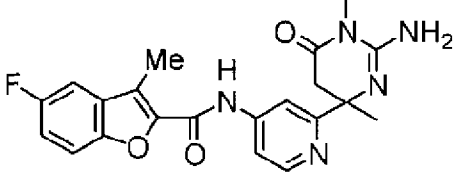
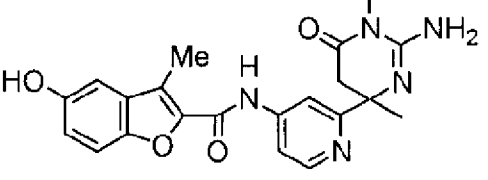
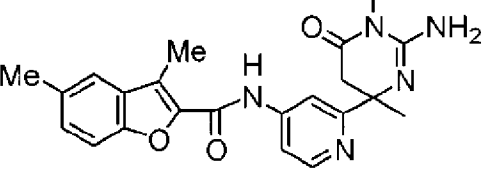
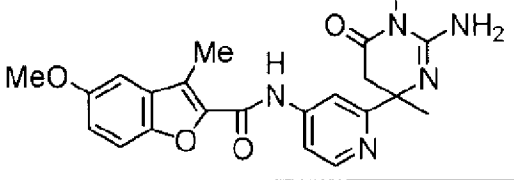
[0170] [表59]

化合物番号	構造式
397	
398	
399	
400	
401	
402	
403	
404	

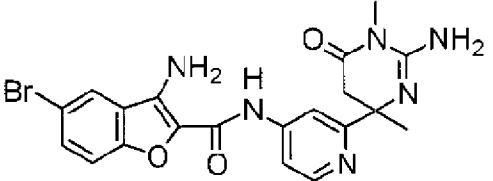
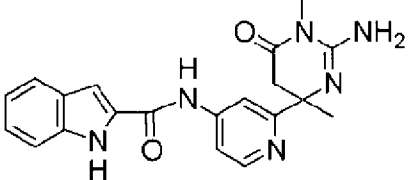
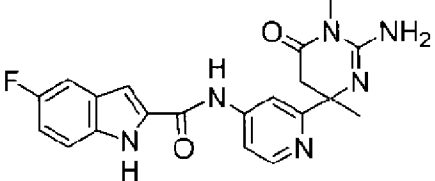
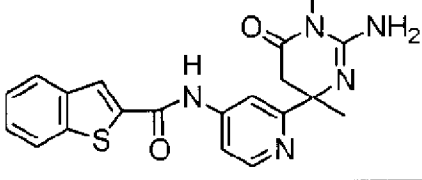
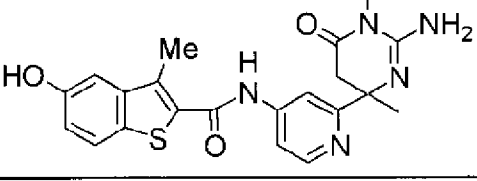
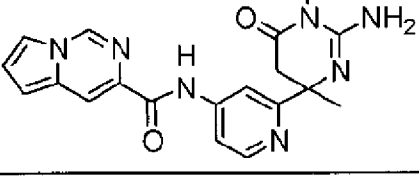
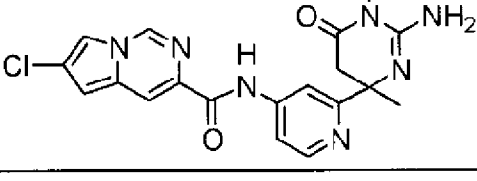
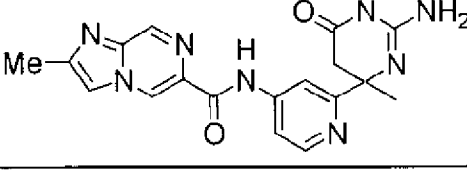
[0171] [表60]

化合物 番号	構造式
405	
406	
407	
408	
409	
410	
411	
412	

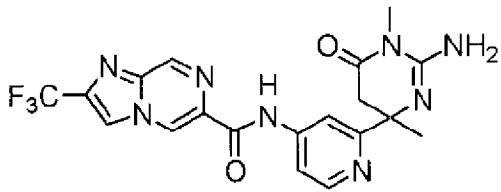
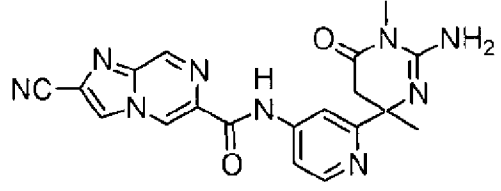
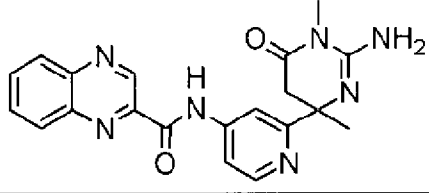
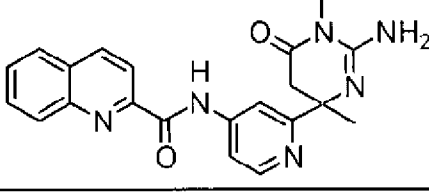
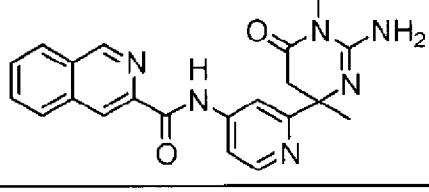
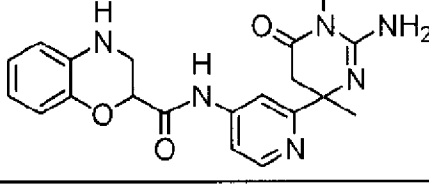
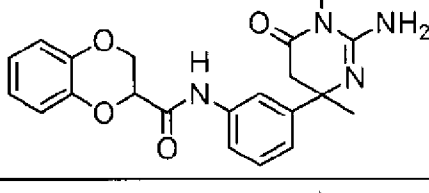
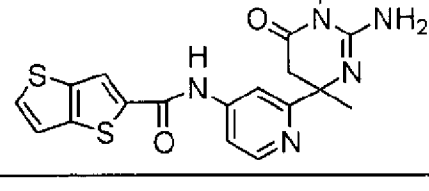
[0172] [表61]

化合物 番号	構造式
413	
414	
415	
416	
417	
418	
419	
420	

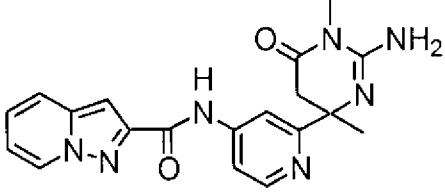
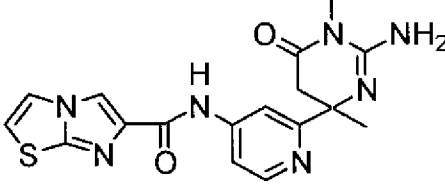
[0173] [表62]

化合物 番号	構造式
421	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)c2c(N)oc3ccc(Br)cc32)cn1</chem>
422	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)c2c[nH]c3ccccc32)cn1</chem>
423	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)c2c[nH]c3cc(F)cc32)cn1</chem>
424	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)c2c3ccccc3s2)cn1</chem>
425	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)c2c(C)c(O)cc3sc23)cn1</chem>
426	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)c2c3ccncc3n2)cn1</chem>
427	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)c2c3cc(Cl)cncc3n2)cn1</chem>
428	 <chem>CN(C)CC(=O)Nc1ccc(NC(=O)c2c3ccn(C)c3n2)cn1</chem>

[0174] [表63]

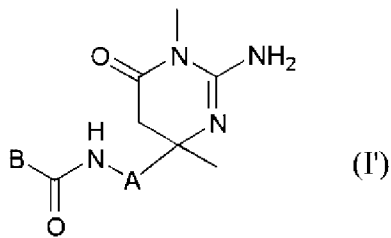
化合物 番号	構造式
429	
430	
431	
432	
433	
434	
435	
436	

[0175] [表64]

化合物 番号	構造式
437	
438	

[0176] 4) 式 (I') :

[0177] [化44]



において

Aが置換基を有していてもよいベンゼンジイル（ここで置換基は低級アルキル、低級アルケニルおよび置換基群 $\alpha$ から選択される1以上の基）であり、Bが置換基を有していてもよいピラジンジイル（ここで置換基は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルケニルオキシ、低級アルキニルオキシおよび置換基群 $\alpha$ から選択される1以上の基）である化合物。

上記化合物のうち、Aが置換基を有していてもよいベンゼンジイル（ここで置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、アミノおよび低級アルキルアミノから選択される1以上の基である）であり、Bが置換基を有していてもよいピラジンジイル（ここで置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシおよび低級アルキニルオキシから選択される1以上の基）である化合

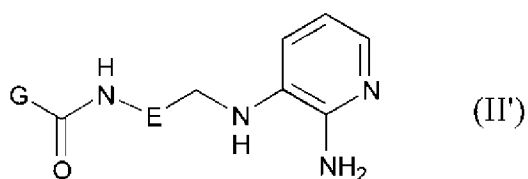
物が好ましい。

さらに、Aが無置換のベンゼンジイルであり、Bが置換基を有していてもよいピラジンジイル（ここで置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシおよび低級アルキニルオキシから選択される1以上の基）である化合物がより好ましい。

[0178] また、本発明に係る化合物のうち、以下の化合物が好ましい。

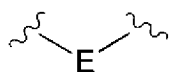
5) 式 (I I') :

[0179] [化45]



において

[0180] [化46]



が以下のいずれかである化合物、

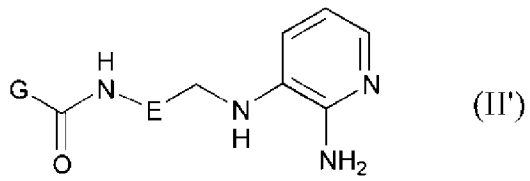
[0181]

[表65]

E1		E12	
E2		E13	
E3		E14	
E4		E15	
E5		E16	
E6		E17	
E7		E18	
E8		E19	
E9		E20	
E10		E21	
E11			

[0182] 6) 式 ( I I' ) :

[0183] [化47]



において

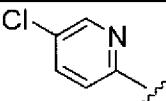
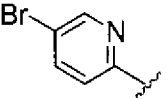
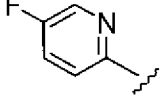
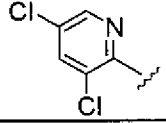
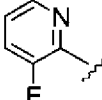
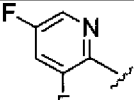
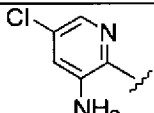
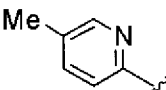
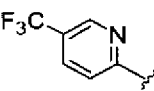
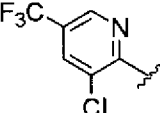
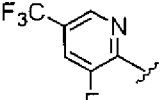
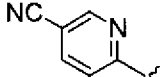
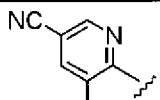
[0184] [化48]

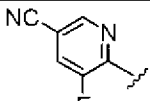
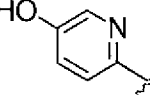
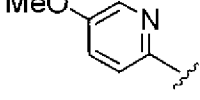
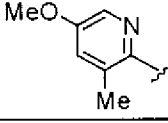
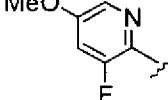
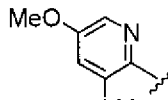
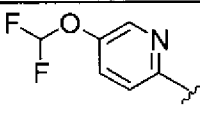
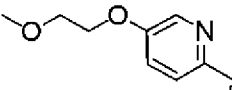
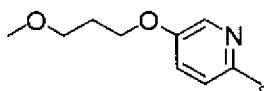
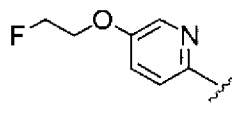
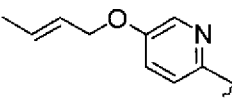
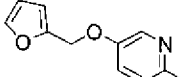
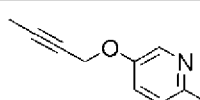


が以下のいずれかである化合物。

[0185]

[表66]

	G
G1	
G2	
G3	
G4	
G5	
G6	
G7	
G8	
G9	
G10	
G11	
G12	
G13	


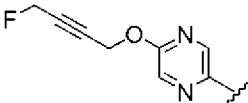
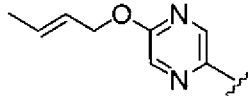
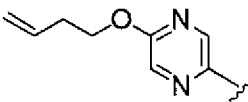
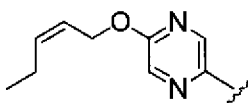
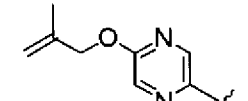
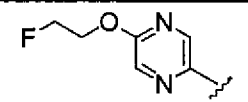
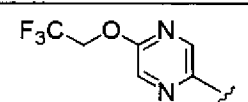
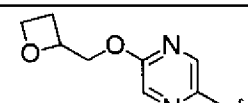
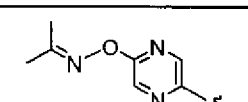
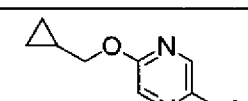
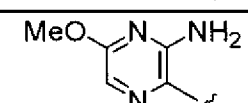
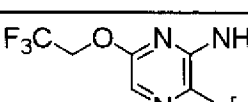
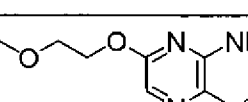
	G
G14	
G15	
G16	
G17	
G18	
G19	
G20	
G21	
G22	
G23	
G24	
G25	
G26	


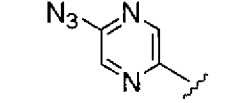
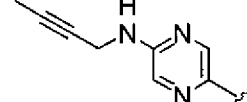
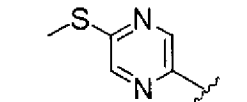
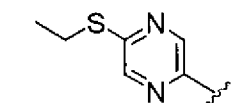
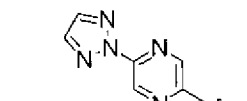
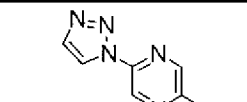
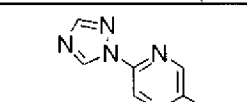
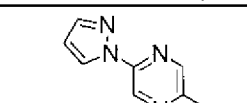
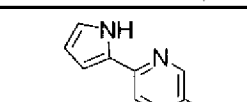
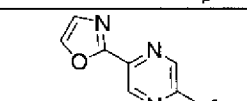
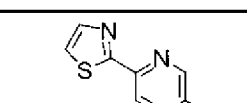
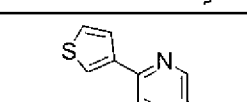
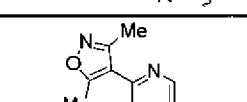
[0186] [表67]

	G
G27	
G28	
G29	
G30	
G31	
G32	
G33	
G34	
G35	
G36	
G37	
G38	
G39	



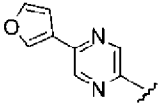
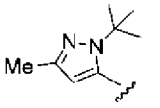
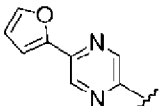
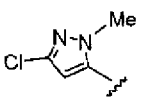
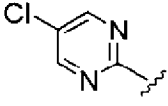
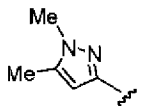
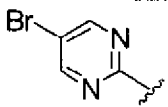
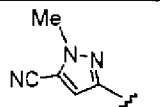
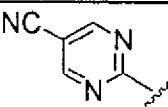
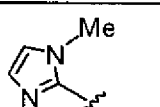
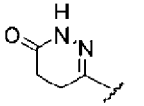
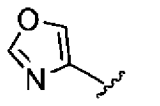
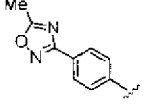
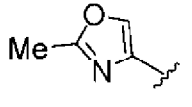
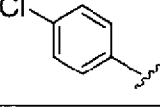
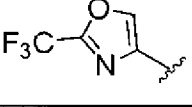
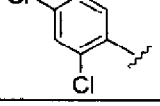
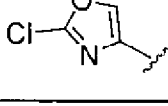
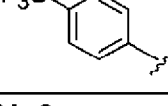
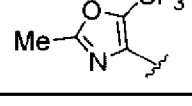
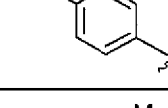
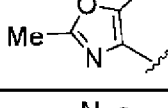
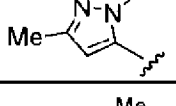
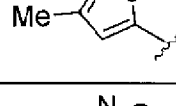
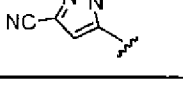
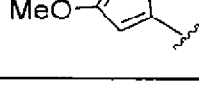
	G
G40	
G41	
G42	
G43	
G44	
G45	
G46	
G47	
G48	
G49	
G50	
G51	
G52	

[0187] [表68]


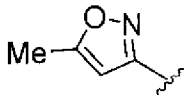
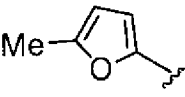
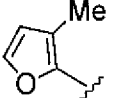
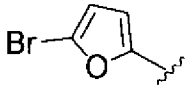
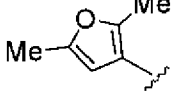
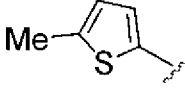
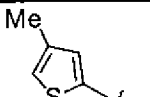
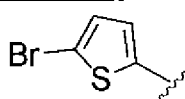
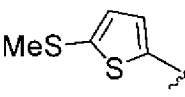
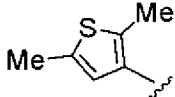
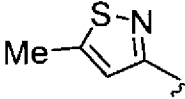
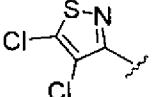
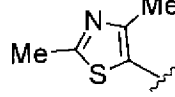
	
G53	
G54	
G55	
G56	
G57	
G58	
G59	
G60	
G61	
G62	
G63	
G64	
G65	


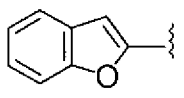
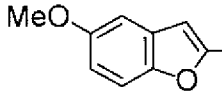
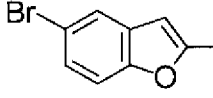
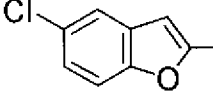
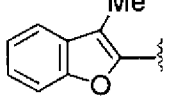
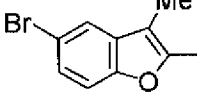
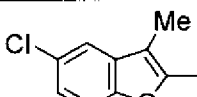
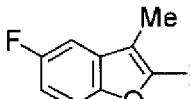
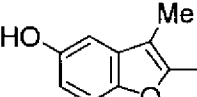
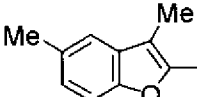
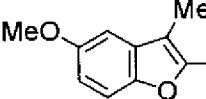
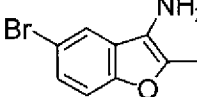
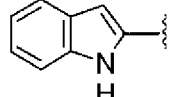
	
G66	
G67	
G68	
G69	
G70	
G71	
G72	
G73	
G74	
G75	
G76	
G77	
G78	

[0188] [表69]

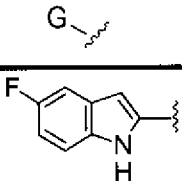
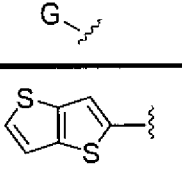
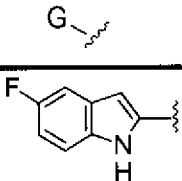
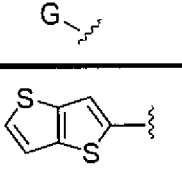
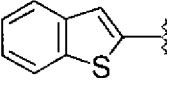
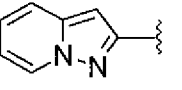
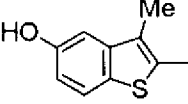
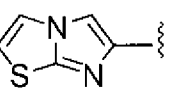
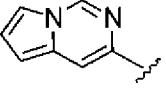
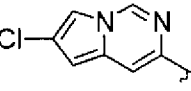
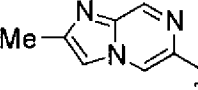
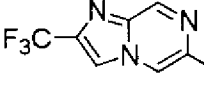
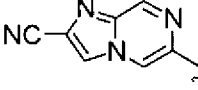
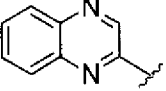
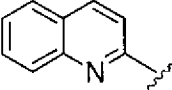
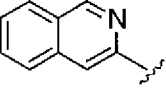
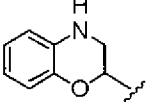
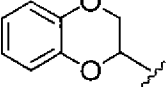
			
G79		G92	
G80		G93	
G81		G94	
G82		G95	
G83		G96	
G84		G97	
G85		G98	
G86		G99	
G87		G100	
G88		G101	
G89		G102	
G90		G103	
G91		G104	

[0189] [表70]

	
G105	
G106	
G107	
G108	
G109	
G110	
G111	
G112	
G113	
G114	
G115	
G116	
G117	

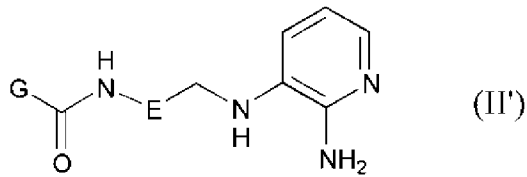
	
G118	
G119	
G120	
G121	
G122	
G123	
G124	
G125	
G126	
G127	
G128	
G129	
G130	

[0190] [表71]

			
G131		G144	
G132		G145	
G133		G146	
G134			
G135			
G136			
G137			
G138			
G139			
G140			
G141			
G142			
G143			

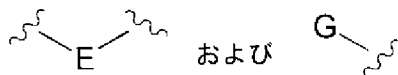
7) 式 ( I I ' ) :

[0191] [化49]



において

[0192] [化50]



の組み合わせが以下のものである化合物、

(E1, G1), (E1, G2), (E1, G3), (E1, G4), (E1, G5), (E1, G6), (E1, G7), (E1, G8), (E1, G9), (E1, G10), (E1, G11), (E1, G12), (E1, G13), (E1, G14), (E1, G15), (E1, G16), (E1, G17), (E1, G18), (E1, G19), (E1, G20), (E1, G21), (E1, G22), (E1, G23), (E1, G24), (E1, G25), (E1, G26), (E1, G27), (E1, G28), (E1, G29), (E1, G30), (E1, G31), (E1, G32), (E1, G33), (E1, G34), (E1, G35), (E1, G36), (E1, G37), (E1, G38), (E1, G39), (E1, G40), (E1, G41), (E1, G42), (E1, G43), (E1, G44), (E1, G45), (E1, G46), (E1, G47), (E1, G48), (E1, G49), (E1, G50), (E1, G51), (E1, G52), (E1, G53), (E1, G54), (E1, G55), (E1, G56), (E1, G57), (E1, G58), (E1, G59), (E1, G60), (E1, G61), (E1, G62), (E1, G63), (E1, G64), (E1, G65), (E1, G66), (E1, G67), (E1, G68), (E1, G69), (E1, G70), (E1, G71), (E1, G72), (E1, G73), (E1, G74), (E1, G75), (E1, G76), (E1, G77), (E1, G78), (E1, G79), (E1, G80), (E1, G81), (E1, G82), (E1, G83), (E1, G84), (E1, G85), (E1, G86), (E1, G87), (E1, G88), (E1, G89), (E1, G90), (E1, G91), (E1, G92), (E1, G93), (E1, G94), (E1, G95), (E1, G96), (E1, G97), (E1, G98), (E1, G99), (E1, G100), (E1, G101), (E1, G102), (E1, G103), (E1, G104), (E1, G105), (E1, G106), (E1, G107), (E1, G108), (E1, G109), (E1, G110), (E1, G111), (E1, G112), (E1, G113), (E1, G114), (E1, G115), (E1, G116), (E1, G117), (E1, G118), (E1, G119), (E1, G120), (E1, G121), (E1, G122), (E1, G123), (E1, G124), (E1, G125), (E1, G126), (E1, G127), (E1, G128), (E1, G129), (E1, G130), (E1, G131), (E1, G132), (E1, G133), (E1, G134), (E1, G135),

(E1, G136), (E1, G137), (E1, G138), (E1, G139), (E1, G140), (E1, G141), (E1, G142),  
, (E1, G143), (E1, G144), (E1, G145), (E1, G146),  
(E2, G1), (E2, G2), (E2, G3), (E2, G4), (E2, G5), (E2, G6), (E2, G7), (E2, G8), (E2, G  
9), (E2, G10), (E2, G11), (E2, G12), (E2, G13), (E2, G14), (E2, G15), (E2, G16), (E2  
, G17), (E2, G18), (E2, G19), (E2, G20), (E2, G21), (E2, G22), (E2, G23), (E2, G24),  
(E2, G25), (E2, G26), (E2, G27), (E2, G28), (E2, G29), (E2, G30), (E2, G31), (E2, G3  
2), (E2, G33), (E2, G34), (E2, G35), (E2, G36), (E2, G37), (E2, G38), (E2, G39), (E2  
, G40), (E2, G41), (E2, G42), (E2, G43), (E2, G44), (E2, G45), (E2, G46), (E2, G47),  
(E2, G48), (E2, G49), (E2, G50), (E2, G51), (E2, G52), (E2, G53), (E2, G54), (E2, G5  
5), (E2, G56), (E2, G57), (E2, G58), (E2, G59), (E2, G60), (E2, G61), (E2, G62), (E2  
, G63), (E2, G64), (E2, G65), (E2, G66), (E2, G67), (E2, G68), (E2, G69), (E2, G70),  
(E2, G71), (E2, G72), (E2, G73), (E2, G74), (E2, G75), (E2, G76), (E2, G77), (E2, G7  
8), (E2, G79), (E2, G80), (E2, G81), (E2, G82), (E2, G83), (E2, G84), (E2, G85), (E2  
, G86), (E2, G87), (E2, G88), (E2, G89), (E2, G90), (E2, G91), (E2, G92), (E2, G93),  
(E2, G94), (E2, G95), (E2, G96), (E2, G97), (E2, G98), (E2, G99), (E2, G100), (E2, G  
101), (E2, G102), (E2, G103), (E2, G104), (E2, G105), (E2, G106), (E2, G107), (E2,  
G108), (E2, G109), (E2, G110), (E2, G111), (E2, G112), (E2, G113), (E2, G114), (E2  
, G115), (E2, G116), (E2, G117), (E2, G118), (E2, G119), (E2, G120), (E2, G121), (E  
2, G122), (E2, G123), (E2, G124), (E2, G125), (E2, G126), (E2, G127), (E2, G128), (E  
2, G129), (E2, G130), (E2, G131), (E2, G132), (E2, G133), (E2, G134), (E2, G135),  
(E2, G136), (E2, G137), (E2, G138), (E2, G139), (E2, G140), (E2, G141), (E2, G142)  
, (E2, G143), (E2, G144), (E2, G145), (E2, G146),  
(E3, G1), (E3, G2), (E3, G3), (E3, G4), (E3, G5), (E3, G6), (E3, G7), (E3, G8), (E3, G  
9), (E3, G10), (E3, G11), (E3, G12), (E3, G13), (E3, G14), (E3, G15), (E3, G16), (E3  
, G17), (E3, G18), (E3, G19), (E3, G20), (E3, G21), (E3, G22), (E3, G23), (E3, G24),  
(E3, G25), (E3, G26), (E3, G27), (E3, G28), (E3, G29), (E3, G30), (E3, G31), (E3, G3  
2), (E3, G33), (E3, G34), (E3, G35), (E3, G36), (E3, G37), (E3, G38), (E3, G39), (E3  
, G40), (E3, G41), (E3, G42), (E3, G43), (E3, G44), (E3, G45), (E3, G46), (E3, G47),

(E3, G48), (E3, G49), (E3, G50), (E3, G51), (E3, G52), (E3, G53), (E3, G54), (E3, G55), (E3, G56), (E3, G57), (E3, G58), (E3, G59), (E3, G60), (E3, G61), (E3, G62), (E3, G63), (E3, G64), (E3, G65), (E3, G66), (E3, G67), (E3, G68), (E3, G69), (E3, G70), (E3, G71), (E3, G72), (E3, G73), (E3, G74), (E3, G75), (E3, G76), (E3, G77), (E3, G78), (E3, G79), (E3, G80), (E3, G81), (E3, G82), (E3, G83), (E3, G84), (E3, G85), (E3, G86), (E3, G87), (E3, G88), (E3, G89), (E3, G90), (E3, G91), (E3, G92), (E3, G93), (E3, G94), (E3, G95), (E3, G96), (E3, G97), (E3, G98), (E3, G99), (E3, G100), (E3, G101), (E3, G102), (E3, G103), (E3, G104), (E3, G105), (E3, G106), (E3, G107), (E3, G108), (E3, G109), (E3, G110), (E3, G111), (E3, G112), (E3, G113), (E3, G114), (E3, G115), (E3, G116), (E3, G117), (E3, G118), (E3, G119), (E3, G120), (E3, G121), (E3, G122), (E3, G123), (E3, G124), (E3, G125), (E3, G126), (E3, G127), (E3, G128), (E3, G129), (E3, G130), (E3, G131), (E3, G132), (E3, G133), (E3, G134), (E3, G135), (E3, G136), (E3, G137), (E3, G138), (E3, G139), (E3, G140), (E3, G141), (E3, G142), (E3, G143), (E3, G144), (E3, G145), (E3, G146), (E4, G1), (E4, G2), (E4, G3), (E4, G4), (E4, G5), (E4, G6), (E4, G7), (E4, G8), (E4, G9), (E4, G10), (E4, G11), (E4, G12), (E4, G13), (E4, G14), (E4, G15), (E4, G16), (E4, G17), (E4, G18), (E4, G19), (E4, G20), (E4, G21), (E4, G22), (E4, G23), (E4, G24), (E4, G25), (E4, G26), (E4, G27), (E4, G28), (E4, G29), (E4, G30), (E4, G31), (E4, G32), (E4, G33), (E4, G34), (E4, G35), (E4, G36), (E4, G37), (E4, G38), (E4, G39), (E4, G40), (E4, G41), (E4, G42), (E4, G43), (E4, G44), (E4, G45), (E4, G46), (E4, G47), (E4, G48), (E4, G49), (E4, G50), (E4, G51), (E4, G52), (E4, G53), (E4, G54), (E4, G55), (E4, G56), (E4, G57), (E4, G58), (E4, G59), (E4, G60), (E4, G61), (E4, G62), (E4, G63), (E4, G64), (E4, G65), (E4, G66), (E4, G67), (E4, G68), (E4, G69), (E4, G70), (E4, G71), (E4, G72), (E4, G73), (E4, G74), (E4, G75), (E4, G76), (E4, G77), (E4, G78), (E4, G79), (E4, G80), (E4, G81), (E4, G82), (E4, G83), (E4, G84), (E4, G85), (E4, G86), (E4, G87), (E4, G88), (E4, G89), (E4, G90), (E4, G91), (E4, G92), (E4, G93), (E4, G94), (E4, G95), (E4, G96), (E4, G97), (E4, G98), (E4, G99), (E4, G100), (E4, G101), (E4, G102), (E4, G103), (E4, G104), (E4, G105), (E4, G106), (E4, G107), (E4,





8), (E7, G79), (E7, G80), (E7, G81), (E7, G82), (E7, G83), (E7, G84), (E7, G85), (E7, G86), (E7, G87), (E7, G88), (E7, G89), (E7, G90), (E7, G91), (E7, G92), (E7, G93), (E7, G94), (E7, G95), (E7, G96), (E7, G97), (E7, G98), (E7, G99), (E7, G100), (E7, G101), (E7, G102), (E7, G103), (E7, G104), (E7, G105), (E7, G106), (E7, G107), (E7, G108), (E7, G109), (E7, G110), (E7, G111), (E7, G112), (E7, G113), (E7, G114), (E7, G115), (E7, G116), (E7, G117), (E7, G118), (E7, G119), (E7, G120), (E7, G121), (E7, G122), (E7, G123), (E7, G124), (E7, G125), (E7, G126), (E7, G127), (E7, G128), (E7, G129), (E7, G130), (E7, G131), (E7, G132), (E7, G133), (E7, G134), (E7, G135), (E7, G136), (E7, G137), (E7, G138), (E7, G139), (E7, G140), (E7, G141), (E7, G142), (E7, G143), (E7, G144), (E7, G145), (E7, G146), (E8, G1), (E8, G2), (E8, G3), (E8, G4), (E8, G5), (E8, G6), (E8, G7), (E8, G8), (E8, G9), (E8, G10), (E8, G11), (E8, G12), (E8, G13), (E8, G14), (E8, G15), (E8, G16), (E8, G17), (E8, G18), (E8, G19), (E8, G20), (E8, G21), (E8, G22), (E8, G23), (E8, G24), (E8, G25), (E8, G26), (E8, G27), (E8, G28), (E8, G29), (E8, G30), (E8, G31), (E8, G32), (E8, G33), (E8, G34), (E8, G35), (E8, G36), (E8, G37), (E8, G38), (E8, G39), (E8, G40), (E8, G41), (E8, G42), (E8, G43), (E8, G44), (E8, G45), (E8, G46), (E8, G47), (E8, G48), (E8, G49), (E8, G50), (E8, G51), (E8, G52), (E8, G53), (E8, G54), (E8, G55), (E8, G56), (E8, G57), (E8, G58), (E8, G59), (E8, G60), (E8, G61), (E8, G62), (E8, G63), (E8, G64), (E8, G65), (E8, G66), (E8, G67), (E8, G68), (E8, G69), (E8, G70), (E8, G71), (E8, G72), (E8, G73), (E8, G74), (E8, G75), (E8, G76), (E8, G77), (E8, G78), (E8, G79), (E8, G80), (E8, G81), (E8, G82), (E8, G83), (E8, G84), (E8, G85), (E8, G86), (E8, G87), (E8, G88), (E8, G89), (E8, G90), (E8, G91), (E8, G92), (E8, G93), (E8, G94), (E8, G95), (E8, G96), (E8, G97), (E8, G98), (E8, G99), (E8, G100), (E8, G101), (E8, G102), (E8, G103), (E8, G104), (E8, G105), (E8, G106), (E8, G107), (E8, G108), (E8, G109), (E8, G110), (E8, G111), (E8, G112), (E8, G113), (E8, G114), (E8, G115), (E8, G116), (E8, G117), (E8, G118), (E8, G119), (E8, G120), (E8, G121), (E8, G122), (E8, G123), (E8, G124), (E8, G125), (E8, G126), (E8, G127), (E8, G128), (E8, G129), (E8, G130), (E8, G131), (E8, G132), (E8, G133), (E8, G134), (E8, G135),

(E8, G136), (E8, G137), (E8, G138), (E8, G139), (E8, G140), (E8, G141), (E8, G142),  
, (E8, G143), (E8, G144), (E8, G145), (E8, G146),  
(E9, G1), (E9, G2), (E9, G3), (E9, G4), (E9, G5), (E9, G6), (E9, G7), (E9, G8), (E9, G  
9), (E9, G10), (E9, G11), (E9, G12), (E9, G13), (E9, G14), (E9, G15), (E9, G16), (E9  
, G17), (E9, G18), (E9, G19), (E9, G20), (E9, G21), (E9, G22), (E9, G23), (E9, G24),  
(E9, G25), (E9, G26), (E9, G27), (E9, G28), (E9, G29), (E9, G30), (E9, G31), (E9, G3  
2), (E9, G33), (E9, G34), (E9, G35), (E9, G36), (E9, G37), (E9, G38), (E9, G39), (E9  
, G40), (E9, G41), (E9, G42), (E9, G43), (E9, G44), (E9, G45), (E9, G46), (E9, G47),  
(E9, G48), (E9, G49), (E9, G50), (E9, G51), (E9, G52), (E9, G53), (E9, G54), (E9, G5  
5), (E9, G56), (E9, G57), (E9, G58), (E9, G59), (E9, G60), (E9, G61), (E9, G62), (E9  
, G63), (E9, G64), (E9, G65), (E9, G66), (E9, G67), (E9, G68), (E9, G69), (E9, G70),  
(E9, G71), (E9, G72), (E9, G73), (E9, G74), (E9, G75), (E9, G76), (E9, G77), (E9, G7  
8), (E9, G79), (E9, G80), (E9, G81), (E9, G82), (E9, G83), (E9, G84), (E9, G85), (E9  
, G86), (E9, G87), (E9, G88), (E9, G89), (E9, G90), (E9, G91), (E9, G92), (E9, G93),  
(E9, G94), (E9, G95), (E9, G96), (E9, G97), (E9, G98), (E9, G99), (E9, G100), (E9, G  
101), (E9, G102), (E9, G103), (E9, G104), (E9, G105), (E9, G106), (E9, G107), (E9,  
G108), (E9, G109), (E9, G110), (E9, G111), (E9, G112), (E9, G113), (E9, G114), (E9  
, G115), (E9, G116), (E9, G117), (E9, G118), (E9, G119), (E9, G120), (E9, G121), (E  
9, G122), (E9, G123), (E9, G124), (E9, G125), (E9, G126), (E9, G127), (E9, G128), (E  
9, G129), (E9, G130), (E9, G131), (E9, G132), (E9, G133), (E9, G134), (E9, G135),  
(E9, G136), (E9, G137), (E9, G138), (E9, G139), (E9, G140), (E9, G141), (E9, G142)  
, (E9, G143), (E9, G144), (E9, G145), (E9, G146),  
(E10, G1), (E10, G2), (E10, G3), (E10, G4), (E10, G5), (E10, G6), (E10, G7), (E10, G  
8), (E10, G9), (E10, G10), (E10, G11), (E10, G12), (E10, G13), (E10, G14), (E10, G1  
5), (E10, G16), (E10, G17), (E10, G18), (E10, G19), (E10, G20), (E10, G21), (E10, G  
22), (E10, G23), (E10, G24), (E10, G25), (E10, G26), (E10, G27), (E10, G28), (E10,  
G29), (E10, G30), (E10, G31), (E10, G32), (E10, G33), (E10, G34), (E10, G35), (E10  
, G36), (E10, G37), (E10, G38), (E10, G39), (E10, G40), (E10, G41), (E10, G42), (E1

0, G43), (E10, G44), (E10, G45), (E10, G46), (E10, G47), (E10, G48), (E10, G49), (E10, G50), (E10, G51), (E10, G52), (E10, G53), (E10, G54), (E10, G55), (E10, G56), (E10, G57), (E10, G58), (E10, G59), (E10, G60), (E10, G61), (E10, G62), (E10, G63), (E10, G64), (E10, G65), (E10, G66), (E10, G67), (E10, G68), (E10, G69), (E10, G70), (E10, G71), (E10, G72), (E10, G73), (E10, G74), (E10, G75), (E10, G76), (E10, G77), (E10, G78), (E10, G79), (E10, G80), (E10, G81), (E10, G82), (E10, G83), (E10, G84), (E10, G85), (E10, G86), (E10, G87), (E10, G88), (E10, G89), (E10, G90), (E10, G91), (E10, G92), (E10, G93), (E10, G94), (E10, G95), (E10, G96), (E10, G97), (E10, G98), (E10, G99), (E10, G100), (E10, G101), (E10, G102), (E10, G103), (E10, G104), (E10, G105), (E10, G106), (E10, G107), (E10, G108), (E10, G109), (E10, G110), (E10, G111), (E10, G112), (E10, G113), (E10, G114), (E10, G115), (E10, G116), (E10, G117), (E10, G118), (E10, G119), (E10, G120), (E10, G121), (E10, G122), (E10, G123), (E10, G124), (E10, G125), (E10, G126), (E10, G127), (E10, G128), (E10, G129), (E10, G130), (E10, G131), (E10, G132), (E10, G133), (E10, G134), (E10, G135), (E10, G136), (E10, G137), (E10, G138), (E10, G139), (E10, G140), (E10, G141), (E10, G142), (E10, G143), (E10, G144), (E10, G145), (E10, G146), (E11, G1), (E11, G2), (E11, G3), (E11, G4), (E11, G5), (E11, G6), (E11, G7), (E11, G8), (E11, G9), (E11, G10), (E11, G11), (E11, G12), (E11, G13), (E11, G14), (E11, G15), (E11, G16), (E11, G17), (E11, G18), (E11, G19), (E11, G20), (E11, G21), (E11, G22), (E11, G23), (E11, G24), (E11, G25), (E11, G26), (E11, G27), (E11, G28), (E11, G29), (E11, G30), (E11, G31), (E11, G32), (E11, G33), (E11, G34), (E11, G35), (E11, G36), (E11, G37), (E11, G38), (E11, G39), (E11, G40), (E11, G41), (E11, G42), (E11, G43), (E11, G44), (E11, G45), (E11, G46), (E11, G47), (E11, G48), (E11, G49), (E11, G50), (E11, G51), (E11, G52), (E11, G53), (E11, G54), (E11, G55), (E11, G56), (E11, G57), (E11, G58), (E11, G59), (E11, G60), (E11, G61), (E11, G62), (E11, G63), (E11, G64), (E11, G65), (E11, G66), (E11, G67), (E11, G68), (E11, G69), (E11, G70), (E11, G71), (E11, G72), (E11, G73), (E11, G74), (E11, G75), (E11, G76), (E11, G77), (E11, G78), (E11, G79), (E11, G80), (E11, G81), (E11, G82), (E11, G83), (E11, G8



3), (E12, G124), (E12, G125), (E12, G126), (E12, G127), (E12, G128), (E12, G129), (E12, G130), (E12, G131), (E12, G132), (E12, G133), (E12, G134), (E12, G135), (E12, G136), (E12, G137), (E12, G138), (E12, G139), (E12, G140), (E12, G141), (E12, G142), (E12, G143), (E12, G144), (E12, G145), (E12, G146), (E13, G1), (E13, G2), (E13, G3), (E13, G4), (E13, G5), (E13, G6), (E13, G7), (E13, G8), (E13, G9), (E13, G10), (E13, G11), (E13, G12), (E13, G13), (E13, G14), (E13, G15), (E13, G16), (E13, G17), (E13, G18), (E13, G19), (E13, G20), (E13, G21), (E13, G22), (E13, G23), (E13, G24), (E13, G25), (E13, G26), (E13, G27), (E13, G28), (E13, G29), (E13, G30), (E13, G31), (E13, G32), (E13, G33), (E13, G34), (E13, G35), (E13, G36), (E13, G37), (E13, G38), (E13, G39), (E13, G40), (E13, G41), (E13, G42), (E13, G43), (E13, G44), (E13, G45), (E13, G46), (E13, G47), (E13, G48), (E13, G49), (E13, G50), (E13, G51), (E13, G52), (E13, G53), (E13, G54), (E13, G55), (E13, G56), (E13, G57), (E13, G58), (E13, G59), (E13, G60), (E13, G61), (E13, G62), (E13, G63), (E13, G64), (E13, G65), (E13, G66), (E13, G67), (E13, G68), (E13, G69), (E13, G70), (E13, G71), (E13, G72), (E13, G73), (E13, G74), (E13, G75), (E13, G76), (E13, G77), (E13, G78), (E13, G79), (E13, G80), (E13, G81), (E13, G82), (E13, G83), (E13, G84), (E13, G85), (E13, G86), (E13, G87), (E13, G88), (E13, G89), (E13, G90), (E13, G91), (E13, G92), (E13, G93), (E13, G94), (E13, G95), (E13, G96), (E13, G97), (E13, G98), (E13, G99), (E13, G100), (E13, G101), (E13, G102), (E13, G103), (E13, G104), (E13, G105), (E13, G106), (E13, G107), (E13, G108), (E13, G109), (E13, G110), (E13, G111), (E13, G112), (E13, G113), (E13, G114), (E13, G115), (E13, G116), (E13, G117), (E13, G118), (E13, G119), (E13, G120), (E13, G121), (E13, G122), (E13, G123), (E13, G124), (E13, G125), (E13, G126), (E13, G127), (E13, G128), (E13, G129), (E13, G130), (E13, G131), (E13, G132), (E13, G133), (E13, G134), (E13, G135), (E13, G136), (E13, G137), (E13, G138), (E13, G139), (E13, G140), (E13, G141), (E13, G142), (E13, G143), (E13, G144), (E13, G145), (E13, G146), (E14, G1), (E14, G2), (E14, G3), (E14, G4), (E14, G5), (E14, G6), (E14, G7), (E14, G8), (E14, G9), (E14, G10), (E14, G11), (E14, G12), (E14, G13), (E14, G14), (E14, G15)

5), (E14, G16), (E14, G17), (E14, G18), (E14, G19), (E14, G20), (E14, G21), (E14, G22), (E14, G23), (E14, G24), (E14, G25), (E14, G26), (E14, G27), (E14, G28), (E14, G29), (E14, G30), (E14, G31), (E14, G32), (E14, G33), (E14, G34), (E14, G35), (E14, G36), (E14, G37), (E14, G38), (E14, G39), (E14, G40), (E14, G41), (E14, G42), (E14, G43), (E14, G44), (E14, G45), (E14, G46), (E14, G47), (E14, G48), (E14, G49), (E14, G50), (E14, G51), (E14, G52), (E14, G53), (E14, G54), (E14, G55), (E14, G56), (E14, G57), (E14, G58), (E14, G59), (E14, G60), (E14, G61), (E14, G62), (E14, G63), (E14, G64), (E14, G65), (E14, G66), (E14, G67), (E14, G68), (E14, G69), (E14, G70), (E14, G71), (E14, G72), (E14, G73), (E14, G74), (E14, G75), (E14, G76), (E14, G77), (E14, G78), (E14, G79), (E14, G80), (E14, G81), (E14, G82), (E14, G83), (E14, G84), (E14, G85), (E14, G86), (E14, G87), (E14, G88), (E14, G89), (E14, G90), (E14, G91), (E14, G92), (E14, G93), (E14, G94), (E14, G95), (E14, G96), (E14, G97), (E14, G98), (E14, G99), (E14, G100), (E14, G101), (E14, G102), (E14, G103), (E14, G104), (E14, G105), (E14, G106), (E14, G107), (E14, G108), (E14, G109), (E14, G110), (E14, G111), (E14, G112), (E14, G113), (E14, G114), (E14, G115), (E14, G116), (E14, G117), (E14, G118), (E14, G119), (E14, G120), (E14, G121), (E14, G122), (E14, G123), (E14, G124), (E14, G125), (E14, G126), (E14, G127), (E14, G128), (E14, G129), (E14, G130), (E14, G131), (E14, G132), (E14, G133), (E14, G134), (E14, G135), (E14, G136), (E14, G137), (E14, G138), (E14, G139), (E14, G140), (E14, G141), (E14, G142), (E14, G143), (E14, G144), (E14, G145), (E14, G146), (E15, G1), (E15, G2), (E15, G3), (E15, G4), (E15, G5), (E15, G6), (E15, G7), (E15, G8), (E15, G9), (E15, G10), (E15, G11), (E15, G12), (E15, G13), (E15, G14), (E15, G15), (E15, G16), (E15, G17), (E15, G18), (E15, G19), (E15, G20), (E15, G21), (E15, G22), (E15, G23), (E15, G24), (E15, G25), (E15, G26), (E15, G27), (E15, G28), (E15, G29), (E15, G30), (E15, G31), (E15, G32), (E15, G33), (E15, G34), (E15, G35), (E15, G36), (E15, G37), (E15, G38), (E15, G39), (E15, G40), (E15, G41), (E15, G42), (E15, G43), (E15, G44), (E15, G45), (E15, G46), (E15, G47), (E15, G48), (E15, G49), (E15, G50), (E15, G51), (E15, G52), (E15, G53), (E15, G54), (E15, G55), (E15, G56), (

E15, G57), (E15, G58), (E15, G59), (E15, G60), (E15, G61), (E15, G62), (E15, G63), (E15, G64), (E15, G65), (E15, G66), (E15, G67), (E15, G68), (E15, G69), (E15, G70), (E15, G71), (E15, G72), (E15, G73), (E15, G74), (E15, G75), (E15, G76), (E15, G77), (E15, G78), (E15, G79), (E15, G80), (E15, G81), (E15, G82), (E15, G83), (E15, G84), (E15, G85), (E15, G86), (E15, G87), (E15, G88), (E15, G89), (E15, G90), (E15, G91), (E15, G92), (E15, G93), (E15, G94), (E15, G95), (E15, G96), (E15, G97), (E15, G98), (E15, G99), (E15, G100), (E15, G101), (E15, G102), (E15, G103), (E15, G104), (E15, G105), (E15, G106), (E15, G107), (E15, G108), (E15, G109), (E15, G110), (E15, G111), (E15, G112), (E15, G113), (E15, G114), (E15, G115), (E15, G116), (E15, G117), (E15, G118), (E15, G119), (E15, G120), (E15, G121), (E15, G122), (E15, G123), (E15, G124), (E15, G125), (E15, G126), (E15, G127), (E15, G128), (E15, G129), (E15, G130), (E15, G131), (E15, G132), (E15, G133), (E15, G134), (E15, G135), (E15, G136), (E15, G137), (E15, G138), (E15, G139), (E15, G140), (E15, G141), (E15, G142), (E15, G143), (E15, G144), (E15, G145), (E15, G146), (E16, G1), (E16, G2), (E16, G3), (E16, G4), (E16, G5), (E16, G6), (E16, G7), (E16, G8), (E16, G9), (E16, G10), (E16, G11), (E16, G12), (E16, G13), (E16, G14), (E16, G15), (E16, G16), (E16, G17), (E16, G18), (E16, G19), (E16, G20), (E16, G21), (E16, G22), (E16, G23), (E16, G24), (E16, G25), (E16, G26), (E16, G27), (E16, G28), (E16, G29), (E16, G30), (E16, G31), (E16, G32), (E16, G33), (E16, G34), (E16, G35), (E16, G36), (E16, G37), (E16, G38), (E16, G39), (E16, G40), (E16, G41), (E16, G42), (E16, G43), (E16, G44), (E16, G45), (E16, G46), (E16, G47), (E16, G48), (E16, G49), (E16, G50), (E16, G51), (E16, G52), (E16, G53), (E16, G54), (E16, G55), (E16, G56), (E16, G57), (E16, G58), (E16, G59), (E16, G60), (E16, G61), (E16, G62), (E16, G63), (E16, G64), (E16, G65), (E16, G66), (E16, G67), (E16, G68), (E16, G69), (E16, G70), (E16, G71), (E16, G72), (E16, G73), (E16, G74), (E16, G75), (E16, G76), (E16, G77), (E16, G78), (E16, G79), (E16, G80), (E16, G81), (E16, G82), (E16, G83), (E16, G84), (E16, G85), (E16, G86), (E16, G87), (E16, G88), (E16, G89), (E16, G90), (E16, G91), (E16, G92), (E16, G93), (E16, G94), (E16, G95), (E16, G96), (E16, G97), (E16,

G98), (E16, G99), (E16, G100), (E16, G101), (E16, G102), (E16, G103), (E16, G104), (E16, G105), (E16, G106), (E16, G107), (E16, G108), (E16, G109), (E16, G110), (E16, G111), (E16, G112), (E16, G113), (E16, G114), (E16, G115), (E16, G116), (E16, G117), (E16, G118), (E16, G119), (E16, G120), (E16, G121), (E16, G122), (E16, G123), (E16, G124), (E16, G125), (E16, G126), (E16, G127), (E16, G128), (E16, G129), (E16, G130), (E16, G131), (E16, G132), (E16, G133), (E16, G134), (E16, G135), (E16, G136), (E16, G137), (E16, G138), (E16, G139), (E16, G140), (E16, G141), (E16, G142), (E16, G143), (E16, G144), (E16, G145), (E16, G146), (E17, G1), (E17, G2), (E17, G3), (E17, G4), (E17, G5), (E17, G6), (E17, G7), (E17, G8), (E17, G9), (E17, G10), (E17, G11), (E17, G12), (E17, G13), (E17, G14), (E17, G15), (E17, G16), (E17, G17), (E17, G18), (E17, G19), (E17, G20), (E17, G21), (E17, G22), (E17, G23), (E17, G24), (E17, G25), (E17, G26), (E17, G27), (E17, G28), (E17, G29), (E17, G30), (E17, G31), (E17, G32), (E17, G33), (E17, G34), (E17, G35), (E17, G36), (E17, G37), (E17, G38), (E17, G39), (E17, G40), (E17, G41), (E17, G42), (E17, G43), (E17, G44), (E17, G45), (E17, G46), (E17, G47), (E17, G48), (E17, G49), (E17, G50), (E17, G51), (E17, G52), (E17, G53), (E17, G54), (E17, G55), (E17, G56), (E17, G57), (E17, G58), (E17, G59), (E17, G60), (E17, G61), (E17, G62), (E17, G63), (E17, G64), (E17, G65), (E17, G66), (E17, G67), (E17, G68), (E17, G69), (E17, G70), (E17, G71), (E17, G72), (E17, G73), (E17, G74), (E17, G75), (E17, G76), (E17, G77), (E17, G78), (E17, G79), (E17, G80), (E17, G81), (E17, G82), (E17, G83), (E17, G84), (E17, G85), (E17, G86), (E17, G87), (E17, G88), (E17, G89), (E17, G90), (E17, G91), (E17, G92), (E17, G93), (E17, G94), (E17, G95), (E17, G96), (E17, G97), (E17, G98), (E17, G99), (E17, G100), (E17, G101), (E17, G102), (E17, G103), (E17, G104), (E17, G105), (E17, G106), (E17, G107), (E17, G108), (E17, G109), (E17, G110), (E17, G111), (E17, G112), (E17, G113), (E17, G114), (E17, G115), (E17, G116), (E17, G117), (E17, G118), (E17, G119), (E17, G120), (E17, G121), (E17, G122), (E17, G123), (E17, G124), (E17, G125), (E17, G126), (E17, G127), (E17, G128), (E17, G129), (E17, G130), (E17, G131), (E17, G132), (E17, G133), (E17, G134), (E17, G135), (E1

7, G136), (E17, G137), (E17, G138), (E17, G139), (E17, G140), (E17, G141), (E17, G142), (E17, G143), (E17, G144), (E17, G145), (E17, G146),  
(E18, G1), (E18, G2), (E18, G3), (E18, G4), (E18, G5), (E18, G6), (E18, G7), (E18, G8), (E18, G9), (E18, G10), (E18, G11), (E18, G12), (E18, G13), (E18, G14), (E18, G15), (E18, G16), (E18, G17), (E18, G18), (E18, G19), (E18, G20), (E18, G21), (E18, G22), (E18, G23), (E18, G24), (E18, G25), (E18, G26), (E18, G27), (E18, G28), (E18, G29), (E18, G30), (E18, G31), (E18, G32), (E18, G33), (E18, G34), (E18, G35), (E18, G36), (E18, G37), (E18, G38), (E18, G39), (E18, G40), (E18, G41), (E18, G42), (E18, G43), (E18, G44), (E18, G45), (E18, G46), (E18, G47), (E18, G48), (E18, G49), (E18, G50), (E18, G51), (E18, G52), (E18, G53), (E18, G54), (E18, G55), (E18, G56), (E18, G57), (E18, G58), (E18, G59), (E18, G60), (E18, G61), (E18, G62), (E18, G63), (E18, G64), (E18, G65), (E18, G66), (E18, G67), (E18, G68), (E18, G69), (E18, G70), (E18, G71), (E18, G72), (E18, G73), (E18, G74), (E18, G75), (E18, G76), (E18, G77), (E18, G78), (E18, G79), (E18, G80), (E18, G81), (E18, G82), (E18, G83), (E18, G84), (E18, G85), (E18, G86), (E18, G87), (E18, G88), (E18, G89), (E18, G90), (E18, G91), (E18, G92), (E18, G93), (E18, G94), (E18, G95), (E18, G96), (E18, G97), (E18, G98), (E18, G99), (E18, G100), (E18, G101), (E18, G102), (E18, G103), (E18, G104), (E18, G105), (E18, G106), (E18, G107), (E18, G108), (E18, G109), (E18, G110), (E18, G111), (E18, G112), (E18, G113), (E18, G114), (E18, G115), (E18, G116), (E18, G117), (E18, G118), (E18, G119), (E18, G120), (E18, G121), (E18, G122), (E18, G123), (E18, G124), (E18, G125), (E18, G126), (E18, G127), (E18, G128), (E18, G129), (E18, G130), (E18, G131), (E18, G132), (E18, G133), (E18, G134), (E18, G135), (E18, G136), (E18, G137), (E18, G138), (E18, G139), (E18, G140), (E18, G141), (E18, G142), (E18, G143), (E18, G144), (E18, G145), (E18, G146),  
(E19, G1), (E19, G2), (E19, G3), (E19, G4), (E19, G5), (E19, G6), (E19, G7), (E19, G8), (E19, G9), (E19, G10), (E19, G11), (E19, G12), (E19, G13), (E19, G14), (E19, G15), (E19, G16), (E19, G17), (E19, G18), (E19, G19), (E19, G20), (E19, G21), (E19, G22), (E19, G23), (E19, G24), (E19, G25), (E19, G26), (E19, G27), (E19, G28), (E19,

G29), (E19, G30), (E19, G31), (E19, G32), (E19, G33), (E19, G34), (E19, G35), (E19, G36), (E19, G37), (E19, G38), (E19, G39), (E19, G40), (E19, G41), (E19, G42), (E19, G43), (E19, G44), (E19, G45), (E19, G46), (E19, G47), (E19, G48), (E19, G49), (E19, G50), (E19, G51), (E19, G52), (E19, G53), (E19, G54), (E19, G55), (E19, G56), (E19, G57), (E19, G58), (E19, G59), (E19, G60), (E19, G61), (E19, G62), (E19, G63), (E19, G64), (E19, G65), (E19, G66), (E19, G67), (E19, G68), (E19, G69), (E19, G70), (E19, G71), (E19, G72), (E19, G73), (E19, G74), (E19, G75), (E19, G76), (E19, G77), (E19, G78), (E19, G79), (E19, G80), (E19, G81), (E19, G82), (E19, G83), (E19, G84), (E19, G85), (E19, G86), (E19, G87), (E19, G88), (E19, G89), (E19, G90), (E19, G91), (E19, G92), (E19, G93), (E19, G94), (E19, G95), (E19, G96), (E19, G97), (E19, G98), (E19, G99), (E19, G100), (E19, G101), (E19, G102), (E19, G103), (E19, G104), (E19, G105), (E19, G106), (E19, G107), (E19, G108), (E19, G109), (E19, G110), (E19, G111), (E19, G112), (E19, G113), (E19, G114), (E19, G115), (E19, G116), (E19, G117), (E19, G118), (E19, G119), (E19, G120), (E19, G121), (E19, G122), (E19, G123), (E19, G124), (E19, G125), (E19, G126), (E19, G127), (E19, G128), (E19, G129), (E19, G130), (E19, G131), (E19, G132), (E19, G133), (E19, G134), (E19, G135), (E19, G136), (E19, G137), (E19, G138), (E19, G139), (E19, G140), (E19, G141), (E19, G142), (E19, G143), (E19, G144), (E19, G145), (E19, G146), (E20, G1), (E20, G2), (E20, G3), (E20, G4), (E20, G5), (E20, G6), (E20, G7), (E20, G8), (E20, G9), (E20, G10), (E20, G11), (E20, G12), (E20, G13), (E20, G14), (E20, G15), (E20, G16), (E20, G17), (E20, G18), (E20, G19), (E20, G20), (E20, G21), (E20, G22), (E20, G23), (E20, G24), (E20, G25), (E20, G26), (E20, G27), (E20, G28), (E20, G29), (E20, G30), (E20, G31), (E20, G32), (E20, G33), (E20, G34), (E20, G35), (E20, G36), (E20, G37), (E20, G38), (E20, G39), (E20, G40), (E20, G41), (E20, G42), (E20, G43), (E20, G44), (E20, G45), (E20, G46), (E20, G47), (E20, G48), (E20, G49), (E20, G50), (E20, G51), (E20, G52), (E20, G53), (E20, G54), (E20, G55), (E20, G56), (E20, G57), (E20, G58), (E20, G59), (E20, G60), (E20, G61), (E20, G62), (E20, G63), (E20, G64), (E20, G65), (E20, G66), (E20, G67), (E20, G68), (E20, G69), (E20, G70)

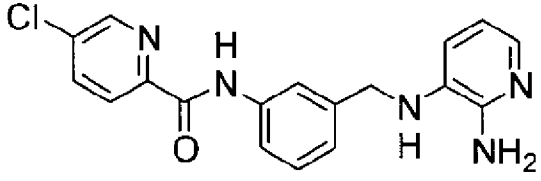
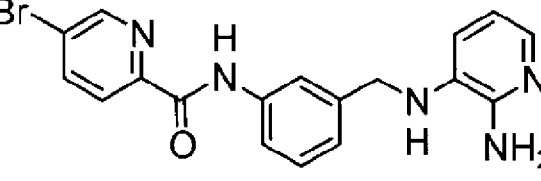
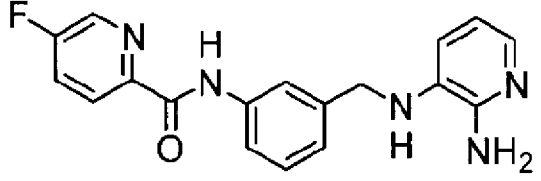
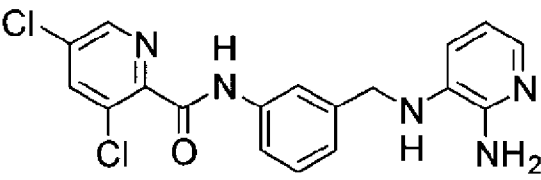
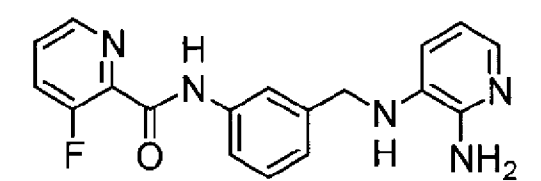
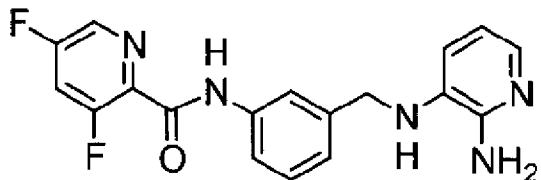
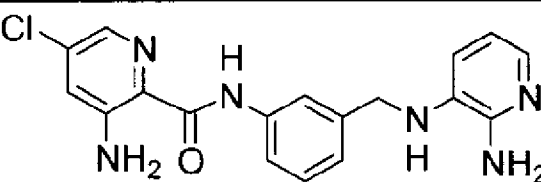
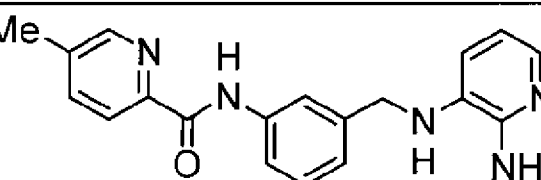
, (E20, G71), (E20, G72), (E20, G73), (E20, G74), (E20, G75), (E20, G76), (E20, G77), (E20, G78), (E20, G79), (E20, G80), (E20, G81), (E20, G82), (E20, G83), (E20, G84), (E20, G85), (E20, G86), (E20, G87), (E20, G88), (E20, G89), (E20, G90), (E20, G91), (E20, G92), (E20, G93), (E20, G94), (E20, G95), (E20, G96), (E20, G97), (E20, G98), (E20, G99), (E20, G100), (E20, G101), (E20, G102), (E20, G103), (E20, G104), (E20, G105), (E20, G106), (E20, G107), (E20, G108), (E20, G109), (E20, G110), (E20, G111), (E20, G112), (E20, G113), (E20, G114), (E20, G115), (E20, G116), (E20, G117), (E20, G118), (E20, G119), (E20, G120), (E20, G121), (E20, G122), (E20, G123), (E20, G124), (E20, G125), (E20, G126), (E20, G127), (E20, G128), (E20, G129), (E20, G130), (E20, G131), (E20, G132), (E20, G133), (E20, G134), (E20, G135), (E20, G136), (E20, G137), (E20, G138), (E20, G139), (E20, G140), (E20, G141), (E20, G142), (E20, G143), (E20, G144), (E20, G145), (E20, G146), (E21, G1), (E21, G2), (E21, G3), (E21, G4), (E21, G5), (E21, G6), (E21, G7), (E21, G8), (E21, G9), (E21, G10), (E21, G11), (E21, G12), (E21, G13), (E21, G14), (E21, G15), (E21, G16), (E21, G17), (E21, G18), (E21, G19), (E21, G20), (E21, G21), (E21, G22), (E21, G23), (E21, G24), (E21, G25), (E21, G26), (E21, G27), (E21, G28), (E21, G29), (E21, G30), (E21, G31), (E21, G32), (E21, G33), (E21, G34), (E21, G35), (E21, G36), (E21, G37), (E21, G38), (E21, G39), (E21, G40), (E21, G41), (E21, G42), (E21, G43), (E21, G44), (E21, G45), (E21, G46), (E21, G47), (E21, G48), (E21, G49), (E21, G50), (E21, G51), (E21, G52), (E21, G53), (E21, G54), (E21, G55), (E21, G56), (E21, G57), (E21, G58), (E21, G59), (E21, G60), (E21, G61), (E21, G62), (E21, G63), (E21, G64), (E21, G65), (E21, G66), (E21, G67), (E21, G68), (E21, G69), (E21, G70), (E21, G71), (E21, G72), (E21, G73), (E21, G74), (E21, G75), (E21, G76), (E21, G77), (E21, G78), (E21, G79), (E21, G80), (E21, G81), (E21, G82), (E21, G83), (E21, G84), (E21, G85), (E21, G86), (E21, G87), (E21, G88), (E21, G89), (E21, G90), (E21, G91), (E21, G92), (E21, G93), (E21, G94), (E21, G95), (E21, G96), (E21, G97), (E21, G98), (E21, G99), (E21, G100), (E21, G101), (E21, G102), (E21, G103), (E21, G104), (E21, G105), (E21, G106), (E21, G107), (E21, G108), (E21, G109), (E21, G110), (E

21, G111), (E21, G112), (E21, G113), (E21, G114), (E21, G115), (E21, G116), (E21, G117), (E21, G118), (E21, G119), (E21, G120), (E21, G121), (E21, G122), (E21, G123), (E21, G124), (E21, G125), (E21, G126), (E21, G127), (E21, G128), (E21, G129), (E21, G130), (E21, G131), (E21, G132), (E21, G133), (E21, G134), (E21, G135), (E21, G136), (E21, G137), (E21, G138), (E21, G139), (E21, G140), (E21, G141), (E21, G142), (E21, G143), (E21, G144), (E21, G145), (E21, G146)。

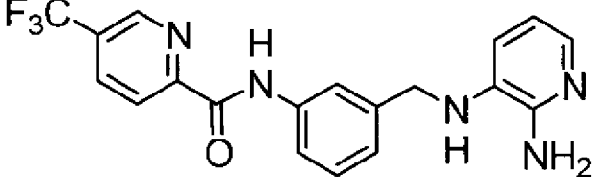
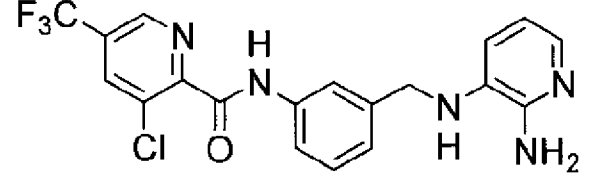
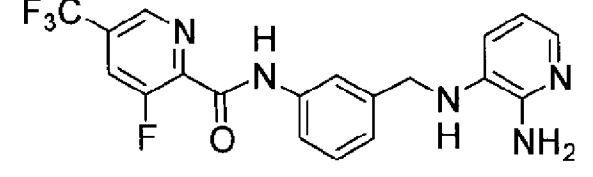
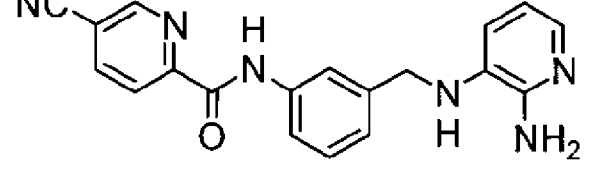
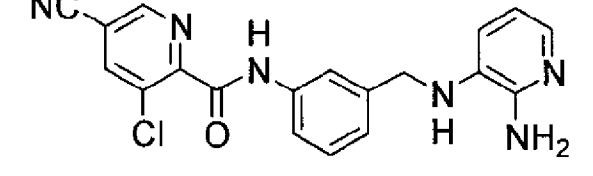
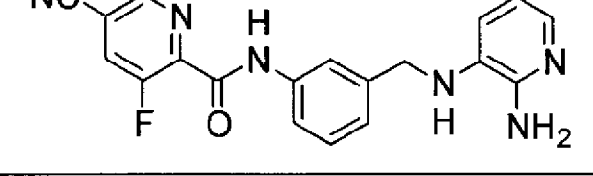
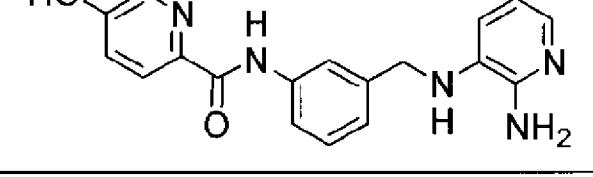
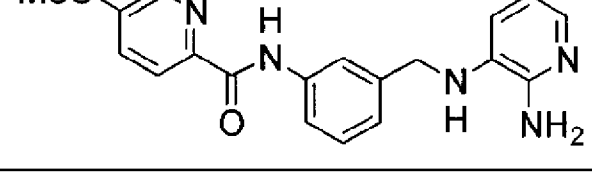
中でも、以下の化合物がより好ましい。

[0193]

[表72]

化合物 番号	構造式
439	 <chem>NC1=CC=NC=C1NCc2ccc(NC(=O)c3ccc(Cl)cn3)cc2</chem>
440	 <chem>NC1=CC=NC=C1NCc2ccc(NC(=O)c3ccc(Br)cn3)cc2</chem>
441	 <chem>NC1=CC=NC=C1NCc2ccc(NC(=O)c3ccc(F)cn3)cc2</chem>
442	 <chem>NC1=CC=NC=C1NCc2ccc(NC(=O)c3c(Cl)cc(Cl)cn3)cc2</chem>
443	 <chem>NC1=CC=NC=C1NCc2ccc(NC(=O)c3cc(F)cn3)cc2</chem>
444	 <chem>NC1=CC=NC=C1NCc2ccc(NC(=O)c3cc(F)c(F)cn3)cc2</chem>
445	 <chem>NC1=CC=NC=C1NC(=O)Nc2ccc(NC(=O)Nc3ccc(N)cn3)cc2</chem>
446	 <chem>NC1=CC=NC=C1NCc2ccc(NC(=O)c3ccc(C)cn3)cc2</chem>

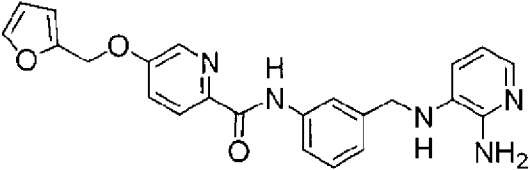
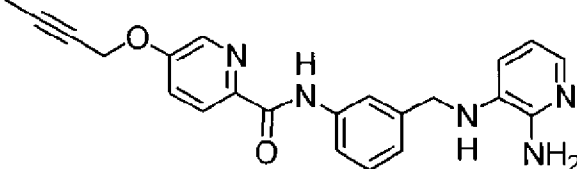
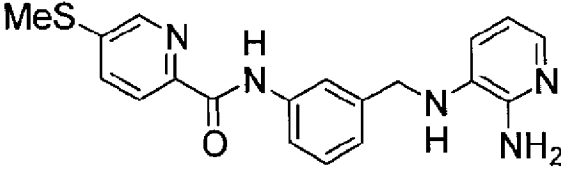
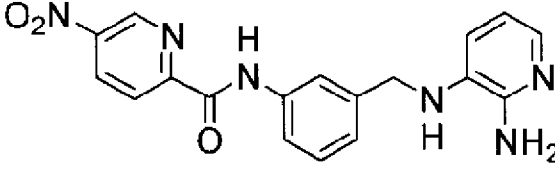
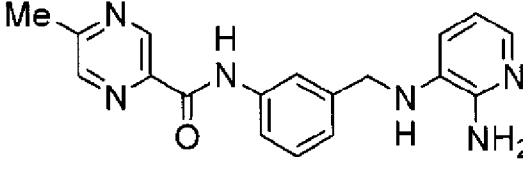
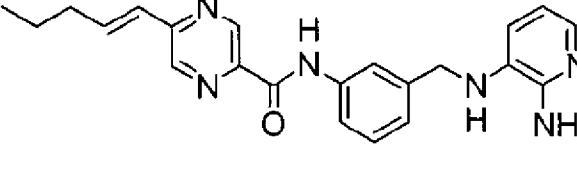
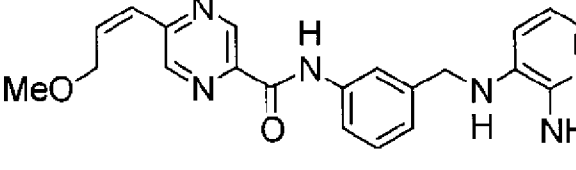
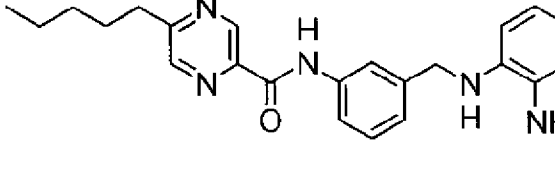
[0194] [表73]

化合物 番号	構造式
447	 <chem>CC1=CC=C(C=C1NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)nn2)CNc3ccncc3N</chem>
448	 <chem>Clc1cc(C(F)(F)F)nn1C(=O)Nc2ccccc2CNc3ccncc3N</chem>
449	 <chem>Fc1cc(C(F)(F)F)nn1C(=O)Nc2ccccc2CNc3ccncc3N</chem>
450	 <chem>N#Cc1cc(C(=O)Nc2ccccc2CNc3ccncc3N)nn1</chem>
451	 <chem>N#Cc1cc(Cl)nn1C(=O)Nc2ccccc2CNc3ccncc3N</chem>
452	 <chem>N#Cc1cc(F)nn1C(=O)Nc2ccccc2CNc3ccncc3N</chem>
453	 <chem>Oc1cc(C(=O)Nc2ccccc2CNc3ccncc3N)nn1</chem>
454	 <chem>COC1=CC=C(C=C1NC(=O)Nc2ccccc2CNc3ccncc3N)</chem>

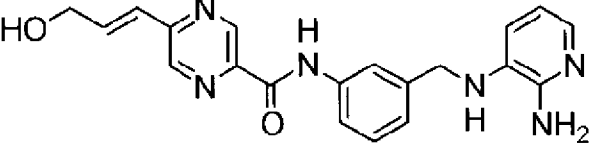
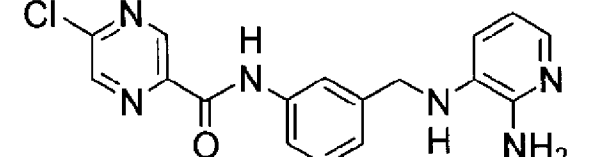
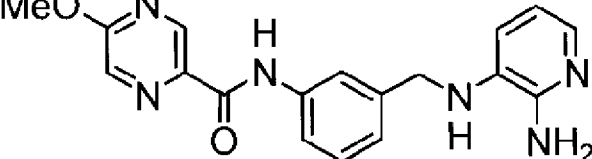
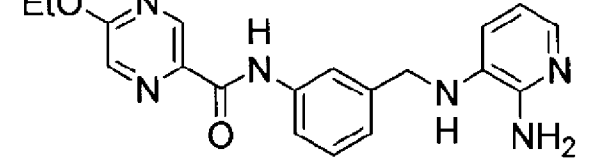
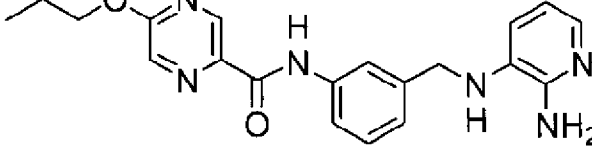
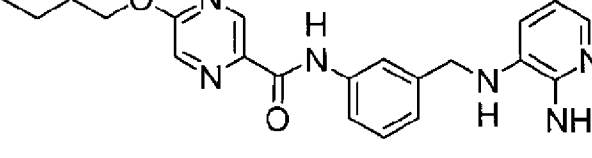
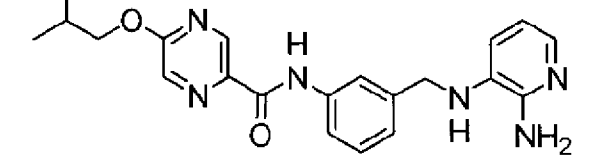
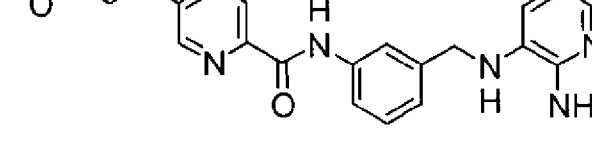
[0195] [表74]

化合物番号	構造式
455	 <chem>COc1cc(C)c(C(=O)Nc2ccc(CNc3ccncc3)cc2)c1</chem>
456	 <chem>COc1cc(F)c(C(=O)Nc2ccc(CNc3ccncc3)cc2)c1</chem>
457	 <chem>COc1cc(OC)c(C(=O)Nc2ccc(CNc3ccncc3)cc2)c1</chem>
458	 <chem>FC(F)Oc1cc(C(=O)Nc2ccc(CNc3ccncc3)cc2)c1</chem>
459	 <chem>COCCOc1cc(C(=O)Nc2ccc(CNc3ccncc3)cc2)c1</chem>
460	 <chem>COCCCOc1cc(C(=O)Nc2ccc(CNc3ccncc3)cc2)c1</chem>
461	 <chem>FCOCc1cc(C(=O)Nc2ccc(CNc3ccncc3)cc2)c1</chem>
462	 <chem>C=CCOc1cc(C(=O)Nc2ccc(CNc3ccncc3)cc2)c1</chem>

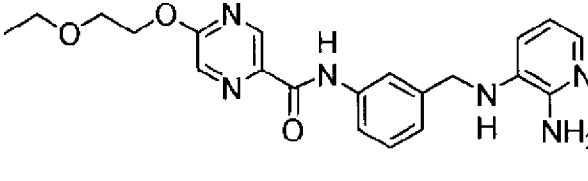
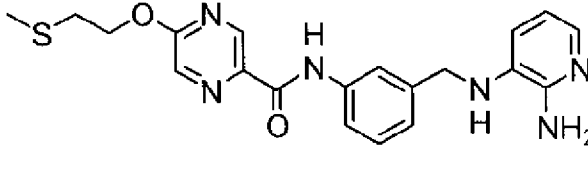
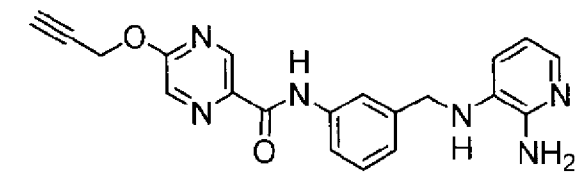
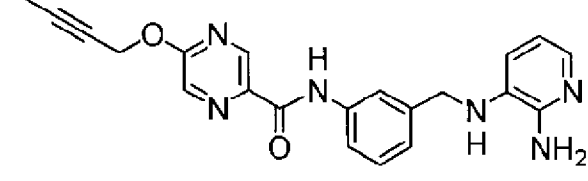
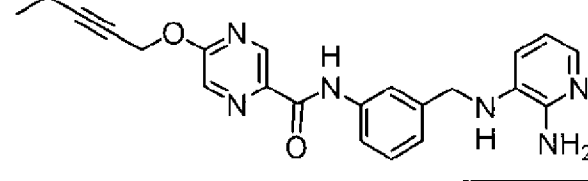
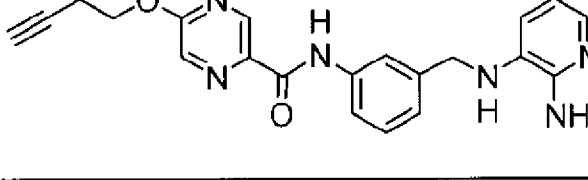
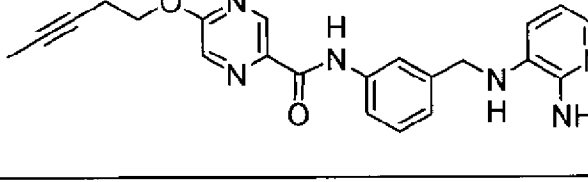
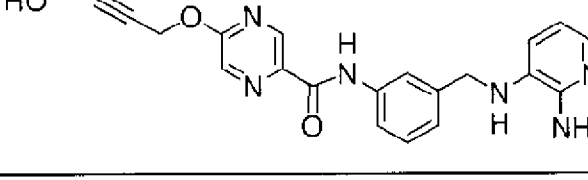
[0196] [表75]

化合物 番号	構造式
463	
464	
465	
466	
467	
468	
469	
470	

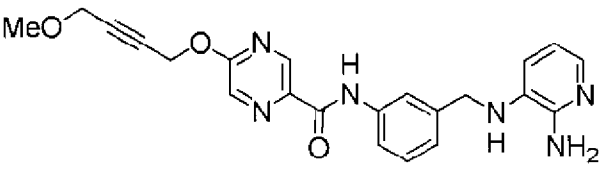
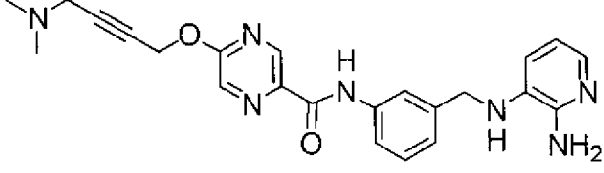
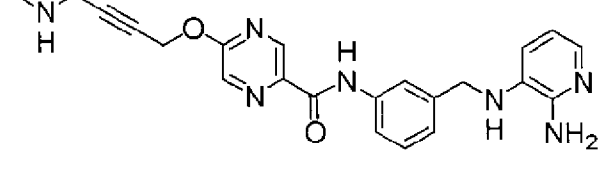
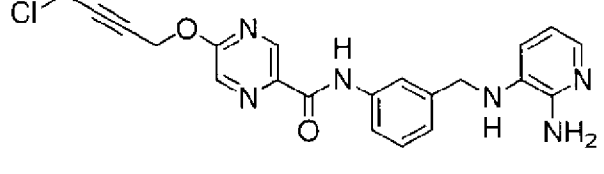
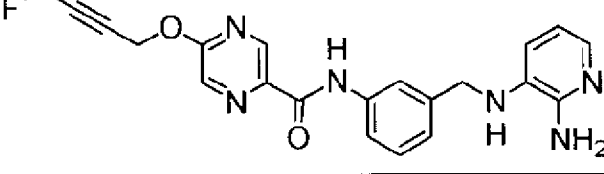
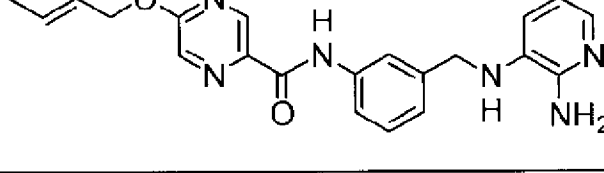
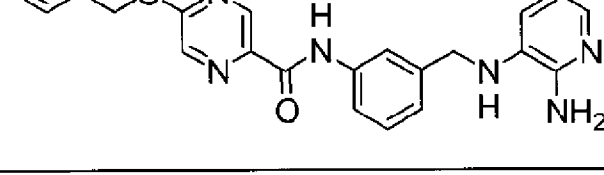
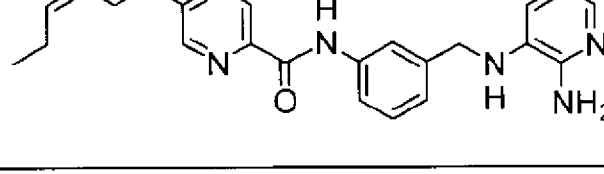
[0197] [表76]

化合物 番号	構造式
471	
472	
473	
474	
475	
476	
477	
478	

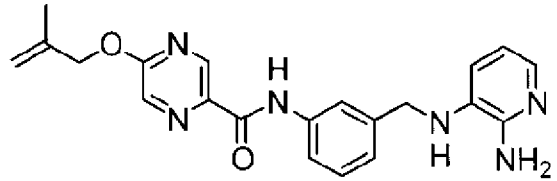
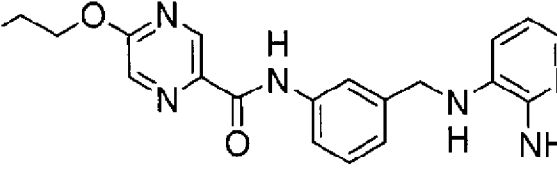
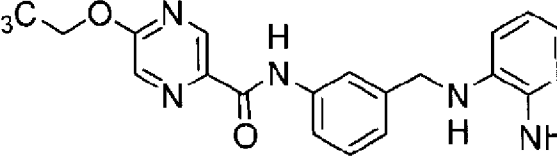
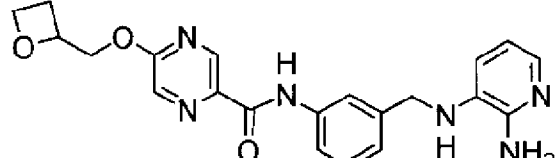
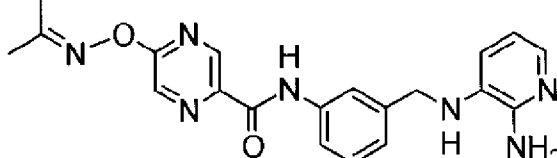
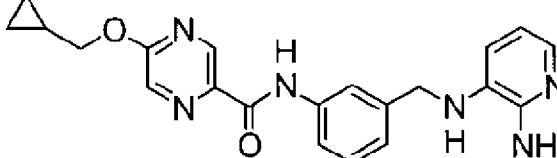
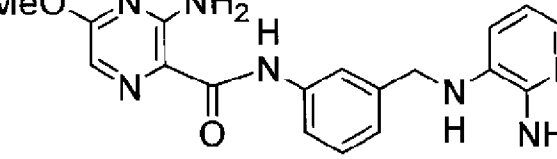
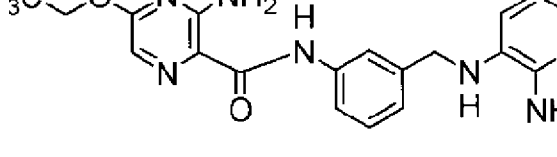
[0198] [表77]

化合物番号	構造式
479	
480	
481	
482	
483	
484	
485	
486	

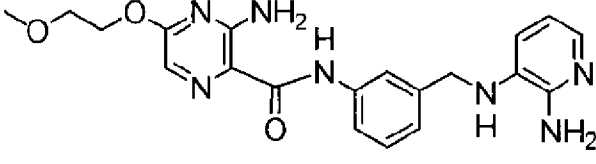
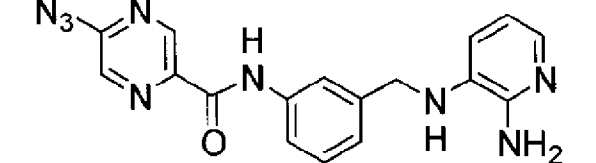
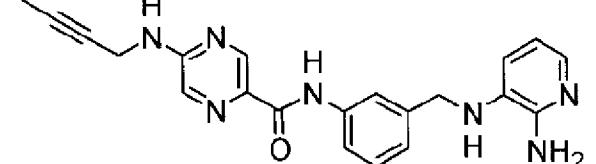
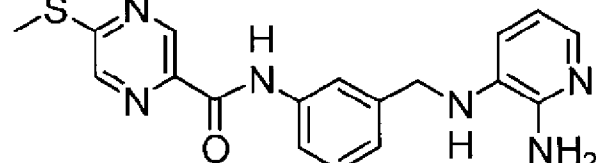
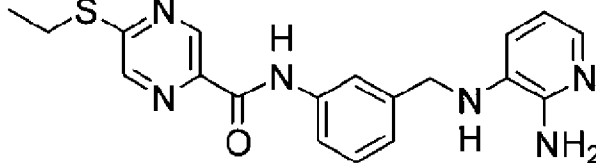
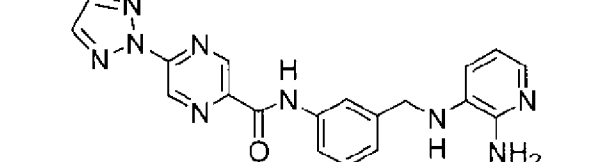
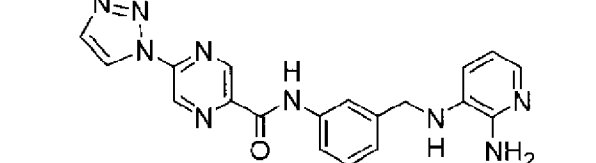
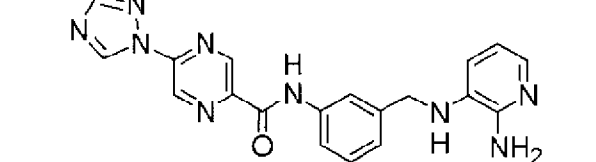
[0199] [表78]

化合物 番号	構造式
487	
488	
489	
490	
491	
492	
493	
494	

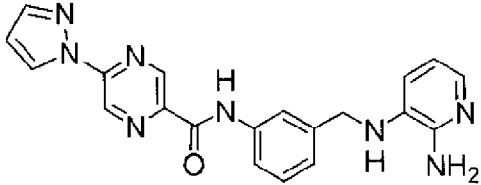
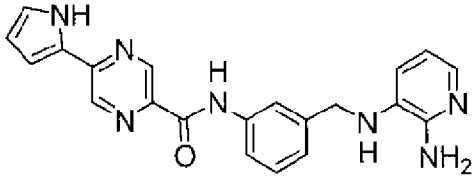
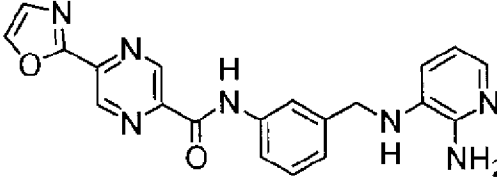
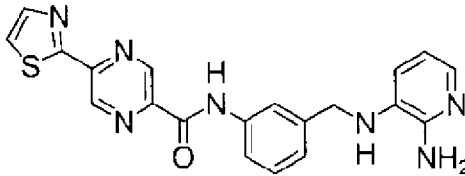
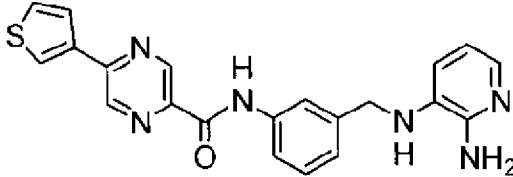
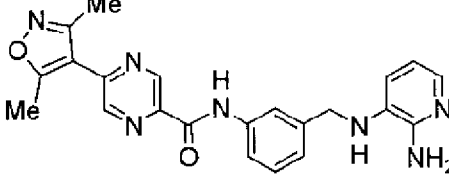
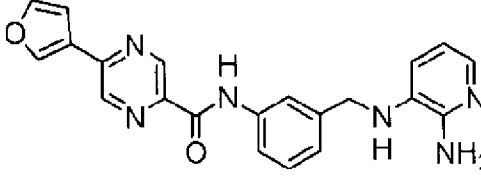
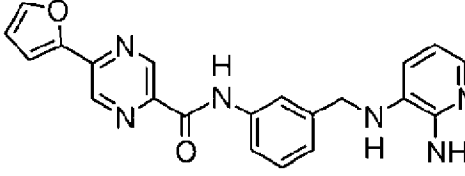
[0200] [表79]

化合物 番号	構造式
495	
496	
497	
498	
499	
500	
501	
502	

[0201] [表80]

化合物 番号	構造式
503	
504	
505	
506	
507	
508	
509	
510	

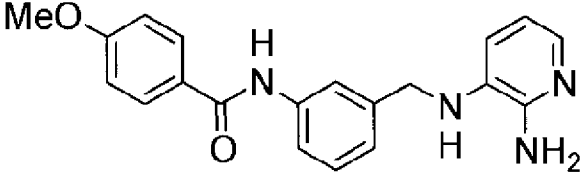
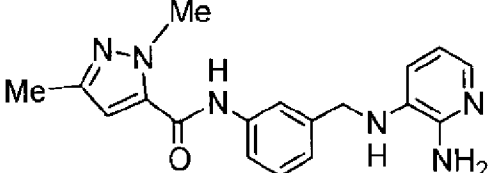
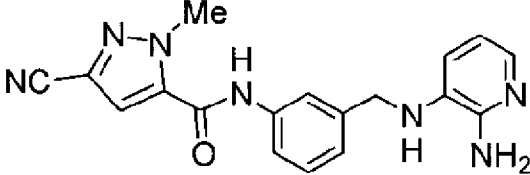
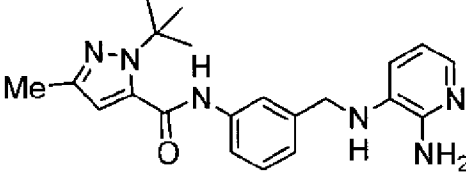
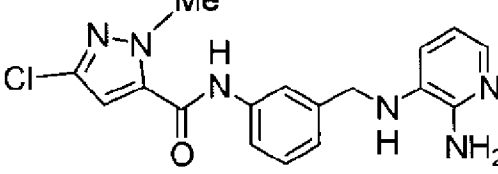
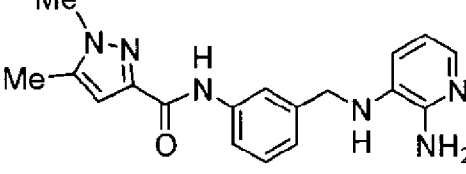
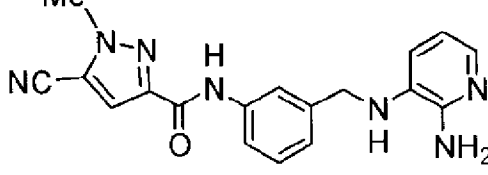
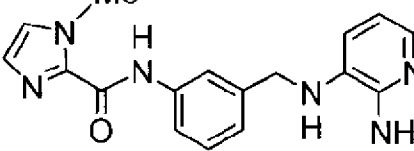
[0202] [表81]

化合物 番号	構造式
511	
512	
513	
514	
515	
516	
517	
518	

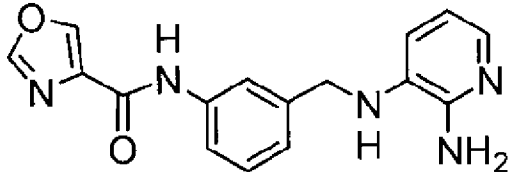
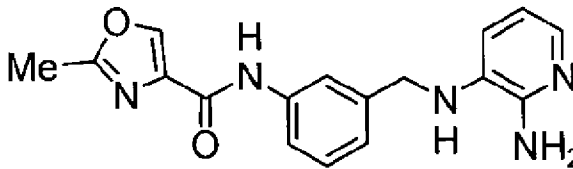
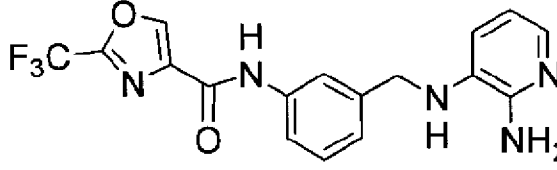
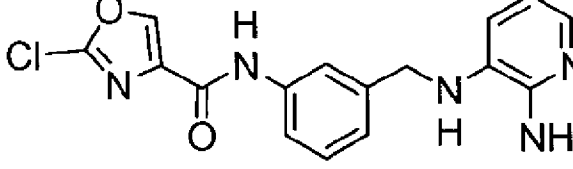
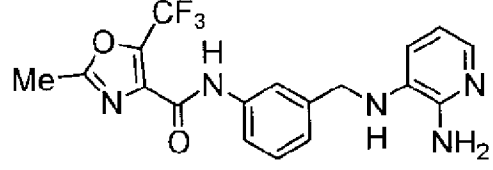
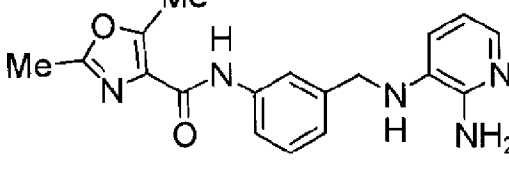
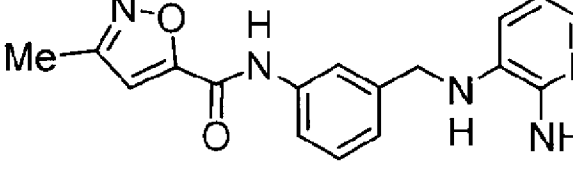
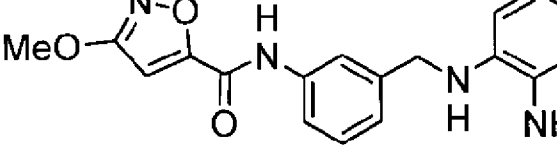
[0203] [表82]

化合物番号	構造式
519	<chem>NC1=CC=NC=C1NCCc2ccc(cc2)NC(=O)c3cc(Cl)ncn3</chem>
520	<chem>NC1=CC=NC=C1NCCc2ccc(cc2)NC(=O)c3cc(Br)ncn3</chem>
521	<chem>NC1=CC=NC=C1NCCc2ccc(cc2)NC(=O)c3cc(N#C)ncn3</chem>
522	<chem>NC1=CC=NC=C1NCCc2ccc(cc2)NC(=O)C3=CN(C)CC3=O</chem>
523	<chem>NC1=CC=NC=C1NCCc2ccc(cc2)NC(=O)c3ccc(cc3)C4=CN(C)ON4</chem>
524	<chem>NC1=CC=NC=C1NCCc2ccc(cc2)NC(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>
525	<chem>NC1=CC=NC=C1NCCc2ccc(cc2)NC(=O)c3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>
526	<chem>NC1=CC=NC=C1NCCc2ccc(cc2)NC(=O)c3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem>

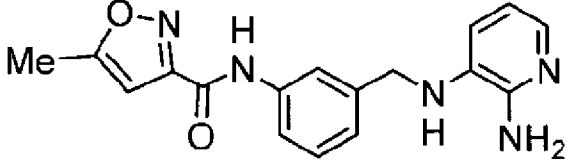
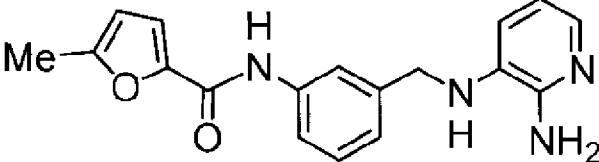
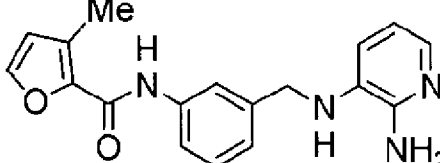
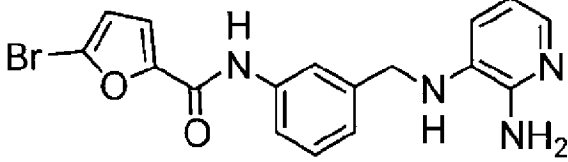
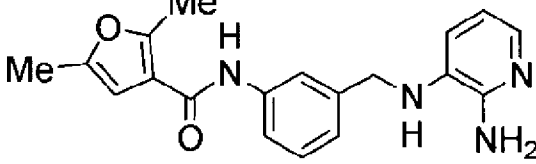
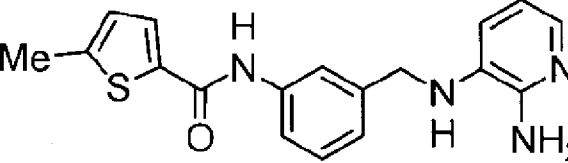
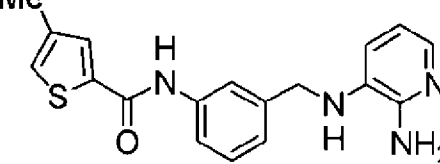
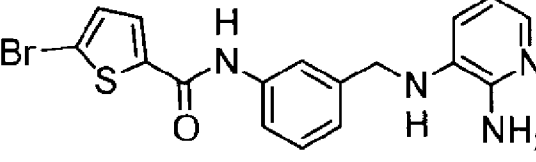
[0204] [表83]

化合物 番号	構造式
527	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
528	 <chem>CC1=CN(C)C=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
529	 <chem>CC1=CN(C)C(C#N)=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
530	 <chem>CC1=CN(C)C(C)(C)C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
531	 <chem>CC1=CN(C)C(Cl)=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
532	 <chem>CC1=CN(C)C=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
533	 <chem>CC1=CN(C)C(C#N)=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
534	 <chem>CC1=CN=C1C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>

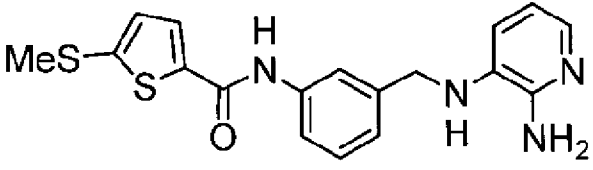
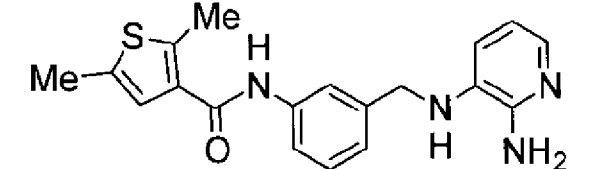
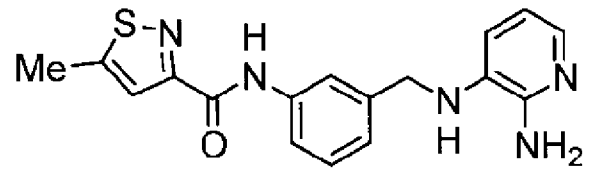
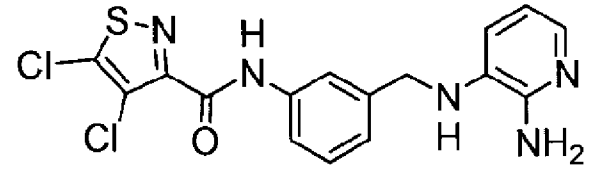
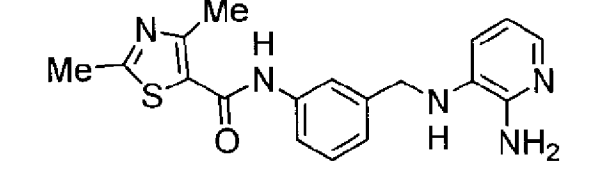
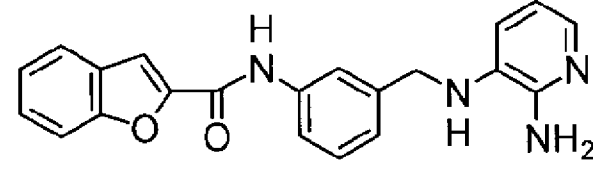
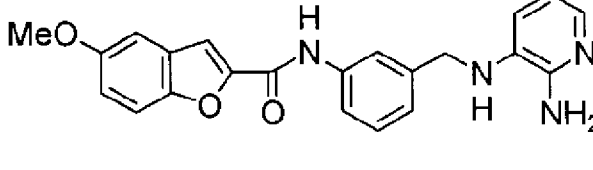
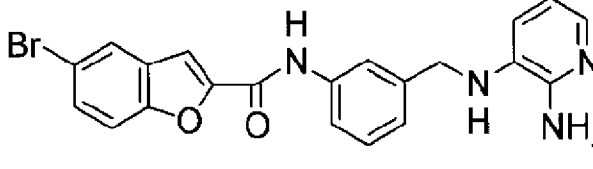
[0205] [表84]

化合物 番号	構造式
535	 <chem>C1=CN2C(=O)N(C1)c3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
536	 <chem>Cc1c[nH]c2c(=O)N(c12)c3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
537	 <chem>C(F)(F)Fc1c[nH]c2c(=O)N(c12)c3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
538	 <chem>Clc1c[nH]c2c(=O)N(c12)c3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
539	 <chem>Cc1c[nH]c2c(=O)N(c12)c3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
540	 <chem>Cc1c[nH]c2c(=O)N(c12)c3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
541	 <chem>Cc1c[nH]c2c(=O)N(c12)c3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
542	 <chem>COC1=CN2C(=O)N(C1)c3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>

[0206] [表85]

化合物 番号	構造式
543	
544	
545	
546	
547	
548	
549	
550	

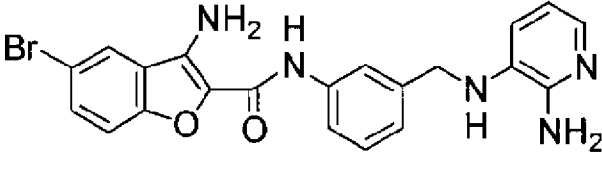
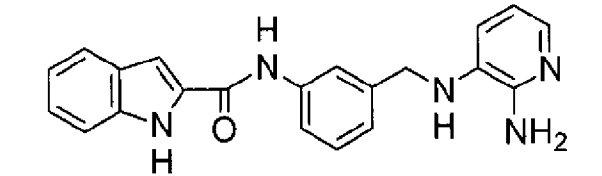
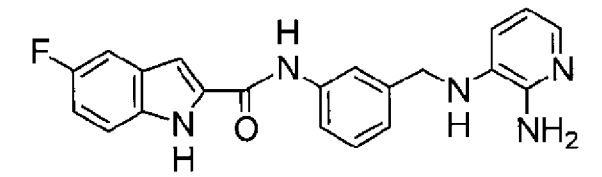
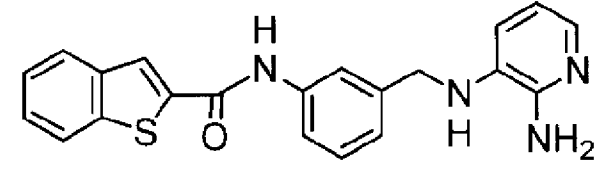
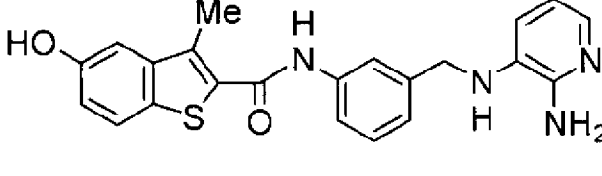
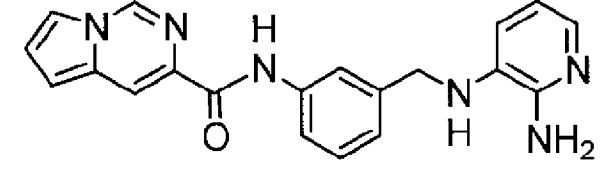
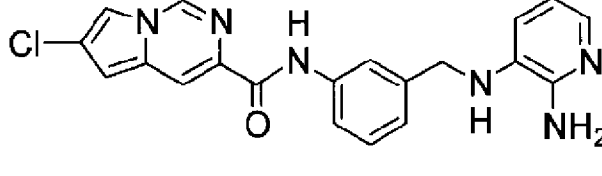
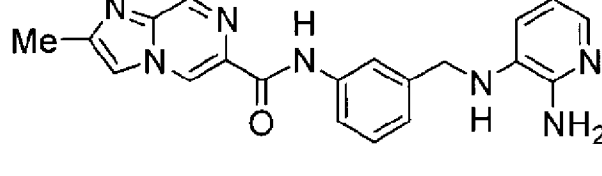
[0207] [表86]

化合物 番号	構造式
551	 <chem>CSC1=CC=C(S1)C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
552	 <chem>Cc1c(C)sc(C)c1C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
553	 <chem>Cc1csc(C1=N)C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
554	 <chem>Clc1c(Cl)sc(C1=N)C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
555	 <chem>Cc1c(C)sc(C1=N)C(=O)Nc2ccc(cc2)CNc3ccncc3N</chem>
556	 <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2O1C(=O)Nc3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
557	 <chem>COc1ccc2c(c1)oc(C2=O)C(=O)Nc3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>
558	 <chem>Brc1ccc2c(c1)oc(C2=O)C(=O)Nc3ccc(cc3)CNc4ccncc4N</chem>

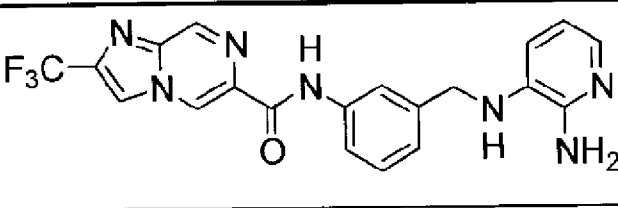
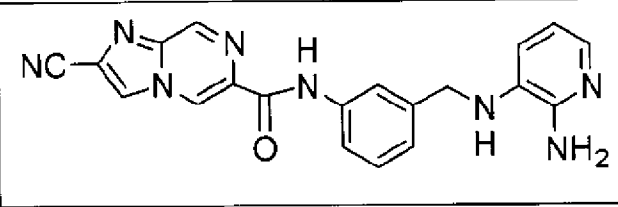
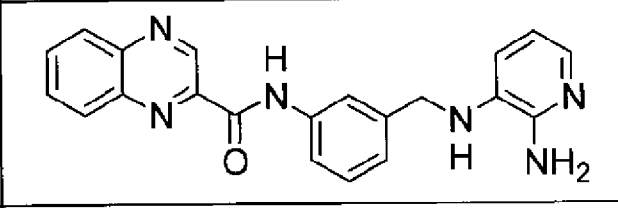
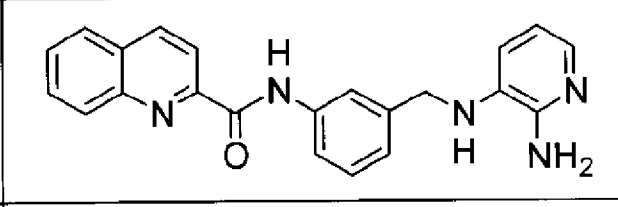
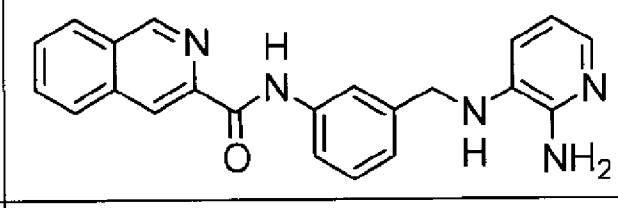
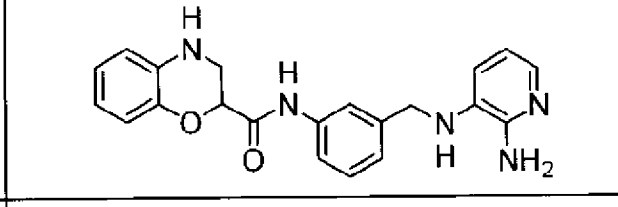
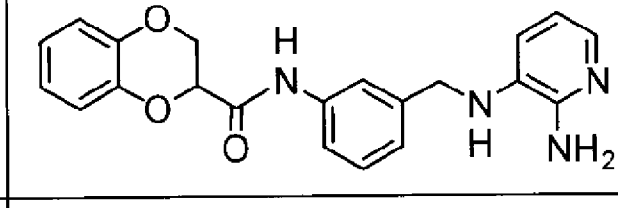
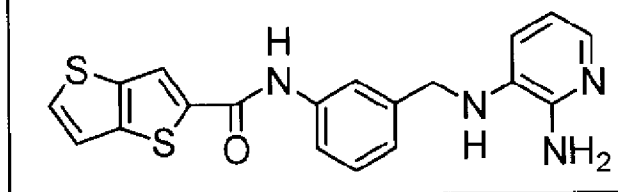
[0208] [表87]

化合物番号	構造式
559	 <chem>NC1=CC=C(C=C1N)NCCc2ccc(NC(=O)c3oc4cc(Cl)ccc4o3)cc2</chem>
560	 <chem>NC1=CC=C(C=C1N)NCCc2ccc(NC(=O)c3oc4ccccc4o3)cc2</chem>
561	 <chem>NC1=CC=C(C=C1N)NCCc2ccc(NC(=O)c3oc4cc(Br)ccc4o3)cc2</chem>
562	 <chem>NC1=CC=C(C=C1N)NCCc2ccc(NC(=O)c3oc4cc(Cl)ccc4o3)cc2</chem>
563	 <chem>NC1=CC=C(C=C1N)NCCc2ccc(NC(=O)c3oc4cc(F)ccc4o3)cc2</chem>
564	 <chem>NC1=CC=C(C=C1N)NCCc2ccc(NC(=O)c3oc4cc(O)ccc4o3)cc2</chem>
565	 <chem>NC1=CC=C(C=C1N)NCCc2ccc(NC(=O)c3oc4cc(C)ccc4o3)cc2</chem>
566	 <chem>NC1=CC=C(C=C1N)NCCc2ccc(NC(=O)c3oc4cc(OC)ccc4o3)cc2</chem>

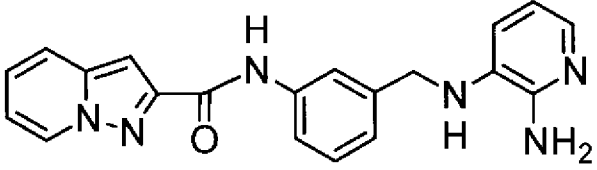
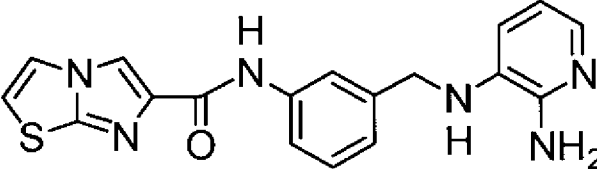
[0209] [表88]

化合物 番号	構造式
567	
568	
569	
570	
571	
572	
573	
574	

[0210] [表89]

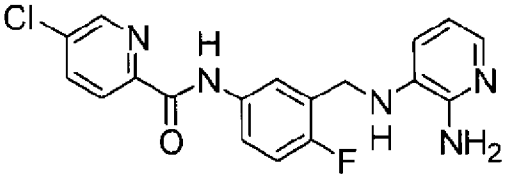
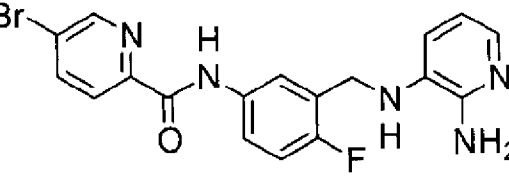
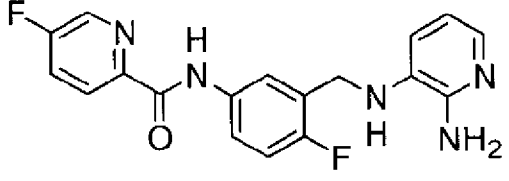
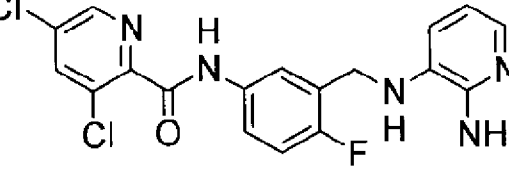
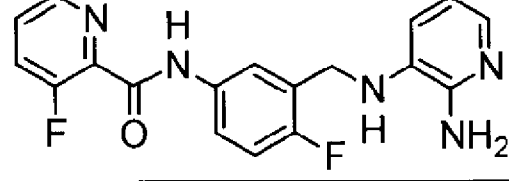
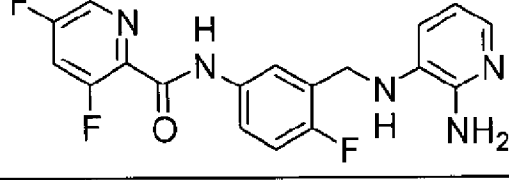
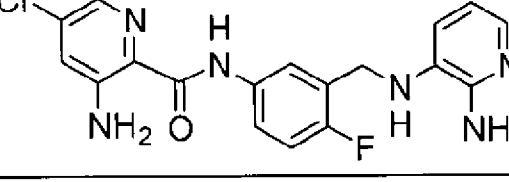
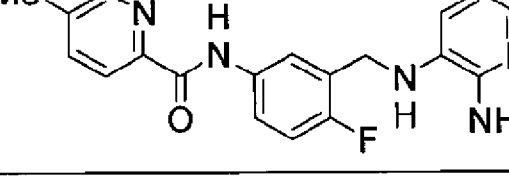
化合物番号	構造式
575	
576	
577	
578	
579	
580	
581	
582	

[0211] [表90]

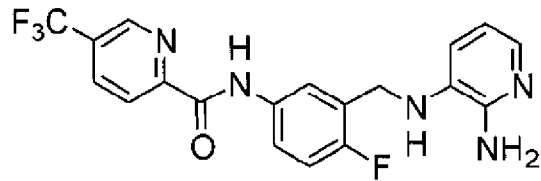
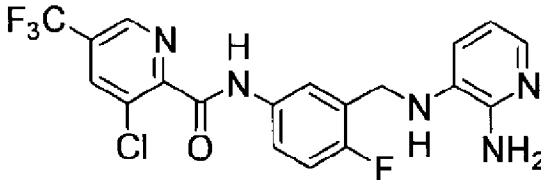
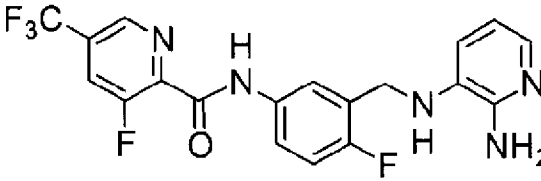
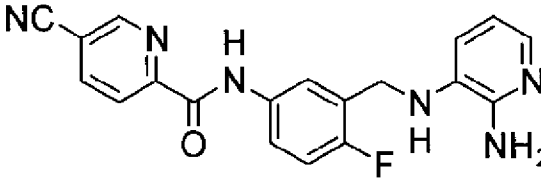
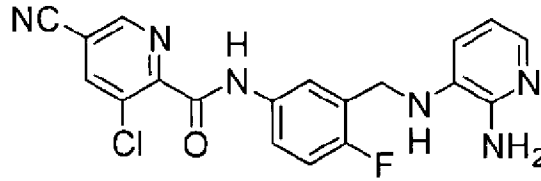
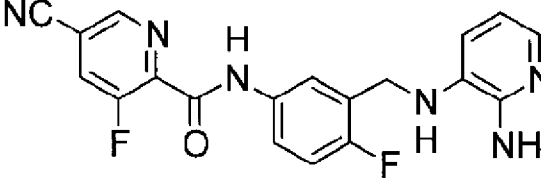
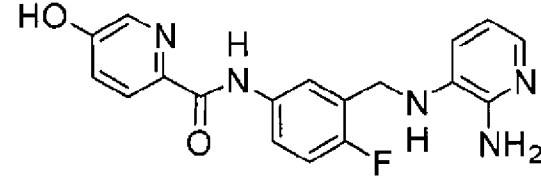
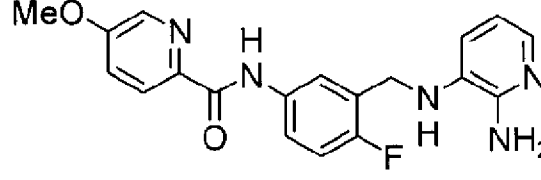
化合物 番号	構造式
583	 <chem>Nc1ccncc1NCc2ccc(NC(=O)c3cnc4ccccc34)cc2</chem>
584	 <chem>Nc1ccncc1NCc2ccc(NC(=O)c3cnc4cnc3s4)cc2</chem>

[0212]

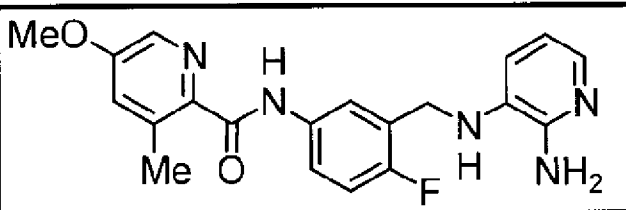
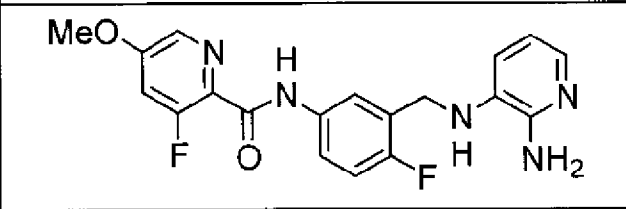
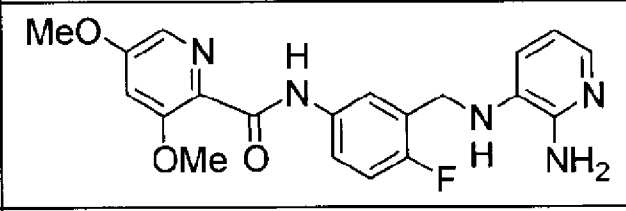
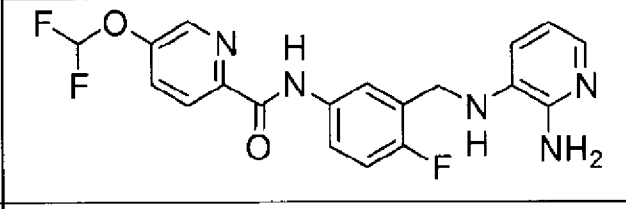
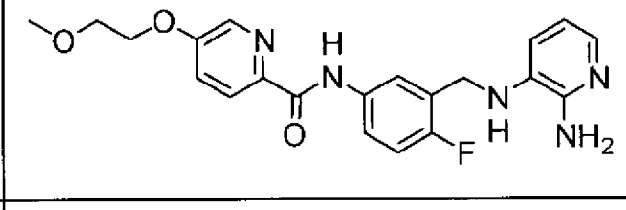
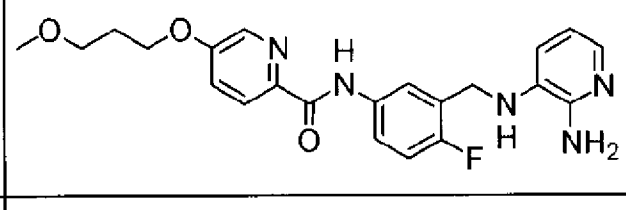
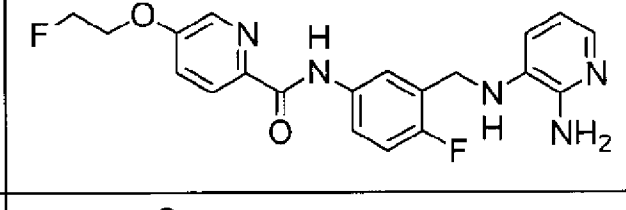
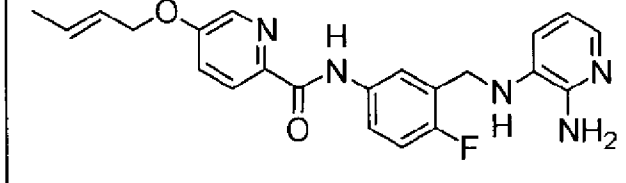
[表91]

化合物 番号	構造式
585	
586	
587	
588	
589	
590	
591	
592	

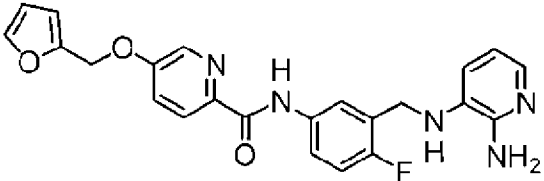
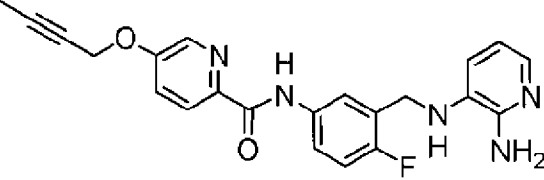
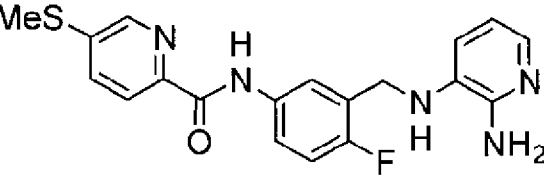
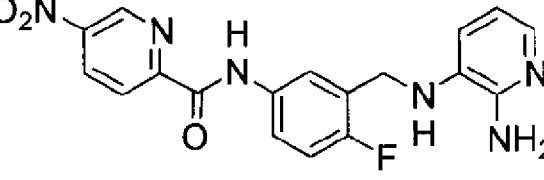
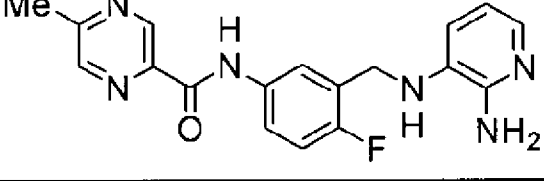
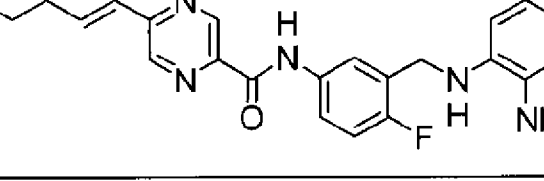
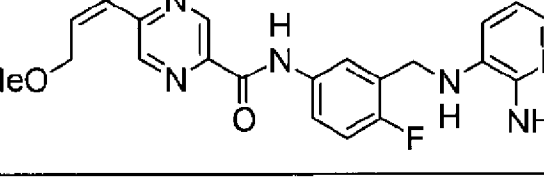
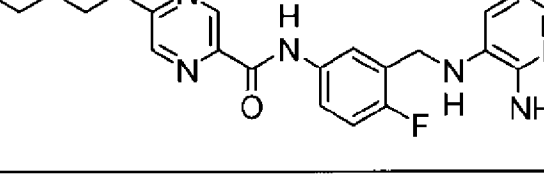
[0213] [表92]

化合物 番号	構造式
593	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cc(C(F)(F)F)nn2)c(F)c1Nc3ccncc3N</chem>
594	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cc(Cl)c(C(F)(F)F)n2)c(F)c1Nc3ccncc3N</chem>
595	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cc(F)c(C(F)(F)F)n2)c(F)c1Nc3ccncc3N</chem>
596	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cc(C#N)nn2)c(F)c1Nc3ccncc3N</chem>
597	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cc(Cl)c(C#N)n2)c(F)c1Nc3ccncc3N</chem>
598	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cc(F)c(C#N)n2)c(F)c1Nc3ccncc3N</chem>
599	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cc(O)nn2)c(F)c1Nc3ccncc3N</chem>
600	 <chem>Cc1ccc(NC(=O)c2cc(OC)nn2)c(F)c1Nc3ccncc3N</chem>

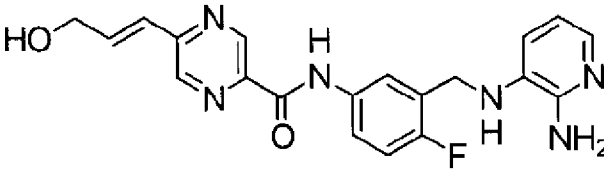
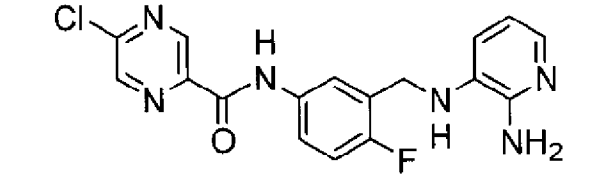
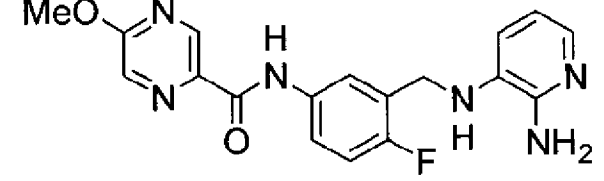
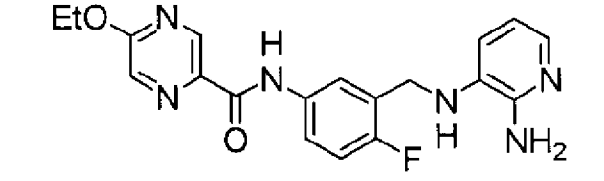
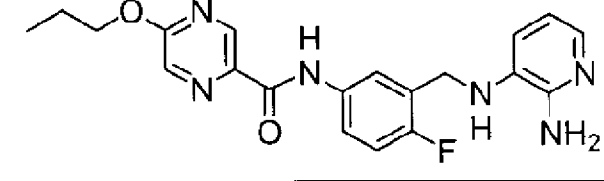
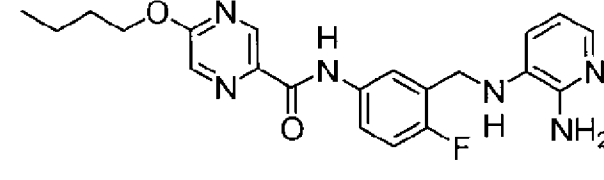
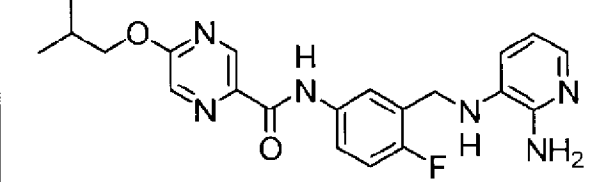
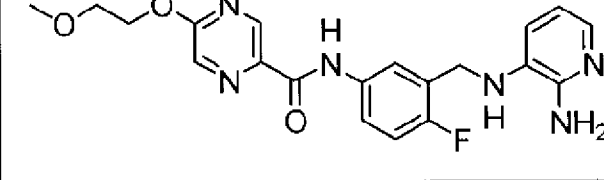
[0214] [表93]

化合物 番号	構造式
601	
602	
603	
604	
605	
606	
607	
608	

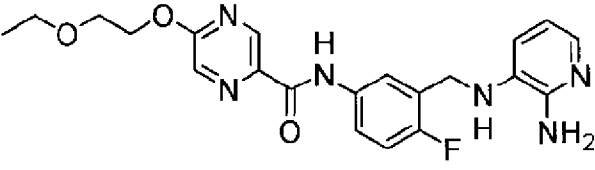
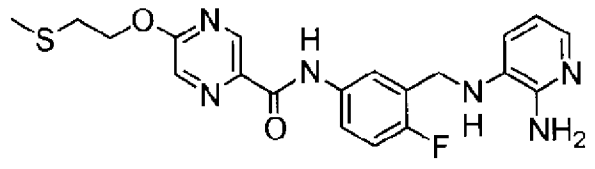
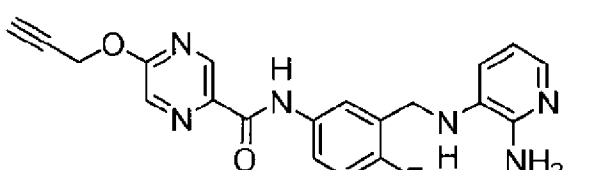
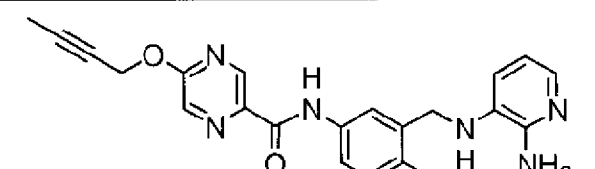
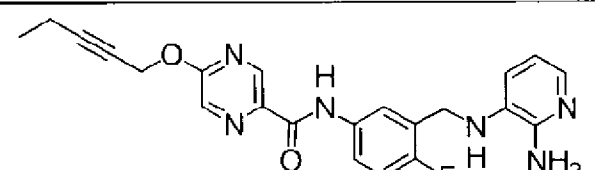
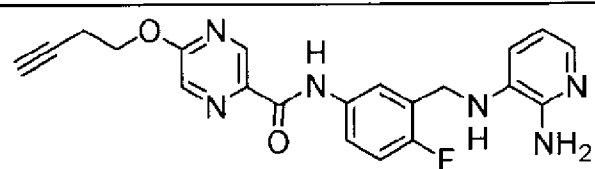
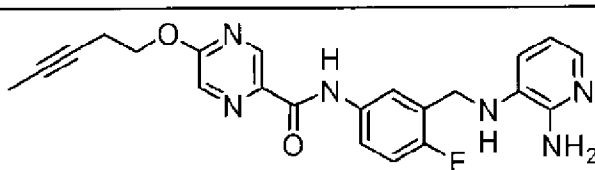
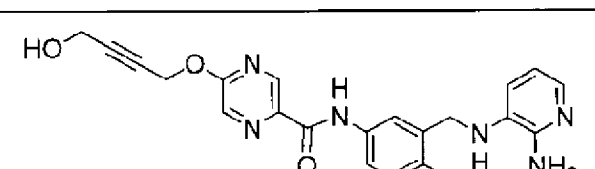
[0215] [表94]

化合物 番号	構造式
609	
610	
611	
612	
613	
614	
615	
616	

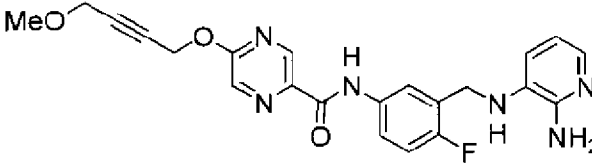
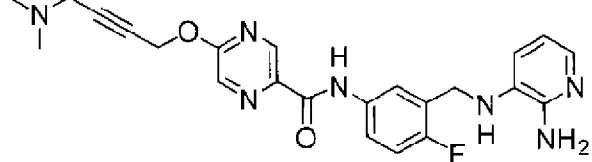
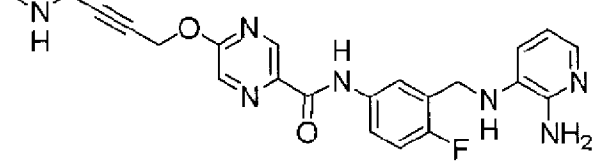
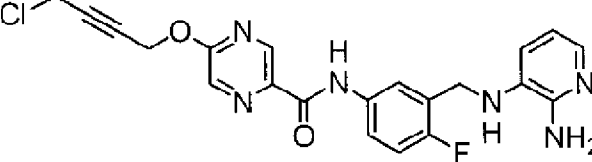
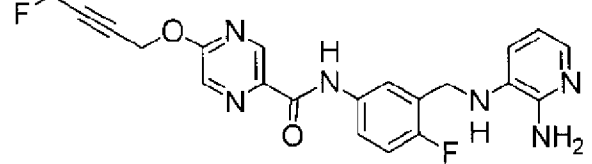
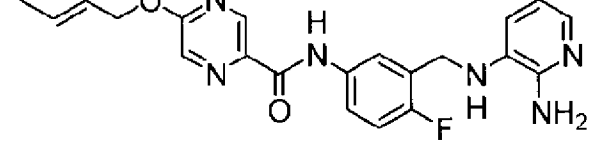
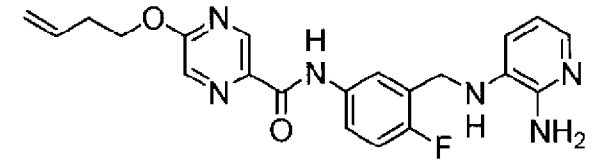
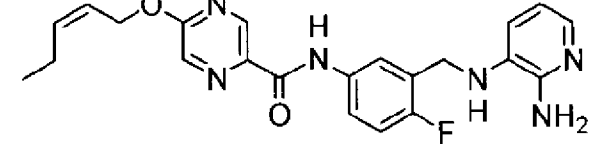
[0216] [表95]

化合物 番号	構造式
617	 <chem>OCC=C1C=NC(=O)N1NC2=CC=C(C=C2)FCC3=CC=NC(=N3)N</chem>
618	 <chem>ClC1=CC=NC(=O)N1NC2=CC=C(C=C2)FCC3=CC=NC(=N3)N</chem>
619	 <chem>COC1=CC=NC(=O)N1NC2=CC=C(C=C2)FCC3=CC=NC(=N3)N</chem>
620	 <chem>CCOC1=CC=NC(=O)N1NC2=CC=C(C=C2)FCC3=CC=NC(=N3)N</chem>
621	 <chem>CCCO1=CC=NC(=O)N1NC2=CC=C(C=C2)FCC3=CC=NC(=N3)N</chem>
622	 <chem>CCCCO1=CC=NC(=O)N1NC2=CC=C(C=C2)FCC3=CC=NC(=N3)N</chem>
623	 <chem>CC(C)CO1=CC=NC(=O)N1NC2=CC=C(C=C2)FCC3=CC=NC(=N3)N</chem>
624	 <chem>COCOC1=CC=NC(=O)N1NC2=CC=C(C=C2)FCC3=CC=NC(=N3)N</chem>

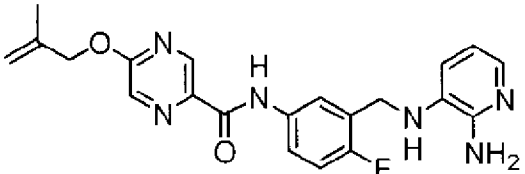
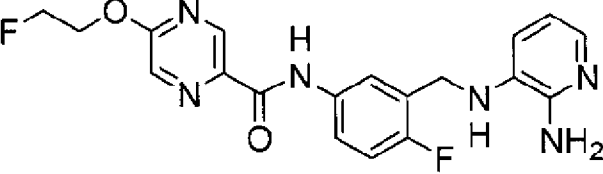
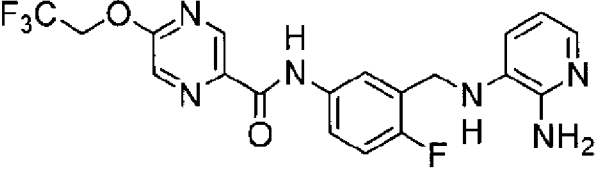
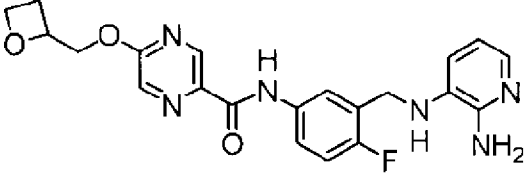
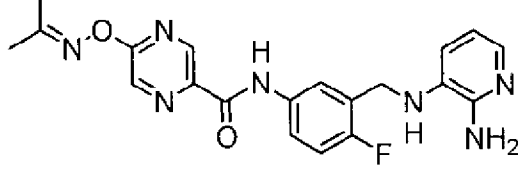
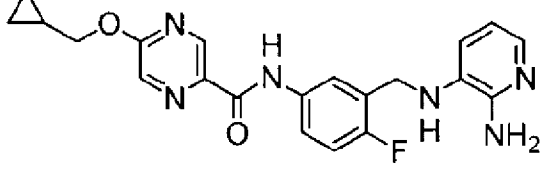
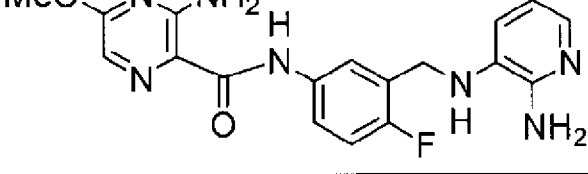
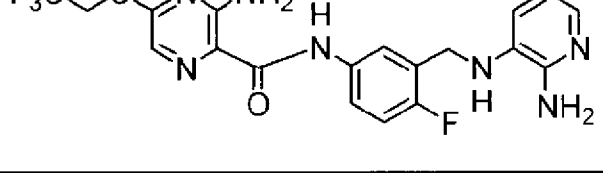
[0217] [表96]

化合物 番号	構造式
625	
626	
627	
628	
629	
630	
631	
632	

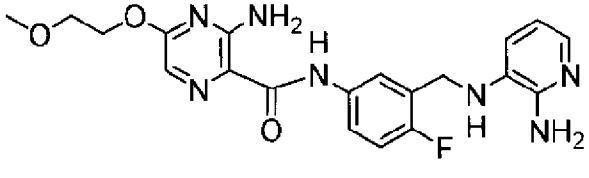
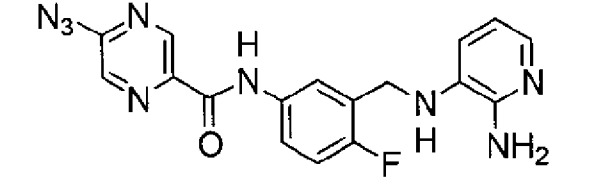
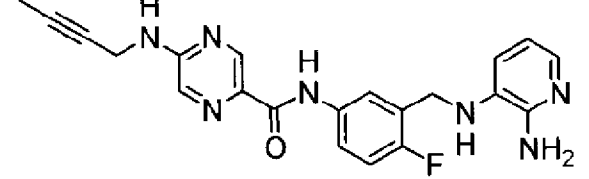
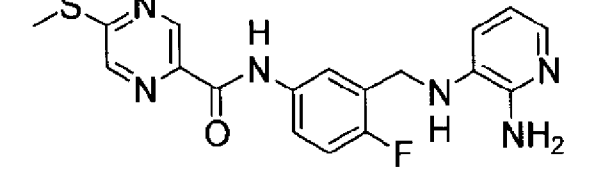
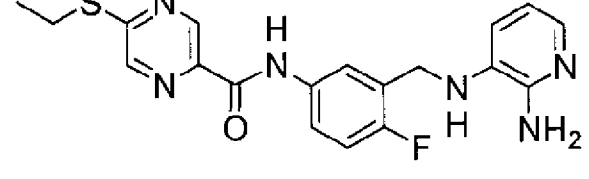
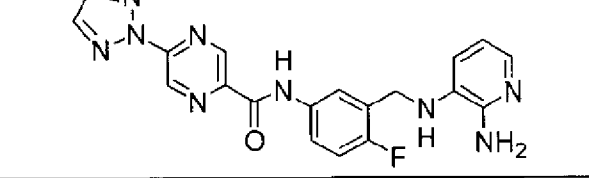
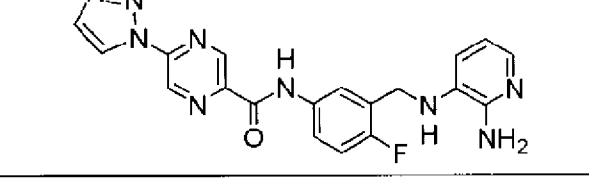
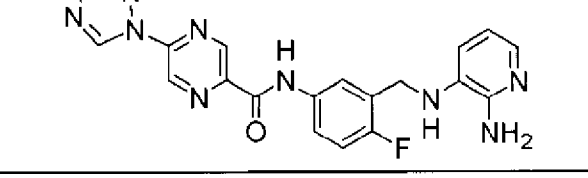
[0218] [表97]

化合物 番号	構造式
633	
634	
635	
636	
637	
638	
639	
640	

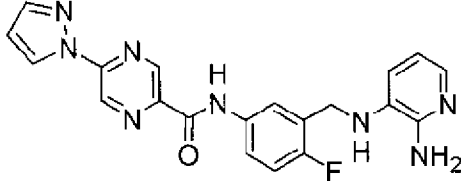
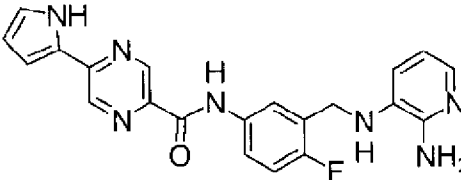
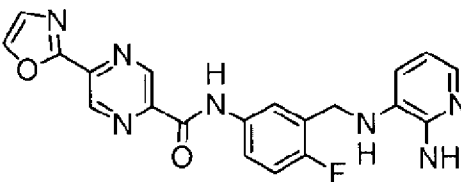
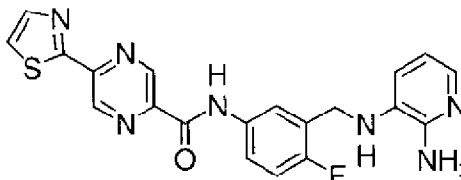
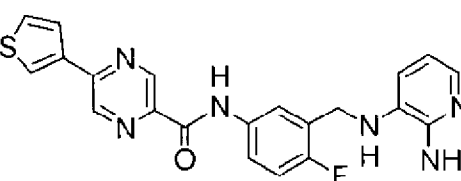
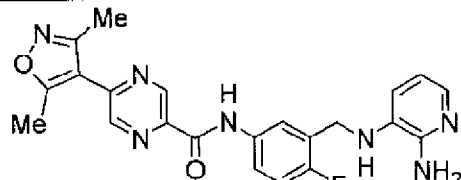
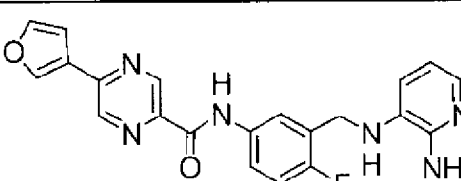
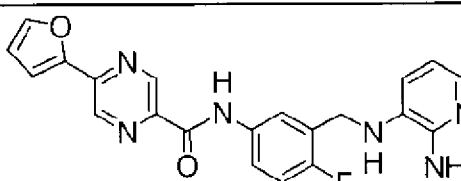
[0219] [表98]

化合物 番号	構造式
641	
642	
643	
644	
645	
646	
647	
648	

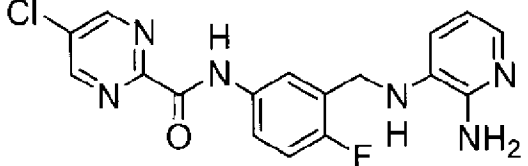
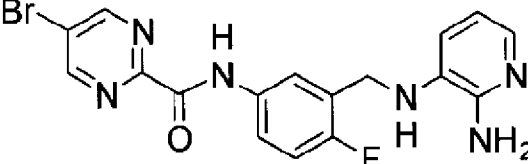
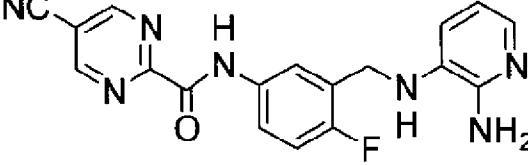
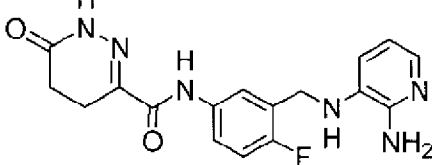
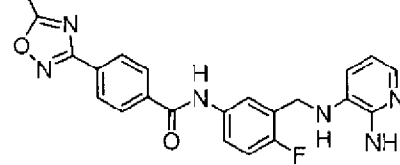
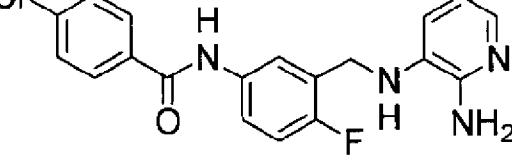
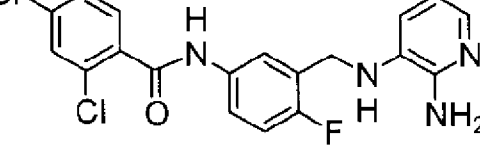
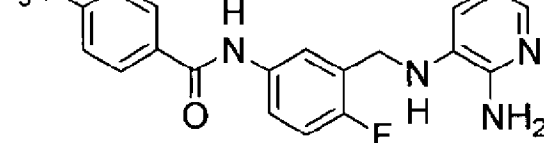
[0220] [表99]

化合物 番号	構造式
649	
650	
651	
652	
653	
654	
655	
656	

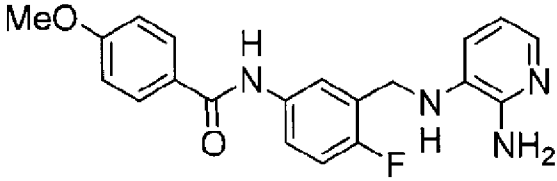
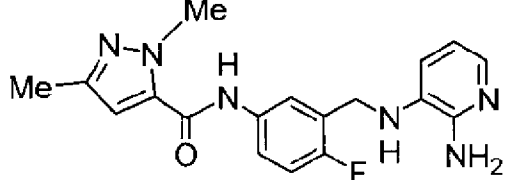
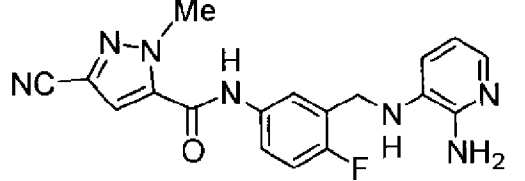
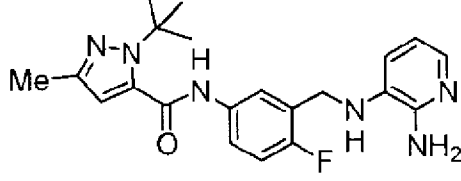
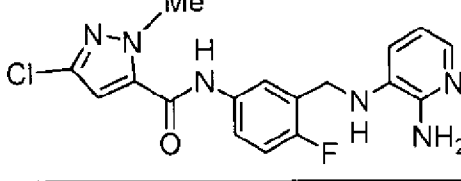
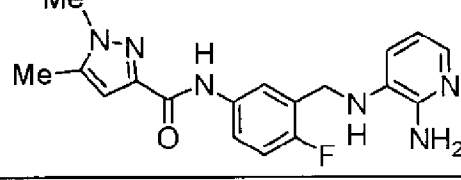
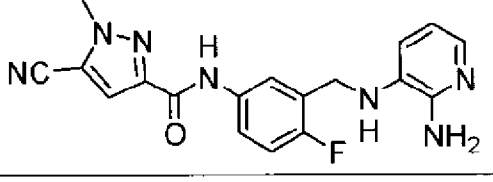
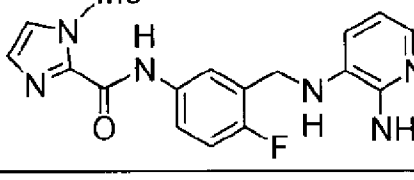
[0221] [表100]

化合物 番号	構造式
657	
658	
659	
660	
661	
662	
663	
664	

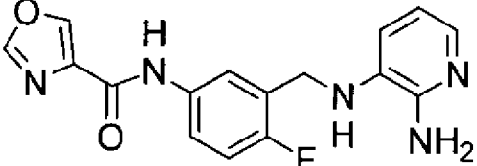
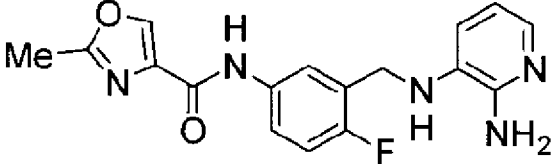
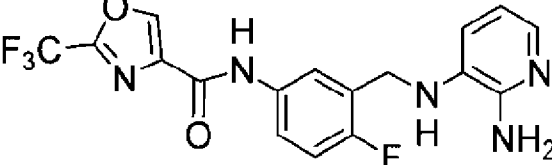
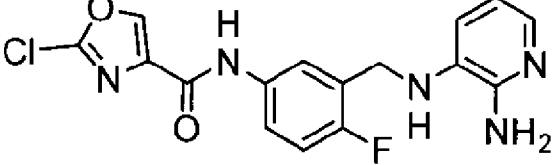
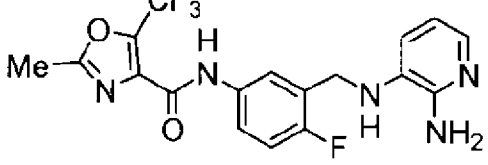
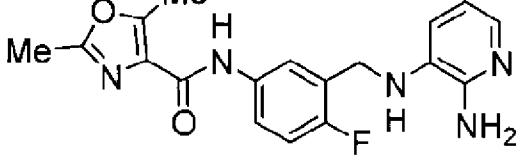
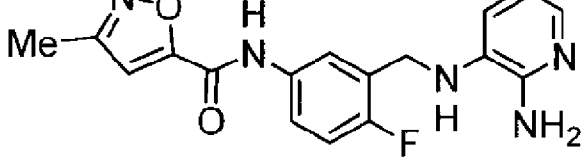
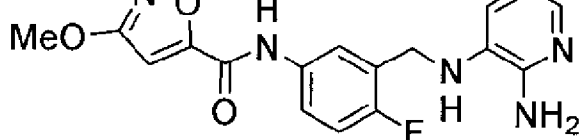
[0222] [表101]

化合物番号	構造式
665	
666	
667	
668	
669	
670	
671	
672	

[0223] [表102]

化合物 番号	構造式
673	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc(F)cc2CNc3ccncc3N</chem>
674	 <chem>CN1C=CN(C)C1C(=O)Nc2ccc(F)cc2CNc3ccncc3N</chem>
675	 <chem>CN1C=CN(C)C1C(=O)Nc2ccc(F)cc2CNc3ccncc3N</chem>
676	 <chem>CC(C)(C)N1C=CN(C)C1C(=O)Nc2ccc(F)cc2CNc3ccncc3N</chem>
677	 <chem>CN1C=CN(C)C1C(=O)Nc2ccc(F)cc2CNc3ccncc3N</chem>
678	 <chem>CC1=CN(C)N1C(=O)Nc2ccc(F)cc2CNc3ccncc3N</chem>
679	 <chem>CN1C=CN(C)C1C(=O)Nc2ccc(F)cc2CNc3ccncc3N</chem>
680	 <chem>CN1C=CN1C(=O)Nc2ccc(F)cc2CNc3ccncc3N</chem>

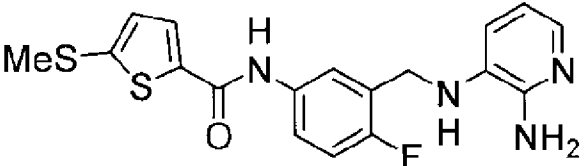
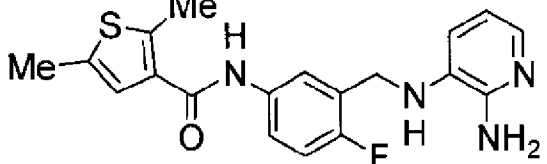
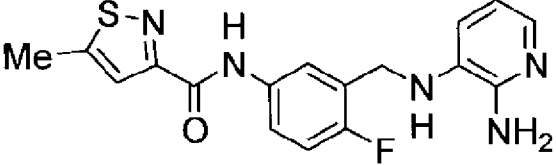
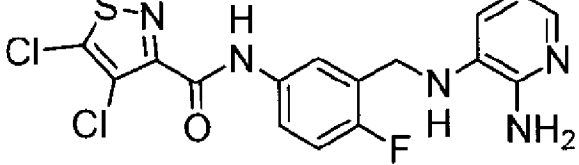
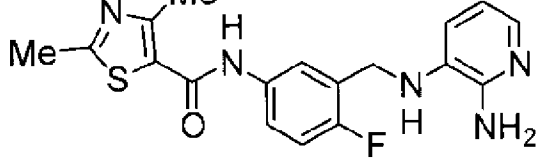
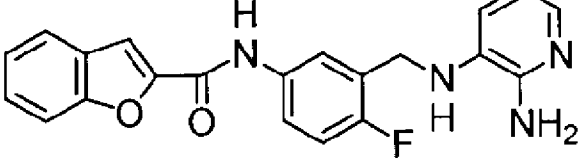
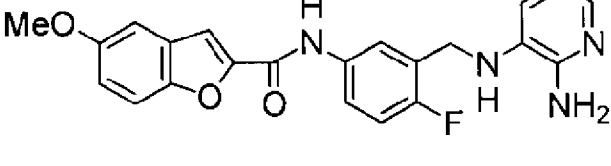
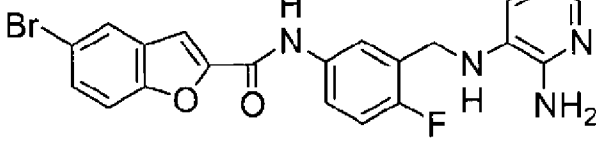
[0224] [表103]

化合物 番号	構造式
681	
682	
683	
684	
685	
686	
687	
688	

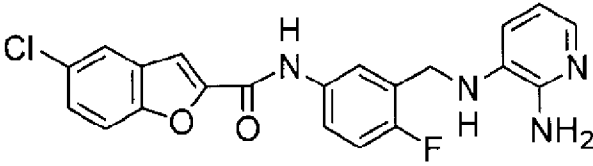
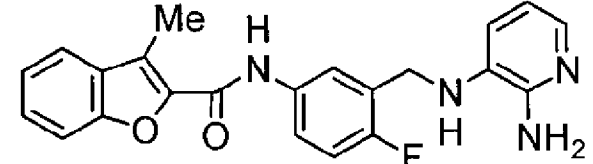
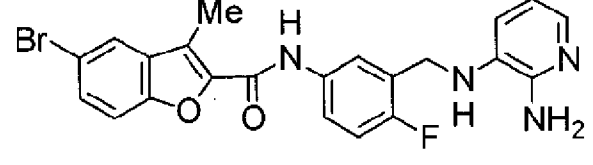
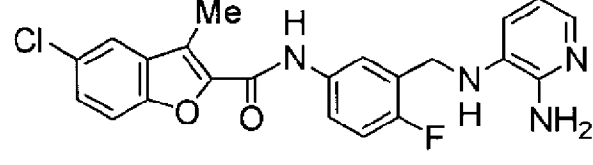
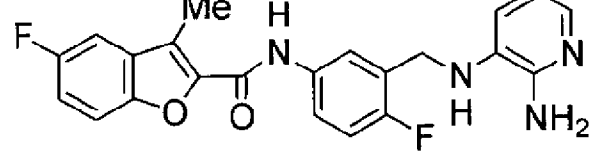
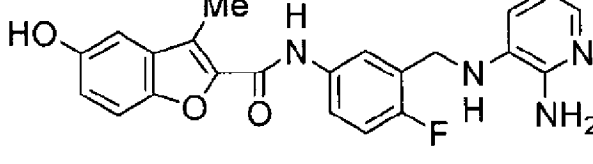
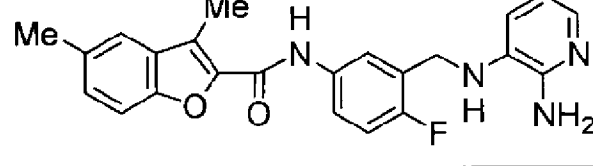
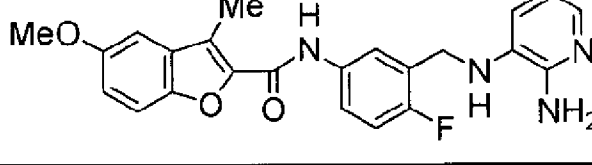
[0225] [表104]

化合物 番号	構造式
689	
690	
691	
692	
693	
694	
695	
696	

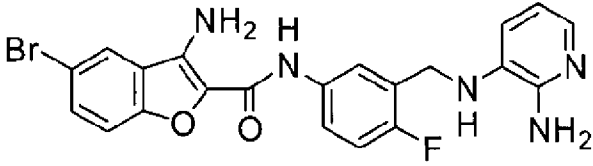
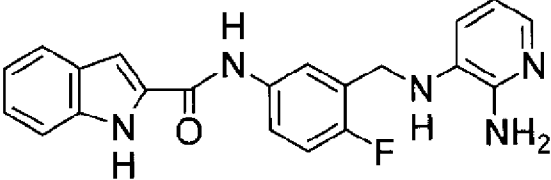
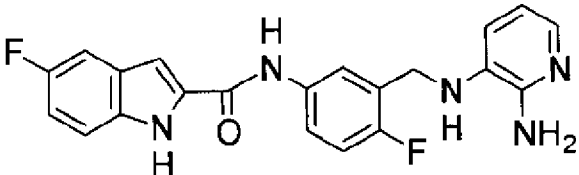
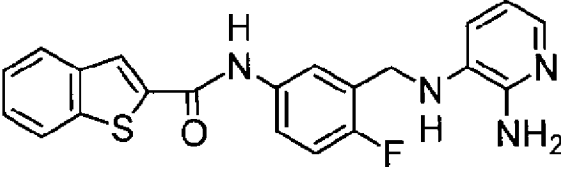
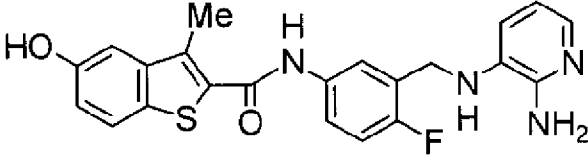
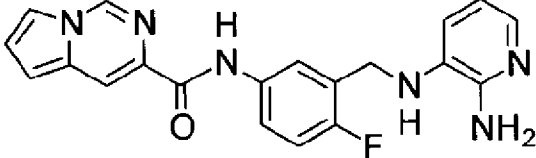
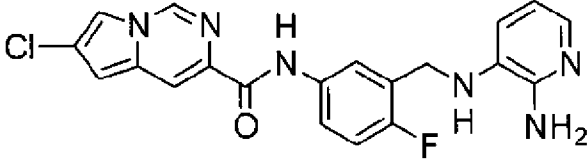
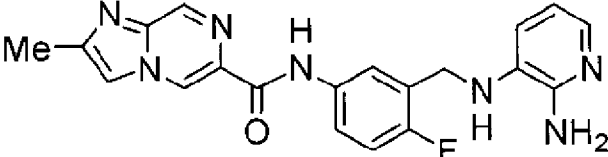
[0226] [表105]

化合物 番号	構造式
697	
698	
699	
700	
701	
702	
703	
704	

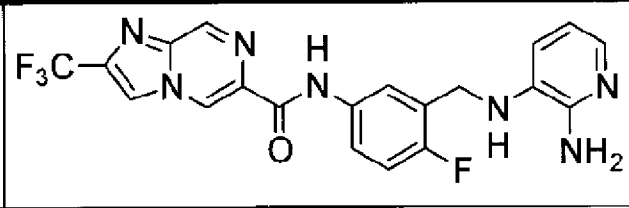
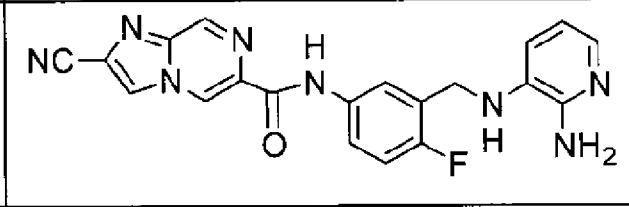
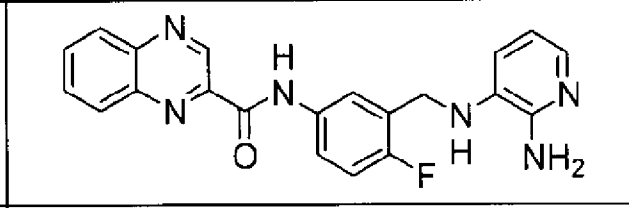
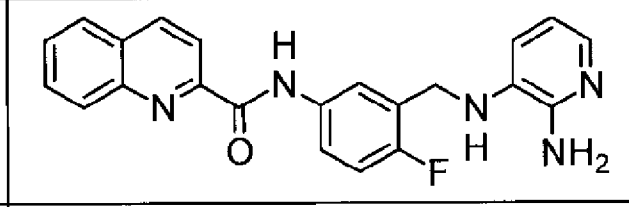
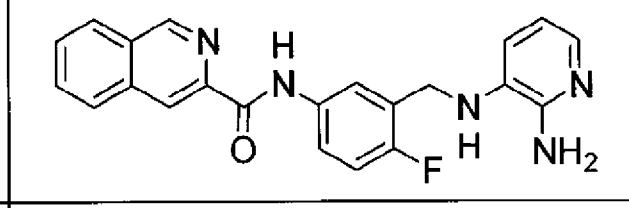
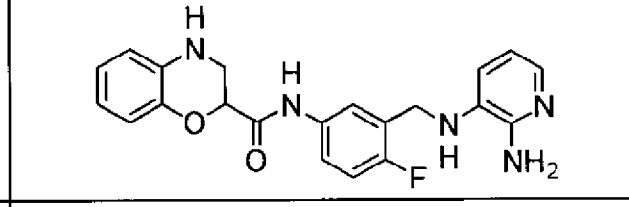
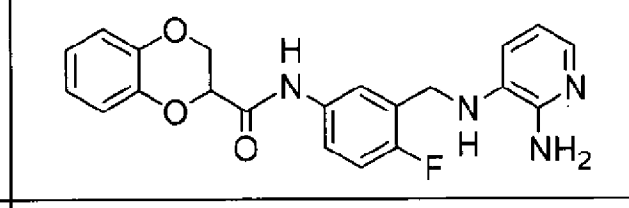
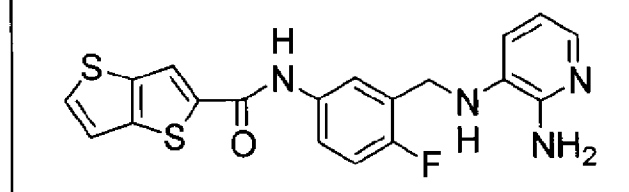
[0227] [表106]

化合物 番号	構造式
705	
706	
707	
708	
709	
710	
711	
712	

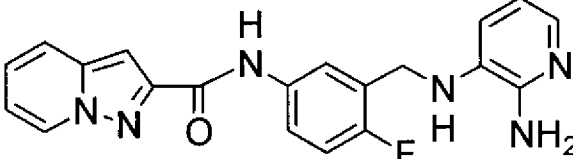
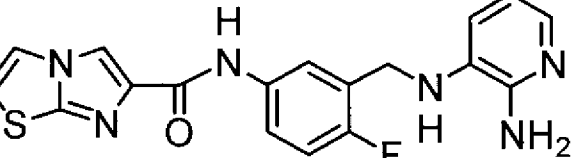
[0228] [表107]

化合物番号	構造式
713	
714	
715	
716	
717	
718	
719	
720	

[0229] [表108]

化合物 番号	構造式
721	
722	
723	
724	
725	
726	
727	
728	

[0230] [表109]

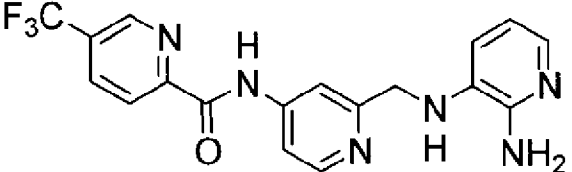
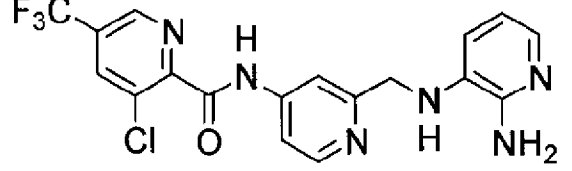
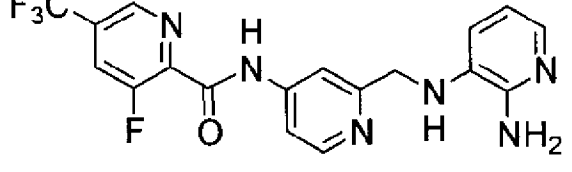
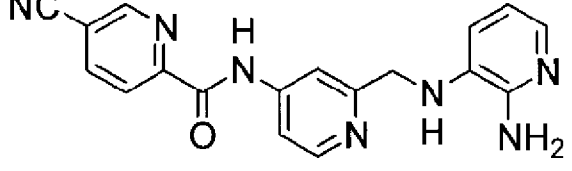
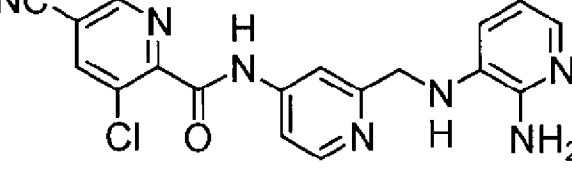
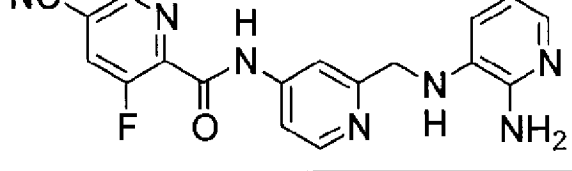
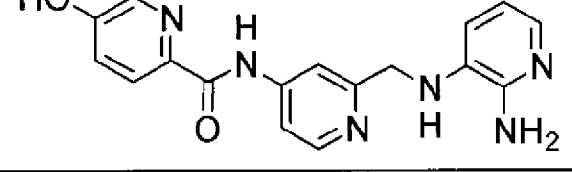
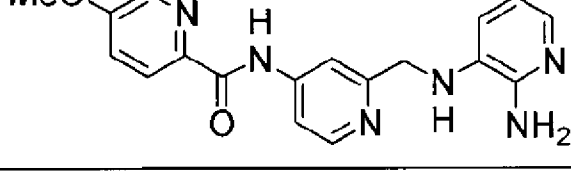
化合物 番号	構造式
729	 <chem>Nc1ccncc1NCCc2ccc(cc2F)NC(=O)c3cnc4ccccc34</chem>
730	 <chem>Nc1ccncc1NCCc2ccc(cc2F)NC(=O)c3cnc4cnc3s4</chem>

[0231]

[表110]

化合物 番号	構造式
731	<chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)c3cc(Cl)cn3</chem>
732	<chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)c3cc(Br)cn3</chem>
733	<chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)c3cc(F)cn3</chem>
734	<chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)c3cc(Cl)c(Cl)cn3</chem>
735	<chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)c3cc(F)cn3</chem>
736	<chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)c3cc(F)c(F)cn3</chem>
737	<chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)c3cc(Cl)c(N)cn3</chem>
738	<chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)c3cc(C)cn3</chem>

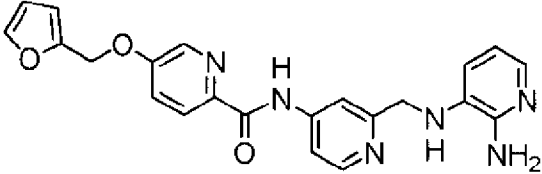
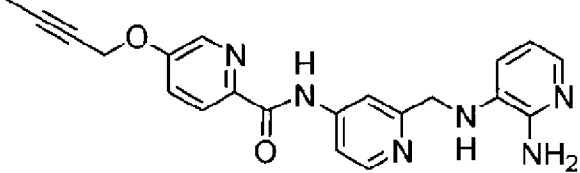
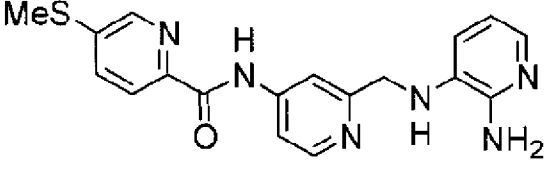
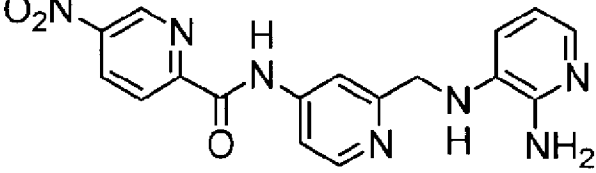
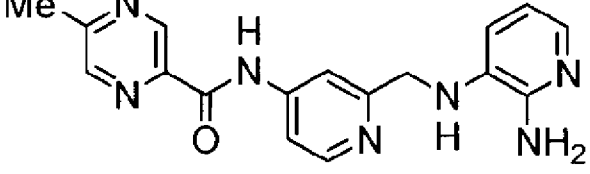
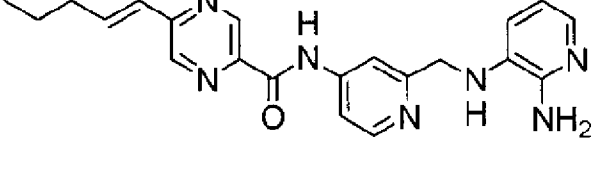
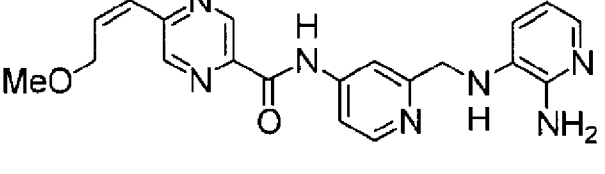
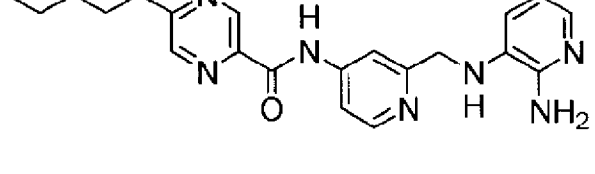
[0232] [表111]

化合物 番号	構造式
739	
740	
741	
742	
743	
744	
745	
746	

[0233] [表112]

化合物 番号	構造式
747	
748	
749	
750	
751	
752	
753	
754	

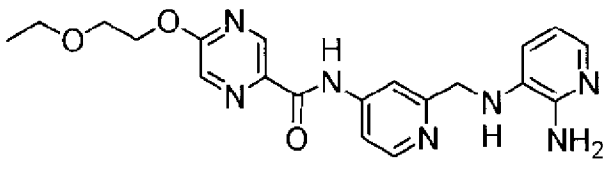
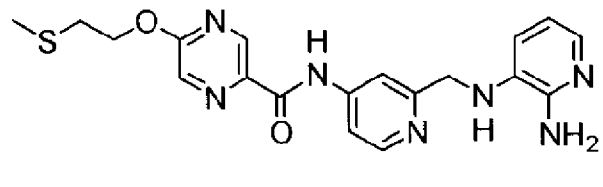
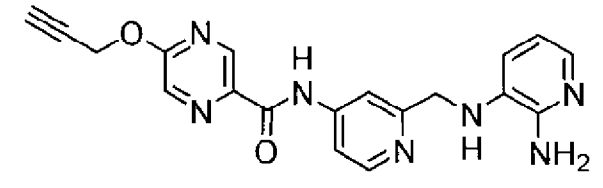
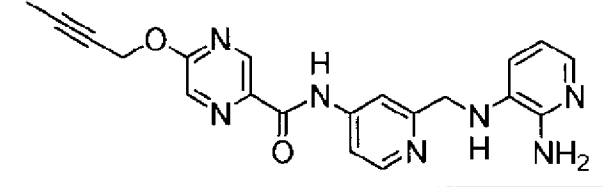
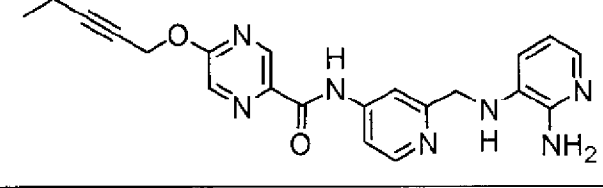
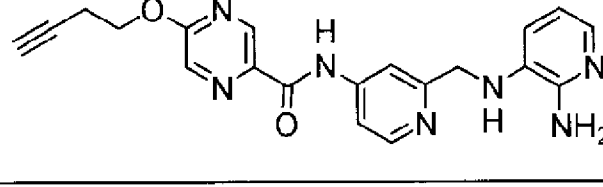
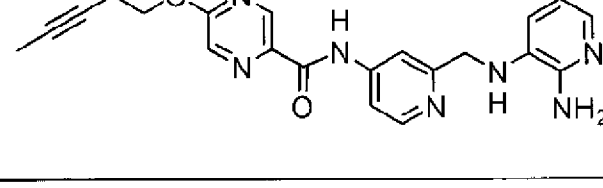
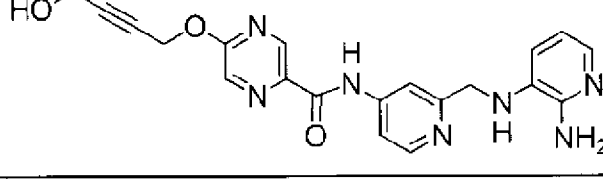
[0234] [表113]

化合物 番号	構造式
755	
756	
757	
758	
759	
760	
761	
762	

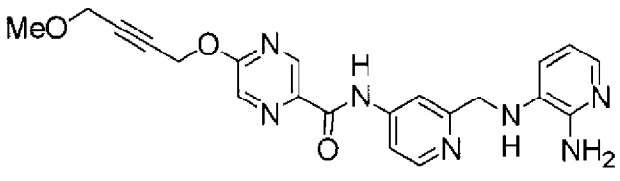
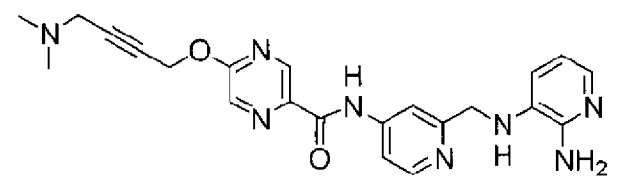
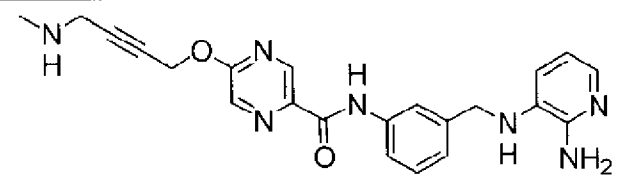
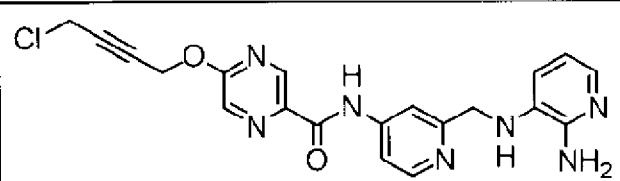
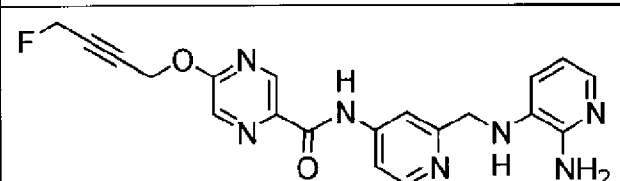
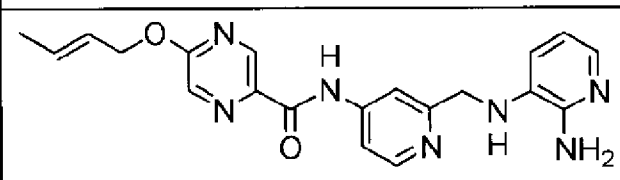
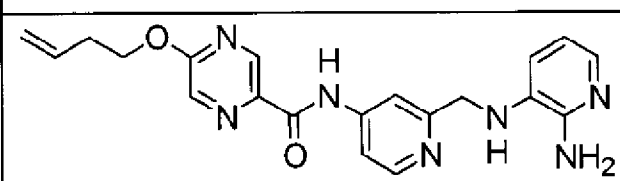
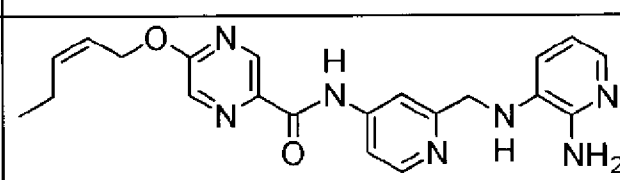
[0235] [表114]

化合物 番号	構造式
763	 <chem>OCC=Cc1ncnc(C(=O)Nc2ccncc2)cn1CNc3ccncc3N</chem>
764	 <chem>Clc1ncnc(C(=O)Nc2ccncc2)cn1CNc3ccncc3N</chem>
765	 <chem>COC1=NC=CC(=C1)C(=O)Nc2ccncc2CNc3ccncc3N</chem>
766	 <chem>CCOC1=NC=CC(=C1)C(=O)Nc2ccncc2CNc3ccncc3N</chem>
767	 <chem>CCCO1=NC=CC(=C1)C(=O)Nc2ccncc2CNc3ccncc3N</chem>
768	 <chem>CCCCO1=NC=CC(=C1)C(=O)Nc2ccncc2CNc3ccncc3N</chem>
769	 <chem>CC(C)CCOC1=NC=CC(=C1)C(=O)Nc2ccncc2CNc3ccncc3N</chem>
770	 <chem>COCOC1=NC=CC(=C1)C(=O)Nc2ccncc2CNc3ccncc3N</chem>

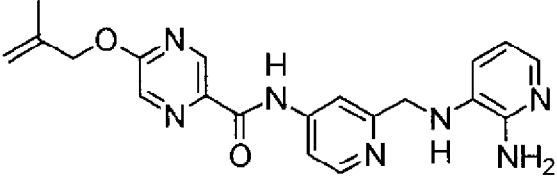
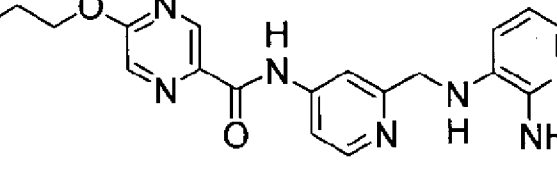
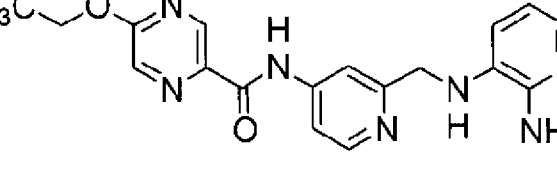
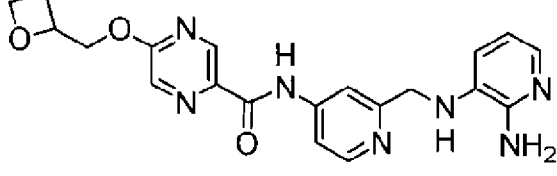
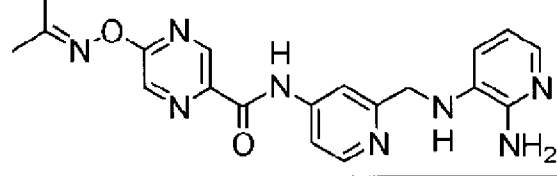
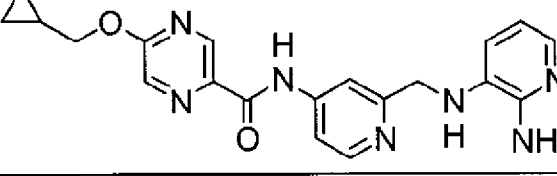
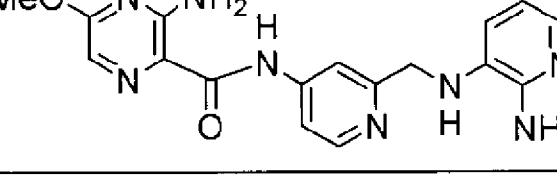
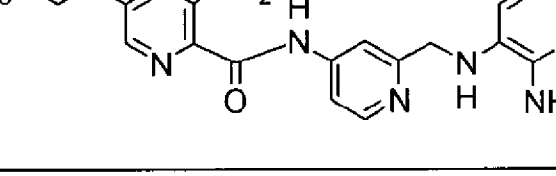
[0236] [表115]

化合物 番号	構造式
771	
772	
773	
774	
775	
776	
777	
778	

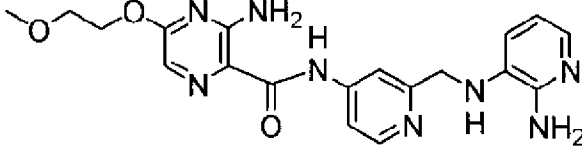
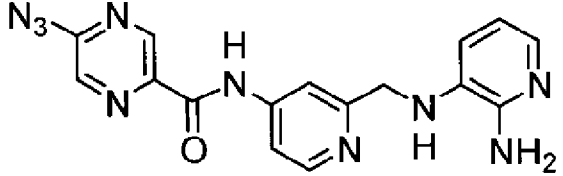
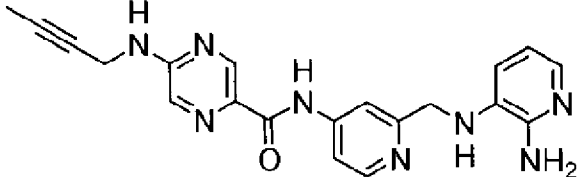
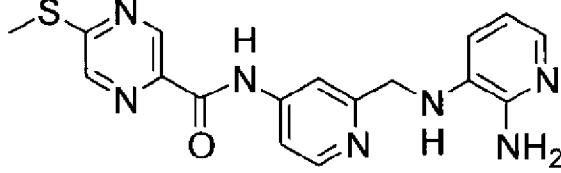
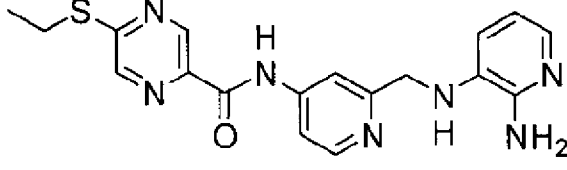
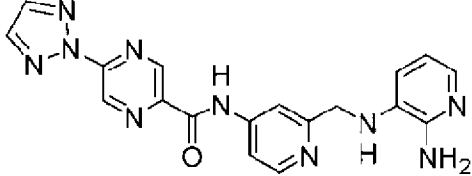
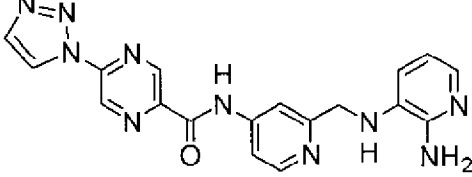
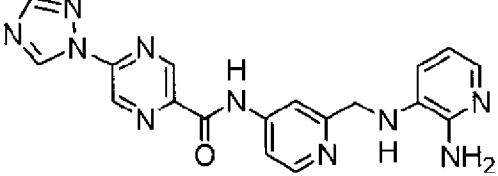
[0237] [表116]

化合物番号	構造式
779	
780	
781	
782	
783	
784	
785	
786	

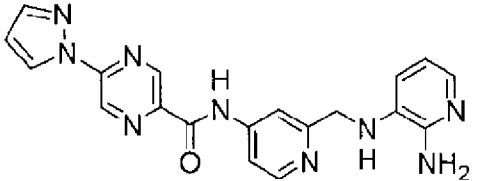
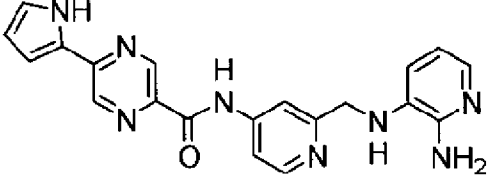
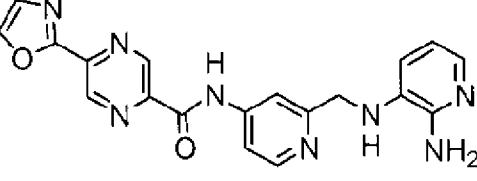
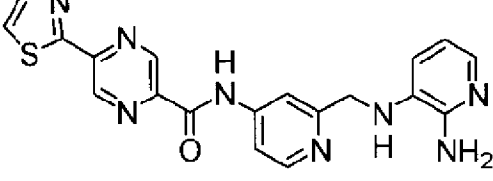
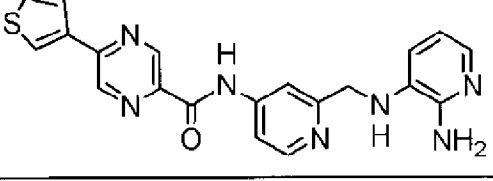
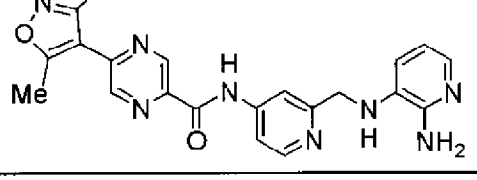
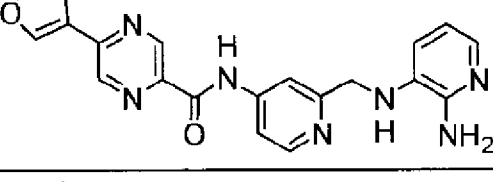
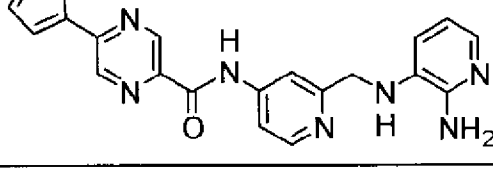
[0238] [表117]

化合物 番号	構造式
787	
788	
789	
790	
791	
792	
793	
794	

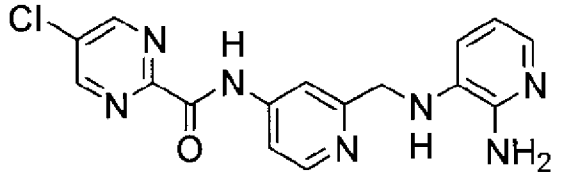
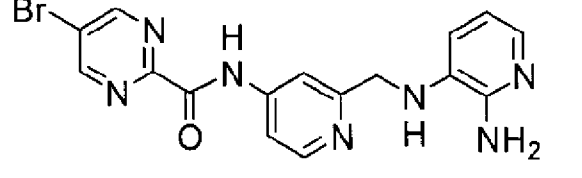
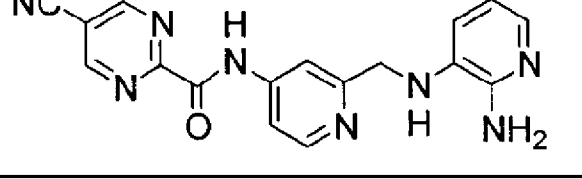
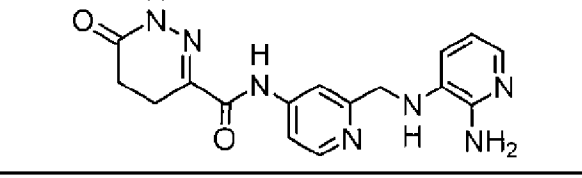
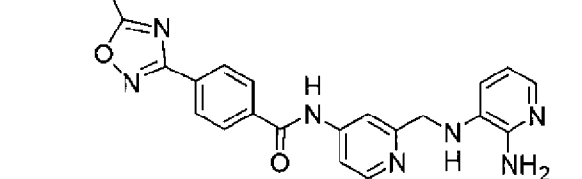
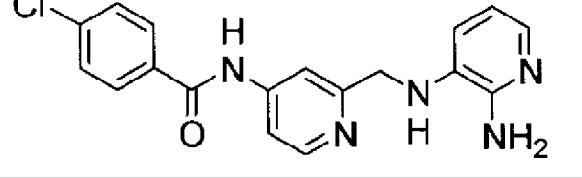
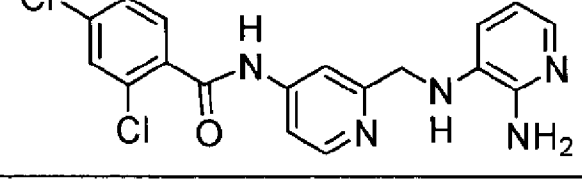
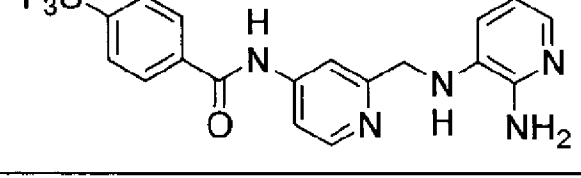
[0239] [表118]

化合物 番号	構造式
795	
796	
797	
798	
799	
800	
801	
802	

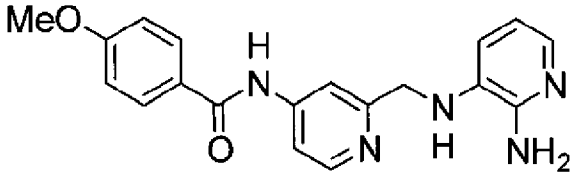
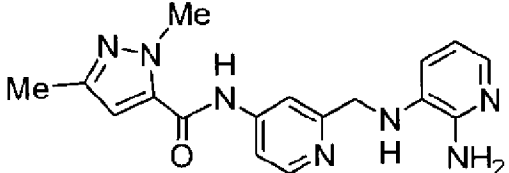
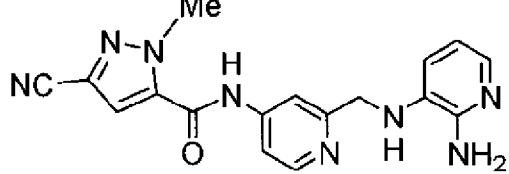
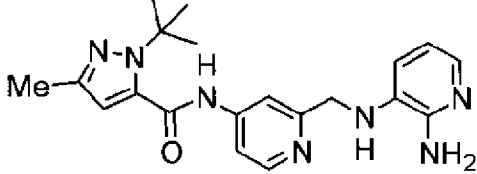
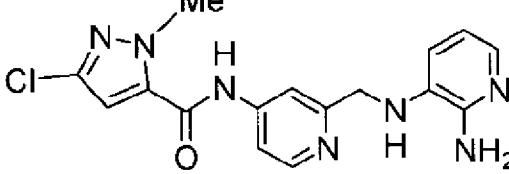
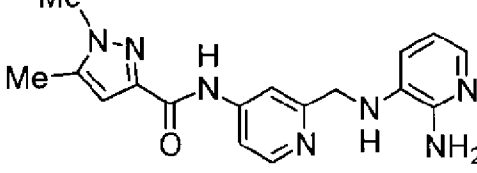
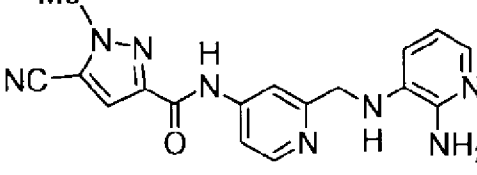
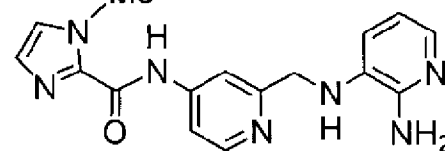
[0240] [表119]

化合物 番号	構造式
803	
804	
805	
806	
807	
808	
809	
810	

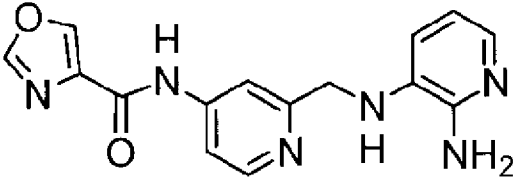
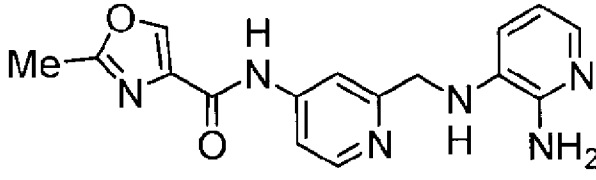
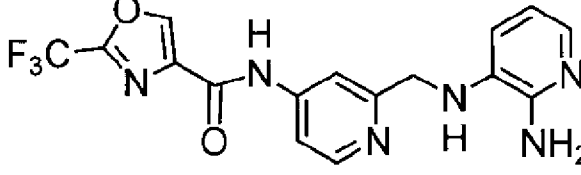
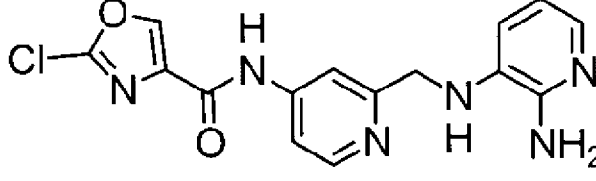
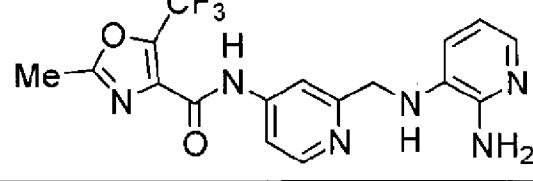
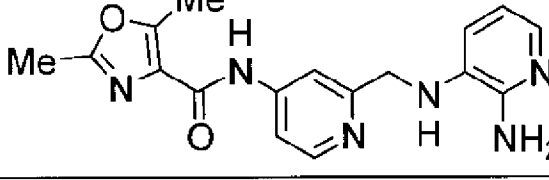
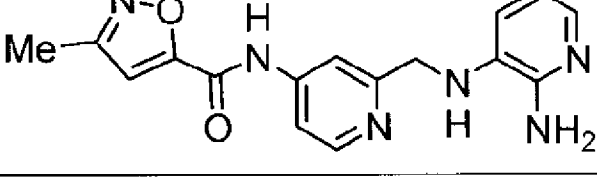
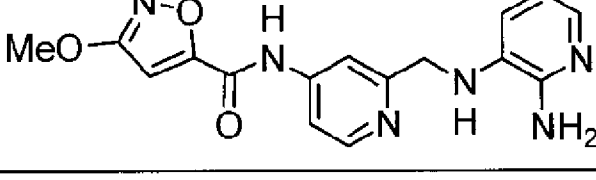
[0241] [表120]

化合物番号	構造式
811	
812	
813	
814	
815	
816	
817	
818	

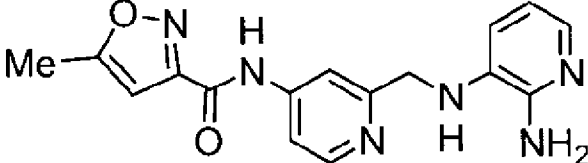
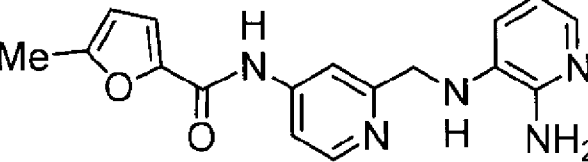
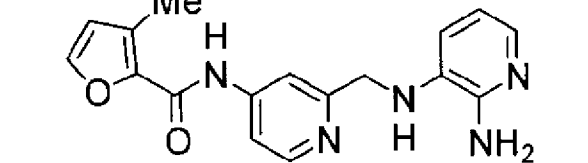
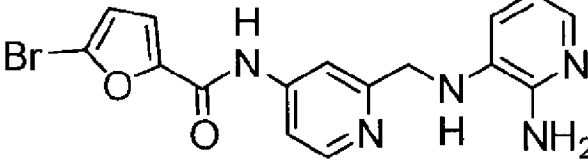
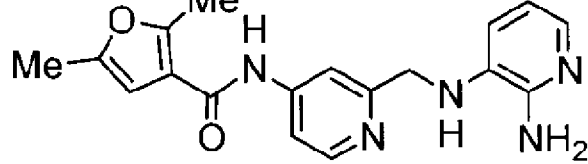
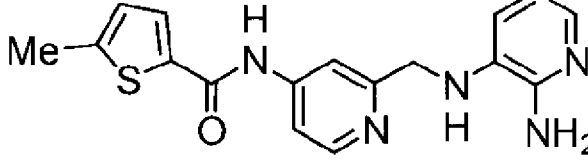
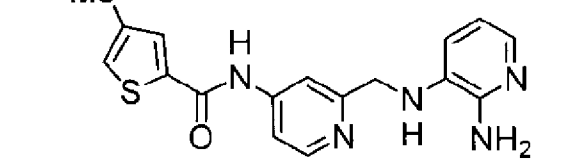
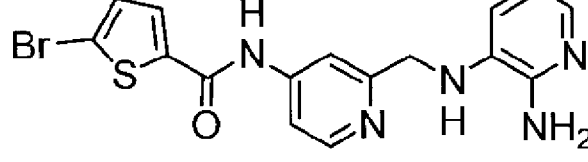
[0242] [表121]

化合物 番号	構造式
819	
820	
821	
822	
823	
824	
825	
826	

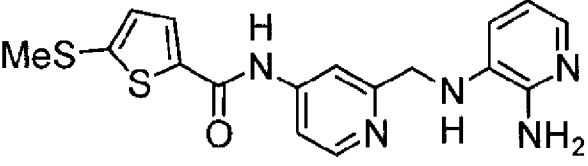
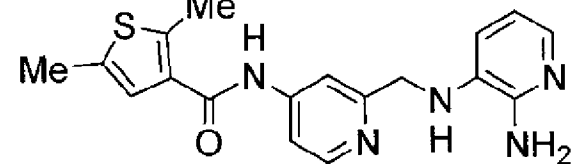
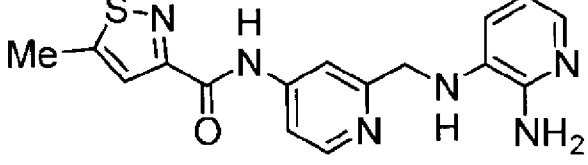
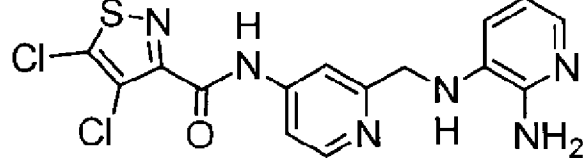
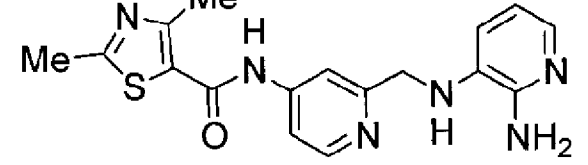
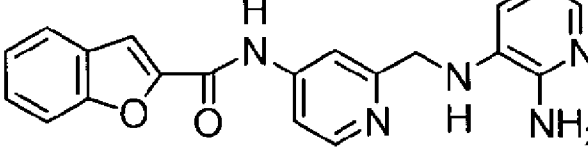
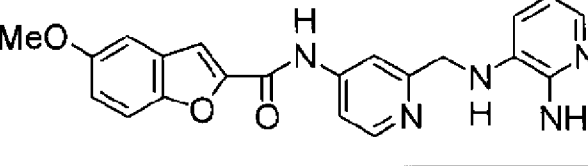
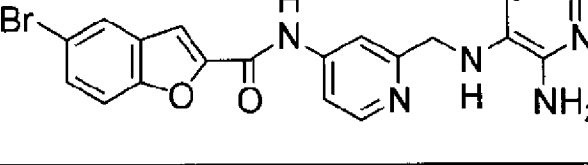
[0243] [表122]

化合物 番号	構造式
827	
828	
829	
830	
831	
832	
833	
834	

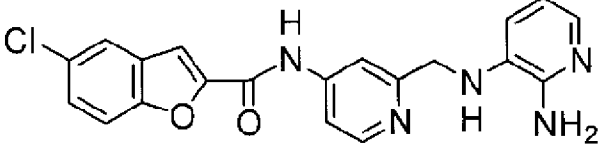
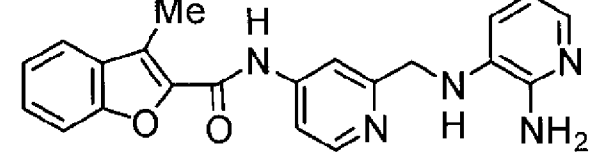
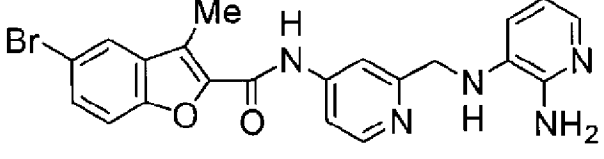
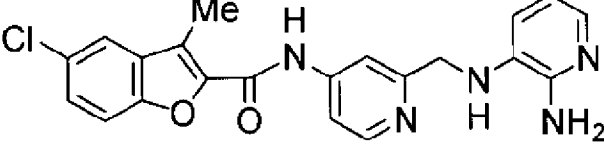
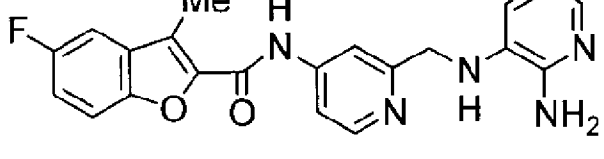
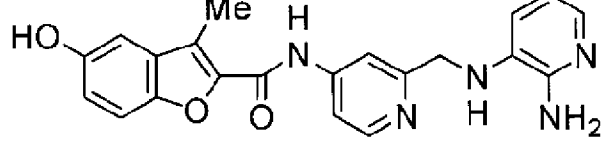
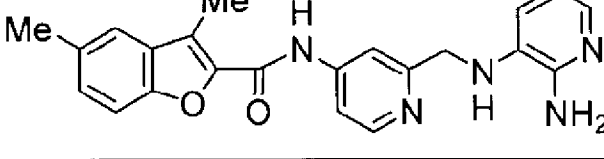
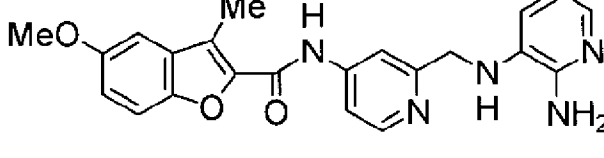
[0244] [表123]

化合物 番号	構造式
835	
836	
837	
838	
839	
840	
841	
842	

[0245] [表124]

化合物 番号	構造式
843	
844	
845	
846	
847	
848	
849	
850	

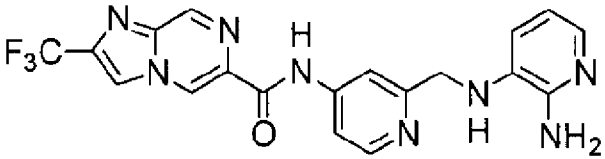
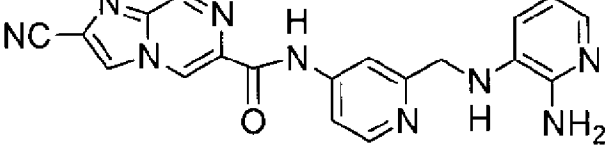
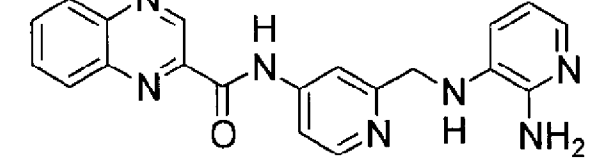
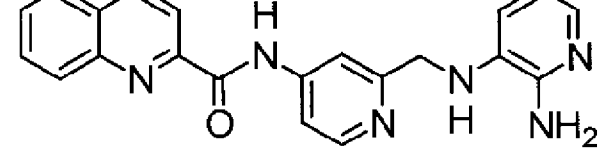
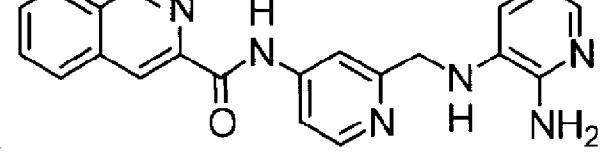
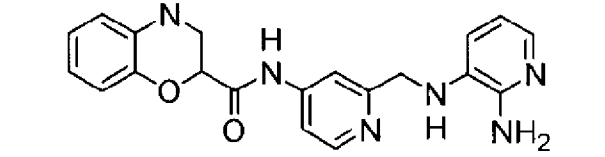
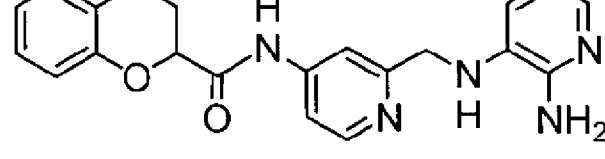
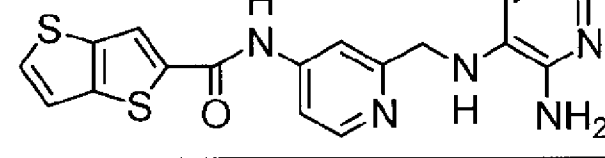
[0246] [表125]

化合物 番号	構造式
851	 <chem>CC1=C(Cl)C=C2C(=O)N(C1)C(=O)Nc3cccnc3CCNc4cc(N)ncn4</chem>
852	 <chem>CC1=C(C)C=C2C(=O)N(C1)C(=O)Nc3cccnc3CCNc4cc(N)ncn4</chem>
853	 <chem>CC1=C(Br)C=C2C(=O)N(C1)C(=O)Nc3cccnc3CCNc4cc(N)ncn4</chem>
854	 <chem>CC1=C(Cl)C=C2C(=O)N(C1)C(=O)Nc3cccnc3CCNc4cc(N)ncn4</chem>
855	 <chem>CC1=C(F)C=C2C(=O)N(C1)C(=O)Nc3cccnc3CCNc4cc(N)ncn4</chem>
856	 <chem>CC1=C(O)C=C2C(=O)N(C1)C(=O)Nc3cccnc3CCNc4cc(N)ncn4</chem>
857	 <chem>CC1=C(C)C=C2C(=O)N(C1)C(=O)Nc3cccnc3CCNc4cc(N)ncn4</chem>
858	 <chem>CC1=C(OC)C=C2C(=O)N(C1)C(=O)Nc3cccnc3CCNc4cc(N)ncn4</chem>

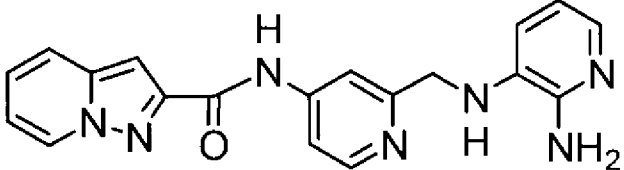
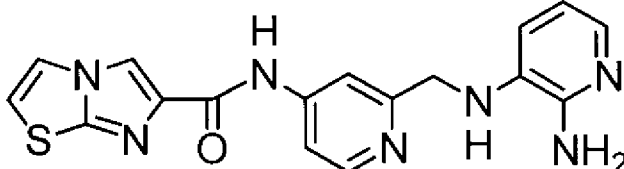
[0247] [表126]

化合物番号	構造式
859	 <chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)Nc3cc(Br)c4c(c3)ocn4</chem>
860	 <chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)Nc3ccncc3</chem>
861	 <chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)Nc3cc(F)c4c(c3)ocn4</chem>
862	 <chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)Nc3ccncc3</chem>
863	 <chem>Cc1c2c(c1)ocn2C(=O)Nc3ccncc3CNc4ccncc4O</chem>
864	 <chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)Nc3ccncc3</chem>
865	 <chem>Nc1ccncc1CNc2ccncc2C(=O)Nc3ccncc3Cl</chem>
866	 <chem>Cc1c2c(c1)ocn2C(=O)Nc3ccncc3CNc4ccncc4</chem>

[0248] [表127]

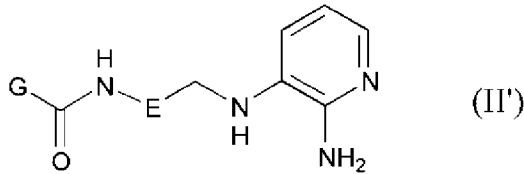
化合物番号	構造式
867	
868	
869	
870	
871	
872	
873	
874	

[0249] [表128]

化合物 番号	構造式
875	
876	

[0250] 8) 式 (I I') :

[0251] [化51]



において

Eが置換基を有していてもよいベンゼンジイル（ここで置換基は低級アルキル、低級アルケニルおよび置換基群 $\alpha$ から選択される1以上の基）であり、Gが置換基を有していてもよいピラジンジイル（ここで置換基は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルケニルオキシ、低級アルキニルオキシおよび置換基群 $\alpha$ から選択される1以上の基）である化合物。

上記の化合物のうち、Eが置換基を有していてもよいベンゼンジイル（ここで置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、アミノおよび低級アルキルアミノから選択される1以上の基である）であり、Gが置換基を有していてもよいピラジンジイル（ここで置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシおよび低級アルキニルオキシから選択される1以上の基である）である化合物が好ましい。

さらに、Eが無置換のベンゼンジイルであり、Gが置換基を有していてもよいピラジンジイル（ここで置換基はハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシおよび低級アルキニルオキシから選択される1以上の基である）である化合物が好ましい。

[0252] 本発明に係る化合物は、アミロイド $\beta$ 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）、ダウン症、記憶障害、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病等）、軽度認知障害（MCI）、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性認知症、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。

[0253] 本発明に係る化合物は、BACE1に対する阻害活性が高い、とりわけ細胞系でのアミロイド $\beta$ 産生抑制効果が高い、また他の酵素に対する選択性が高いなどの効果を有するため、副作用が軽減された医薬品となりうる。また、本発明に係る化合物は、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。さらに、本発明に係る化合物は、代謝安定性が高い、溶解度が高い、半減期が長い、hERGチャネル阻害が低い、CYP阻害が低い等の利点も有することから、優れた医薬品となりうる。

[0254] 本発明に係る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。

本発明に係る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。

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

[0255] 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。

実施例中、各略号の意味は以下の通りである。

E t エチル

M e メチル

B o c t-ブトキシカルボニル

H A T U O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-  
テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

A c アセチル

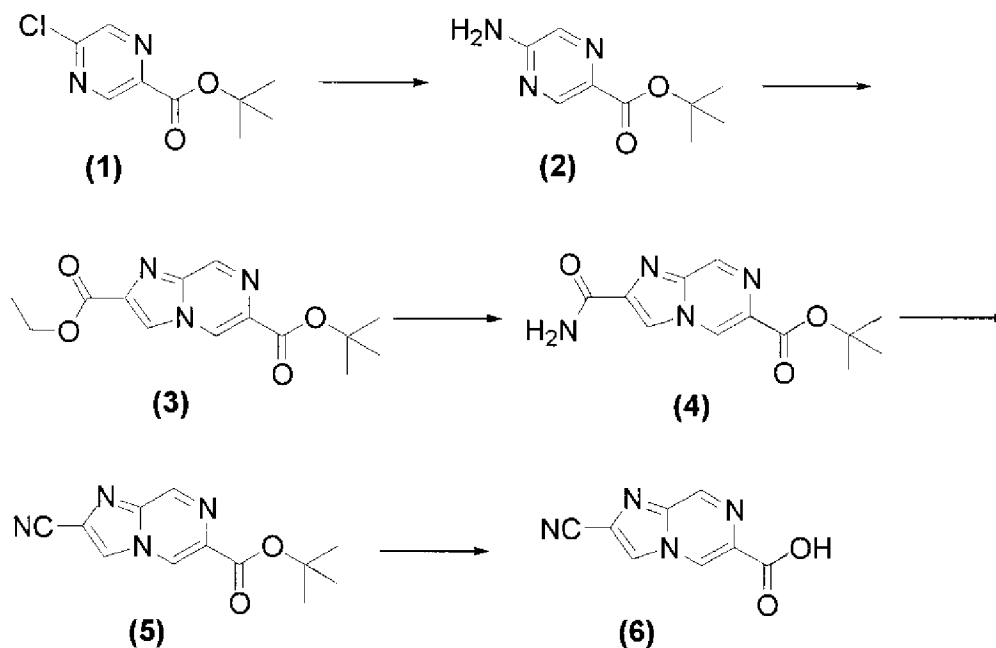
T F A トリフルオロ酢酸

[0256] 参考例 1

縮環系化合物(6)の合成

[0257]

[化52]



化合物(1) (1000 mg)、ジオキサン(2 ml)、28%アンモニア水溶液(2 ml)の混合物を、50°Cで19時間攪拌した。反応溶液を減圧下、濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(2) (476 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63 (9H, s), 5.04 (2H, br s), 8.03 (1H, s), 8.69 (1H, s).

ジメトキシエタン(4 ml)中、化合物(2) (475 mg)に3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチルエステル(1582 mg)を加え、75°Cで2.5時間攪拌した。反応液をジイソプロピルエーテルで希釈し、不溶物をろ取し、ジイソプロピルエーテルとヘキサンで洗浄し、減圧下乾燥した。残渣をt-ブチルアルコール(7.5 ml)中、95°Cで2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、化合物(3) (709 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 1.66 (9H, s), 4.50 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 8.35 (1H, s), 8.89 (1H, s), 9.24 (1H, s).

化合物(3) (270 mg)、ジオキサン(3 ml)、28%アンモニア水溶液(2.5 ml)の

混合物を耐圧瓶中、50°Cで6時間攪拌した。反応溶液を減圧下、濃縮し、化合物(4) (249 mg)の粗生成物を得た。

粗生成物の<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (9H, s), 5.79 (1H, br s), 8.35 (1H, s), 8.90 (1H, s), 9.15 (1H, s).

テトラヒドロフラン(9 ml)中、化合物(4) (146 mg)、トリエチルアミン(282 mg)、ジメチルアミノピリジン(6.8 mg)の混合物に2, 2, 2-トリクロロ塩化アセチル(253 mg)を0°Cで加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、化合物(5) (99 mg)の粗生成物を得た。

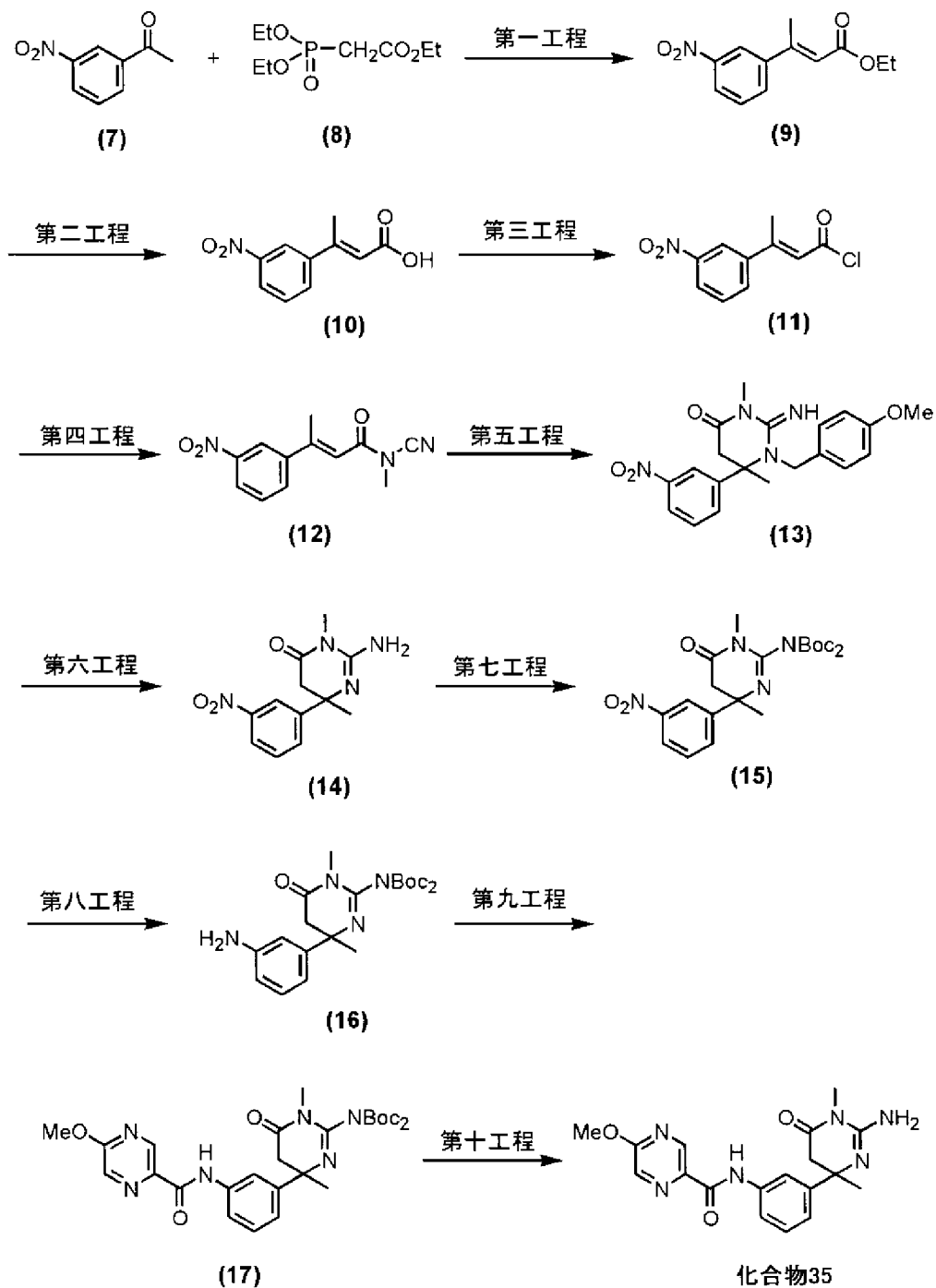
化合物(5) (95 mg)をクロロホルム(3 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1330 mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。残渣を酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルで懸濁し、不溶物をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。残渣を減圧下乾燥し、化合物(6)の組成物を得た。

上記と同様の方法により、上記B 1 3 6等の側鎖を形成する化合物も得ることができる。

[0258] 実施例 1 化合物 3 5 の合成

[0259]

[化53]



## 第一工程

化合物(8) (14.93 g) をテトラヒドロフラン(100 ml) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  にて 1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液(4.4 g) を滴下し、30分間攪拌した。次いで化合物(7) (10g) を30分間で加え、さらに30分間攪拌し、室温に昇温後さらに1

8時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をクロマトグラフィーで精製して、化合物(9) (7.5 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.3 (3H, t), 2.6 (3H, s), 4.2-4.3 (2H, q), 6.2 (1H, s), 7.5 (1H, t), 7.8 (1H, d), 8.2 (1H, d), 8.3 (1H, s).

#### 第二工程

化合物(9) (20.0 g)をメタノール(200 ml)、水(70 ml)に溶解し、水酸化ナトリウム (10.2 g)を加え、室温で終夜攪拌した。メタノールを減圧除去後、1M塩酸でpH = 7とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣に石油エーテルを加え析出した固体を濾取し、化合物(10) (15 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.6 (3H, s), 6.3 (1H, s), 8.3-7.9 (4H, m), 12.4 (1H, s).

#### 第三工程

化合物(10) (0.7 g)をジクロロメタン(5 ml)に懸濁させ、室温にて塩化オギザリル(0.4 ml)、次いで微量のジメチルホルムアミドを加え、室温で2時間攪拌した。トリフルオロ酢酸無水物(13.6 ml)およびピリジン(7.8 ml)を加え、30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、化合物(11)の残渣(0.7 g)を得、精製することなく次の工程に用いた。

#### 第四工程

シアン化臭素(1.17 g)をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、 $-68^\circ\text{C}$ にて炭酸カリウム(2.17 g)、次いで1Mメチルアミンテトラヒドロフラン溶液(11 ml)を加え、 $-65^\circ\text{C}$ で2時間攪拌した。反応液を窒素気流下セライトでろ過し、濾液に $-65^\circ\text{C}$ にて化合物(11) (1.0 g)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液、ジイソプロピルエチルアミン(1.15 ml)を加え、同温度にて4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(12) (550 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.6 (3H, s), 3.3 (3H, s), 6.8 (1H, s), 7.6 (1H, t), 7.8 (1H, d), 8.3 (2H, s).

## 第五工程

化合物(12) (1.7 g) をジメチルホルムアミド(4 ml) に溶解し、4-メトキシベンジルアミン(2.37 g) を室温にて加え終夜攪拌した。冷水を加え、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(13) (1.32 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.7 (3H, s), 3.0 (1H, s), 3.1 (1H, s), 3.2 (3H, s), 3.8 (3H, s), 4.4-4.3 (1H, d), 4.8 (1H, d), 6.9 (2H, d), 7.1 (2H, d), 7.4-7.5 (2H, m), 8.1-8.2 (2H, m).

## 第六工程

化合物(13) (2.5 g) をアセトニトリル(50 ml)、水(12.5 ml) に懸濁させ、室温にて硝酸ニアンモニウムセリウム (10.75 g) を加えて85°Cで4時間攪拌した。酢酸エチル(200 ml)、2M水酸化ナトリウム水溶液(50 ml) に反応液をあげ、不溶物をセライトでろ過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(14) (967 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.52 (3H, s), 2.81, 2.89 (2H, ABq,  $J = 16.1$  Hz), 3.20 (3H, s), 4.5 (2H, brs), 7.51 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.72-7.80 (2H, m), 8.11 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.1, 1.2$  Hz), 8.39 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz),

## 第七工程

化合物(14) (500 mg) をジクロロメタン(5 ml)、テトラヒドロフラン(5 ml) に溶解し、二炭酸-ジ-*t*-ブチル(1.11 ml)、4-ジメチルアミノピリジン(47 mg) を加えて室温で45分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(15) (683 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.53 (9H, s), 1.58 (3H, s), 2.70, 2.87 (2H, ABq,  $J = 16.2$  Hz), 3.14 (3H, s), 7.55 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.84 (1H, ddd,  $J = 8.1, 2.1, 1.2$  Hz), 8.15 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.1, 1.2$  Hz), 8.41 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz).

## 第八工程

化合物(15) (553 mg) をメタノール(5.5 ml) に溶解し、10%パラジウムカーボン(111 mg) を加え、水素雰囲気下にて室温で4時間攪拌した。パラジウムカーボンをセライトろ過し、濾液を減圧下留去して、化合物(16) の残渣(345 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.50 (3H, s), 1.51 (9H, s), 2.75 (2H, s), 3.11 (3H, s), 3.69 (2H, s), 6.58 (1H, ddd,  $J = 7.8, 2.1, 1.2$  Hz), 6.81 (1H, ddd,  $J = 7.8, 2.1, 1.2$  Hz), 6.87 (1H, t,  $J = 2.1$  Hz), 7.13 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz).

## 第九工程

5-メトキシピラジン-2-カルボン酸(37 mg) をジメチルホルムアミド(0.8 ml) に溶解し、HATU (91 mg)、トリエチルアミン(0.038 ml)、次いで化合物(16) (88 mg) のジメチルホルムアミド (0.7 ml) 溶液を加えて、室温で3時間攪拌した。酢酸エチル、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去し、化合物(17) の残渣(143 mg) を得、精製することなく次の工程に用いた。

## 第十工程

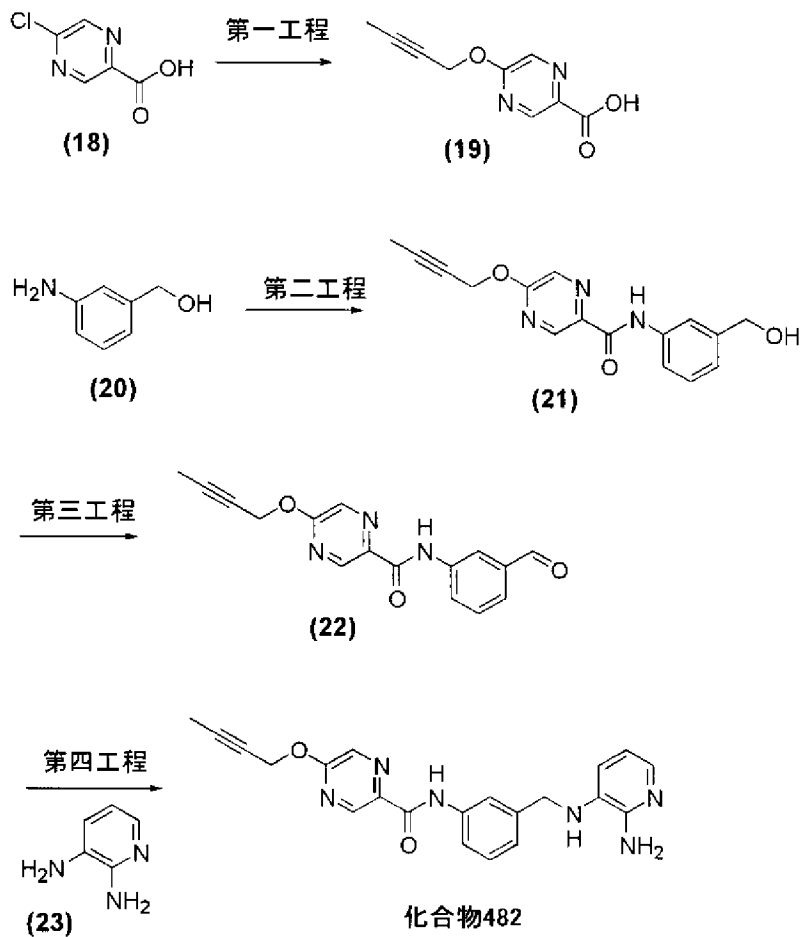
化合物(17) の残渣(143 mg) をジクロロメタン(1.4 ml) に溶解し、氷冷下TFA (0.7ml) を加えた。室温で1時間15分攪拌後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチル、5%炭酸カリウム溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下溶媒を留去し、残渣をクロマトグラフィーで精製して、化合物 3 5 (25 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.38 (3H, s), 2.65-2.95 (2H, m), 2.99 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.94 (2H, brs), 7.18 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.29 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.74 (1H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.89 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz), 10.38 (1H, s).

[0260] 実施例 2 化合物 4 8 2 の合成

[0261]

[化54]



## 第一工程

窒素気流下、氷冷したジメチルホルムアミド(10 ml)中にカリウム *t*-ブトキシド(4.25 g)及び、2-ブチン-1-オール(10 ml)を加えた。さらに化合物(18)(1.5 g)を加え、室温に戻した後、65°Cで8時間過熱攪拌を行った。室温に戻した後、2M塩酸水溶液を加え、減圧下溶媒を留去し、水を加えて超音波処理し、固体として化合物(19)(1.37 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.84 (3H, s), 5.04 (2H, s), 8.39 (1H, s), 8.79 (1H, s)

## 第二工程

化合物(19)(104 mg)及びHATU(205 mg)にジメチルホルムアミド(2 ml)を加え、続いて化合物(20)(73 mg)及びトリエチルアミン(92 μl)を加え、室温で1時間攪拌を行った。反応液を減圧濃縮しメタノールを加えて超音波処理し、

固体として化合物(21) (112 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.85 (3H, s), 4.50 (2H, d,  $J = 5.56$  Hz), 5.09 (2H, d,  $J = 2.27$  Hz), 5.22 (1H, t,  $J = 5.68$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J = 7.33$  Hz), 7.30 (1H, t,  $J = 7.83$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 8.59$  Hz), 7.87 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.42 (1H, s).

### 第三工程

化合物(21) (100 mg)に窒素気流下、Dess-Martin試薬の0.3M ジクロロメタン溶液(2.24 ml)を加え、室温で2時間攪拌を行った。反応液を減圧濃縮しメタノールを加えて超音波処理し、固体として化合物(22) (68mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.86 (3H, s), 5.09 (2H, d,  $J = 2.27$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J = 7.71$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 7.58$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 8.34$  Hz), 8.46 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.01 (1H, s), 10.81 (1H, s).

### 第四工程

化合物(22) (50 mg)及び化合物(23) (18 mg)にジクロロメタン(1 ml)及び触媒量の酢酸を加え、室温で20分間攪拌を行った。さらに $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (113 mg)を加え、室温で7時間攪拌を行った。反応液を2M水酸化ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下溶媒を留去した。残渣を薄層クロマトグラフィーで精製し、化合物482 (22 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.85 (3H, s), 4.29 (2H, d,  $J = 5.05$  Hz), 5.09 (2H, d,  $J = 2.27$  Hz), 5.46-5.49 (1H, m), 5.53 (2H, s), 6.35-6.39 (1H, m), 6.46-6.48 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.25-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, t,  $J = 7.96$  Hz), 7.72-7.74 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.45 (1H, s).

同様にしてその他の化合物を合成する。以下に構造式および物理恒数を示す。尚、表中、LC-MSについて、保持時間の単位は分であり、測定条件は以下の通り。

## メソッドA

カラム：Luna C18 (2) (5  $\mu$ m、i. d. 4.6 x 50mm)  
(Phenomenex)

流速：3 mL/分

UV検出波長：254 nm

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

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

## メソッドB

カラム：Shim-pack XR-ODS (2.2  $\mu$ m、i. d. 50  
x 3.0mm) (Shimadzu)

流速：1.6 mL/分

UV検出波長：254 nm

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

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

[0262]

[表129]

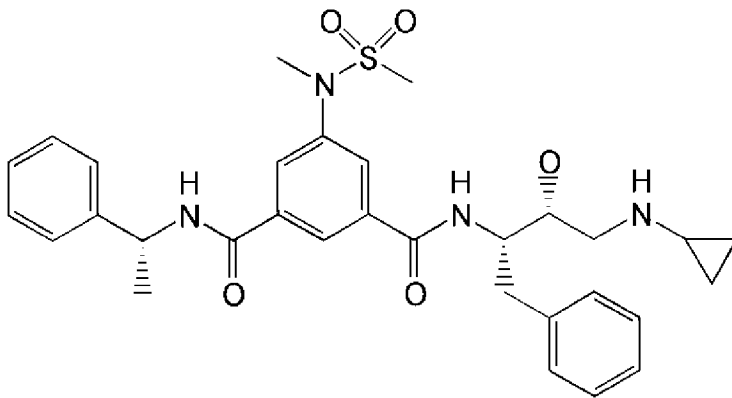
化合物番号	MS (M+H) <sup>+</sup>	保持時間 (分)	測定方法	NMR
34	372.9	0.89	メソッドA	
35	368.9	0.89	メソッドA	<sup>1</sup> H-NMR(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.38 (3H, s), 2.65-2.95 (2H, m), 2.99 (3H, s), 4.03 (3H, s), 5.94 (2H, brs), 7.18 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.74 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.89 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 1.1 Hz), 8.90 (1H, d, J = 1.1 Hz), 10.38 (1H, s).
40	413.6	1.04	メソッドB	
43	393.1	1.12	メソッドB	
44	407	1.13	メソッドA	
473	351.1	1.16	メソッドB	
478	395.35	1.19	メソッドB	
481	375.1	1.26	メソッドB	
482	389.4	1.46	メソッドB	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.85 (3H, s), 4.29 (2H, d, J = 5.05 Hz), 5.09 (2H, d, J = 2.27 Hz), 5.46-5.49 (1H, m), 5.53 (2H, s), 6.35-6.39 (1H, m), 6.46-6.48 (1H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.25-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.96 Hz), 7.72-7.74 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.45 (1H, s).

## [0263] 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（Biotin-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu：X = ε-amino-n-capronic acid、Eu = Europium cryptate）溶液を入れ、0.5 μlの被検化合物（DMSO：ジメチルスルホキシド溶液）および1 μlのRecombinant human BACE-1（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Biotin-XSEVNLDAEFRHDSGC（ペプチド研究所製）にCryptate TBPCOOH mono SMP（GIS 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 nM、Recombinant human BACE-1の最終濃度は7.4 nMとし、反応バッファーには酢酸ナトリウム緩衝液（50 mM 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 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>-KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 7.0、0.008% Triton X-100、0.8 M KF）に溶解した8.0 μg/mlのStreptavidin-XL665（GIS bio international社製）を各ウ

エルに50  $\mu$ lずつ添加し、30°Cにて1時間静置した。その後、蛍光強度（励起波長 320 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。酵素活性は各測定波長のカウント率（10000 x Count 665/Count 620）から求め、酵素活性を50%阻害する用量（IC<sub>50</sub>）を算出した。被検物質のIC<sub>50</sub>値を表130に示す。なお、対照化合物として文献（J. Med. Chem., 2004, 47, 6447）既知の下記構造を有するBACE1阻害剤を用いた。

[0264] [化55]



[0265] [表130]

化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
34	0.037
35	0.042
40	0.014
43	0.056
44	0.012
473	1.985
478	3.176
481	0.180
482	0.073
対照化合物	0.019

以上の結果から本発明化合物は、BACE1の酵素活性を強く阻害することが明らかとなった。

[0266] 試験例2 細胞における $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )産生抑制作用の測定

ヒト野生型 $\beta$ APPを過剰発現させた神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞(SH/APPwt)を8  $\times 10^5$  cells/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(F

alcon社製)に蒔き、37°C、5%炭酸ガスインキュベータ内で2時間培養した。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。

A $\beta$ 量の測定方法は、384ウェルハーフエリアプレート(黒色プレート ; コーンスター社製)に、均一系時間分解蛍光(HTRF)測定試薬(Amyloid $\beta$  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°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 x Count 665/Count 620)から求め、A $\beta$ 産生を50%阻害する用量(IC<sub>50</sub>)を少なくとも異なる6用量から算出した。被検物質の各IC<sub>50</sub>値を表131に示す。

[0267] [表131]

化合物番号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
34	0.0762
35	0.0066
40	0.0009
43	0.0286
44	0.0007
473	0.4787
478	0.8114
481	0.0768
482	0.0438
対照化合物	0.0368

以上の結果から本発明化合物は、A $\beta$ の産生を強く抑制することが明らかとなった。

[0268] 試験例3 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

ー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。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、 $25^\circ\text{C}$ （室温）；CYP3A4含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時 $62.5 \text{ pmol/mL}$ ，反応時 $6.25 \text{ pmol/mL}$ （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）。

96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（ $\text{pH}7.4$ ）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/ $0.5 \text{ mol/L Tris}$ （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/ $0.5 \text{ mol/L Tris}$ （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。（ $E_x = 420 \text{ nm}$ 、 $E_m = 535 \text{ nm}$ ）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 $5 \mu\text{M}$ 以上の場合を（+）とし、 $3 \mu\text{M}$ 以下の場合を（-）とした。

（結果）

化合物No. 40：（-）

化合物No. 43 : (一)

[0269] 試験例4 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(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。

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

96穴プレートに反応溶液として、50mM 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°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)、デキストロメトルファン(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。

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<sub>50</sub>を算出した。

(結果)

化合物No. 44 : 5種 > 20  $\mu\text{M}$

化合物No. 473 : 5種 > 20  $\mu$ M

[0270] 試験例5 FAT試験

凍結保存しているネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株) 20  $\mu$ Lを10 mL液体栄養培地 (2.5% Oxoid nutrient broth No. 2) に接種し37°Cにて10 時間、振盪前培養する。TA98株は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、 $(NH_4)_2SO_4$  : 1g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物 : 0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$  : 0.1g/L) に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地 (ビオチン : 8  $\mu$ g/mL、ヒスチジン : 0.2  $\mu$ g/mL、グルコース : 8 mg/mLを含む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  $\mu$ g/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25  $\mu$ g/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド DMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40  $\mu$ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20  $\mu$ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12  $\mu$ L と試験菌液588  $\mu$ L (代謝活性化条件では試験菌液498  $\mu$ LとS9 mix 90  $\mu$ L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  $\mu$ Lを、Indicator培地 (ビオチン : 8  $\mu$ g/mL、ヒスチジン : 0.2  $\mu$ g/mL、グルコース : 8 mg/mL、プロモクレゾールパープル : 37.5  $\mu$ g/mLを含むMicroF緩衝液) 2300  $\mu$ Lに混和し50  $\mu$ Lずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37°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(+)として評価する。

[0271] 試験例6 溶解性試験

化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10mM化合物溶

液を調製し、化合物溶液6  $\mu$ LをpH 6.8 人工腸液 (0.2 mol/L リン酸二水素カリウム試液 250 mL に 0.2 mol/L NaOH 試液 118 mL、水を加えて 1000 mL とした) 594  $\mu$ Lに添加した。25°Cで16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水= 1/1にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いてろ液中濃度を測定した。

(結果)

化合物No. 473 : > 50  $\mu$ M

化合物No. 478 : > 50  $\mu$ M

[0272] 試験例7 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。

ヒト肝ミクロソーム0.5mg タンパク質/mLを含む0.2 mLの緩衝液 (50mmol/L tris-HCl pH7.4、150mmol/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  $\mu$ Lに反応液50  $\mu$ Lを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心した。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) 化合物濃度2  $\mu$ Mでの残存率を示す。

化合物No. 35 : 99.5%

[0273] 試験例8 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<sup>+</sup>電流 ( $I_{Kr}$ ) への作用を検討した。

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、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ : 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-ピペラジニエタンスルホン酸): 10 mmol/L、pH = 7.4) を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。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) 化合物濃度 5  $\mu\text{M}$ での阻害率を示す。

化合物 No. 40 : 4.1%

#### [0274] 試験例 9 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とする)、JP-2液 (pH6.8のリン酸塩緩衝液500mLに水500mLを加える)、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とする) を200  $\mu\text{L}$ ずつ添加する。試験液添加後に溶解した場合には、適宜原末を追加する。密閉し37°Cで1時間振とうする。濾過し、各濾液100  $\mu\text{L}$ にメタノール100  $\mu\text{L}$ 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。

#### [0275] 試験例 10 BA試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

- (1) 使用動物 : SDラットを使用する。
- (2) 飼育条件 : 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。

#### [0276] 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式（I）で表わされる化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	HPG-L	16mg
		1000mg

式（I）で表わ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HPG-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）で篩過し顆粒剤を得る。

#### [0277] 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。

成分	式（I）で表わされる化合物	15mg
	乳糖	90mg

コーンスターチ	42mg
HPC-L	3mg
	150mg

式（I）で表わされる化合物、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。

#### [0278] 製剤例 3

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式（I）で表わされる化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	CMC-Na	15mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
		150mg

式（I）で表わされる化合物、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。

#### [0279] 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。

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

#### [0280] 製剤例 5

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式（I I）で表わされる化合物	10mg
	乳糖	700mg

コーンスターチ	274mg
HPC-L	16mg
	1000mg

式 ( I I ) で表わ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。

#### [0281] 製剤例 6

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。

成分	式 ( I I ) で表わされる化合物	15mg
	乳糖	90mg
	コーンスターチ	42mg
	HPC-L	3mg
		150mg

式 ( I I ) で表わされる化合物、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。

#### [0282] 製剤例 7

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 ( I I ) で表わされる化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	CMC-Na	15mg
	ステアリン酸マグネシウム	5mg
		150mg

式 ( I I ) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カル

ポ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。

[0283] 製剤例 8

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とする。

成分	式 ( I 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

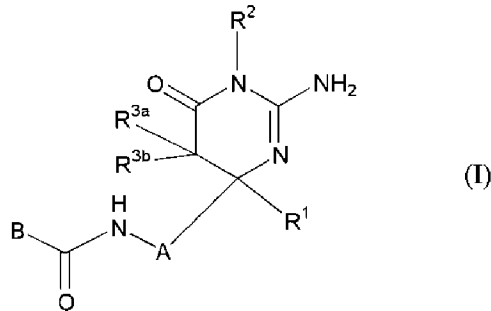
**産業上の利用可能性**

[0284] 本発明に係る化合物は、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、Aは置換基を有していてもよい炭素環ジイルまたは置換基を有していてもよい複素環ジイルであり、

Bは置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

R<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニルまたは置換基を有していてもよい低級アルキニルであり、

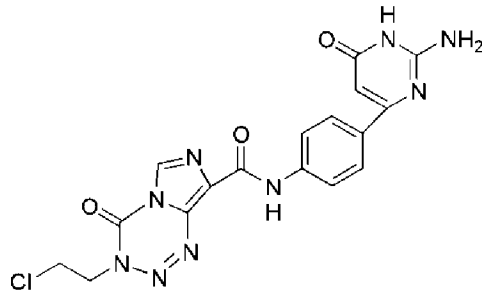
R<sup>2</sup>は水素、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよいアシルまたは置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルであり、

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、カルボキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイ

ル、置換基を有していてもよい炭素環式基もしくは置換基を有していてもよい複素環式基であるか、または $R^{3a}$ もしくは $R^{3b}$ が、 $R^1$ と一緒になって結合を形成する。

ただし、以下の化合物を除く

[化2]



。)

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]

Aが置換基を有していてもよいベンゼンジイル、置換基を有していてもよいピリジンジイル、置換基を有していてもよいピラジンジイルまたは置換基を有していてもよいベンゾフランジイルである、請求項1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3]

Bが置換基を有していてもよい複素環式基である、請求項1または2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4]

Bにおける複素環式基の置換基が、置換基を有している低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシである、請求項3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]

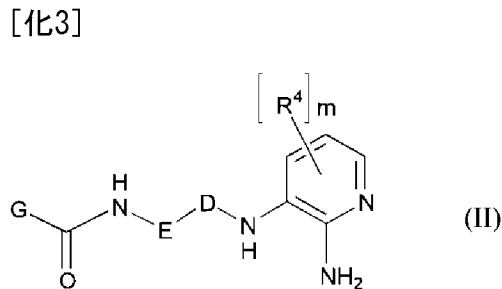
$R^{3a}$ および $R^{3b}$ がともに水素である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項6]  $R^1$ および $R^{3a}$ が一緒になって結合を形成し、 $R^{3b}$ が水素である、請求項1～4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。

[請求項7]  $R^1$ が炭素数1～3のアルキルである、請求項1～5のいずれかに記載の化合物、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]  $R^2$ が置換基を有していてもよい低級アルキルである、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] 式(I I) :



(式中、Eは置換基を有していてもよい炭素環ジイルまたは置換基を有していてもよい複素環ジイルであり、

Gは置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

Dは低級アルキレン、低級アルケニレンまたは低級アルキニレンであり、

$R^4$ は各々独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよいアシル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいヘテロアリアルキル、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ、置換基を有していてもよいヘテロアリアルキルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルチオ、カルボキシ、置換

基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアミノ、置換基を有していてもよいカルバモイル、置換基を有していてもよい炭素環式基または置換基を有していてもよい複素環式基であり、

mが0～3の整数である。)

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。

[請求項10] Eが置換基を有していてもよいベンゼンジイル、置換基を有していてもよいピリジンジイル、置換基を有していてもよいピラジンジイルまたは置換基を有していてもよいベンゾフランジイルである、請求項9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11] Gが置換基を有していてもよい複素環式基である、請求項9または10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12] Gにおける複素環式基の置換基が、置換基を有している低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシまたは置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシである、請求項11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13] Dが低級アルキレンである、請求項9～12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14] R<sup>4</sup>が各々独立して水素、ハロゲン、または低級アルキルである、請求項9～13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15] 請求項1～14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16] BACE1阻害活性を有する請求項15に記載の医薬組成物。

- [請求項17] 請求項1～14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に起因する疾患の治療方法。
- [請求項18] BACE1に起因する疾患の治療のための医薬を製造するための、請求項1～14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。
- [請求項19] BACE1に起因する疾患の治療に使用するための、請求項1～14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/JP2009/068200

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D401/12(2006.01) i, A61K31/497(2006.01) i, A61K31/506(2006.01) i, A61P25/28(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i, C07D403/12(2006.01) i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/12, A61K31/497, A61K31/506, A61P25/28, A61P43/00, C07D403/12  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 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/049532 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 03 May 2007 (03.05.2007), & EP 1942105 A1 & US 2009/082560 A1 & JP 2007-542552 A	1-8, 15, 16, 18, 19
A	JP 2008-523059 A (SCHERING CORP.), 03 July 2008 (03.07.2008), & WO 2006/065277 A2 & US 2007/072852 A1 & EP 1838304 A2	1-8, 15, 16, 18, 19
A	JP 2007-513973 A (SCHERING CORP.), 31 May 2007 (31.05.2007), & WO 2005/058311 A1 & US 2006/111370 A1 & EP 1699455 A1	1-8, 15, 16, 18, 19
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 24 December, 2009 (24.12.09)		Date of mailing of the international search report 12 January, 2010 (12.01.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer  Telephone No.
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068200

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 2008/011560 A2 (KAHRAMAN M) , 24 January 2008 (24.01.2008) , & US 2008/021026 A1 & WO 2008/011557 A2 & EP 2044061 A2	1-8,15,16, 18,19
A	WO 2006/138304 A2 (TAIGEN BIOTECHNOLOGY) , 28 December 2006 (28.12.2006) , & US 2006/293324 A1 & JP 2008-546698 A	1-8,15,16, 18,19
A	CLARK, A. S., Antitumor imidazotetrazines. 32. Synthesis of novel imidazotetrazinones and related bicyclic heterocycles to probe the mode of action of the antitumor drug temozolomide, J Med Chem, 1995, Vol.38, No.9, p.1493-1504	1-8,15,16, 18,19
P,A	WO 2008/133274 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) , 06 November 2008 (06.11.2008) , (Family: none)	1-8,15,16, 18,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068200

**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.: 17  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box 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:  
See extra sheet.

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.:  
1-8, and parts of 15, 16, 18 and 19 which relate to formula (I).

**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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068200

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The inventions of claims 1-8 relate to a 2-aminopyridin-4-one derivative represented by formula (I).

The inventions of claims 9-14 relate to a 2-aminopyridine derivative represented by formula (II).

The inventions of claims 15, 16, 18 and 19 relate to use of a compound represented by formula (I) or (II) for medical purposes.

It is considered that the compounds of the formulae (I) and (II) which are described in the Markush form share a common partial structure "(ring)-C(O)-NH-(ring)". However, compounds having the structure and also having a BACE1-inhibiting activity are known, as disclosed in documents (WO 2007/049532 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 03 May 2007 (03.05.2007), JP2008-523059A (SCHERINGCORP.) 03 July 2008 (03.07.2008), JP 2007-513973 A (SCHERING CORP.) 31 May 2007 (31.05.2007)) and others. Therefore, the partial structure cannot be regarded as an important chemical structural factor.

Further, there is no other common matter that is common to all of the claims and can be regarded as a special technical feature. Therefore, the present application includes at least two groups of inventions which are grouped as follows: the inventions of claims 1-8 and parts of the inventions of claims 15, 16, 18 and 19 which relate to formula (I); and the inventions of claims 9-14 and parts of the inventions of claims 15, 16, 18 and 19 which relate to formula (II).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D401/12(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D403/12(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 (IPC)) Int.Cl. C07D401/12, A61K31/497, A61K31/506, A61P25/28, A61P43/00, C07D403/12		
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 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2009年 日本国実用新案登録公報 1996-2009年 日本国登録実用新案公報 1994-2009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 2007/049532 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2007.05.03, & EP 1942105 A1 & US 2009/082560 A1 & JP 2007-542552 A	1-8, 15, 16, 18, 19
A	JP 2008-523059 A (SCHERING CORP) 2008.07.03, & WO 2006/065277 A2 & US 2007/072852 A1 & EP 1838304 A2	1-8, 15, 16, 18, 19
A	JP 2007-513973 A (SCHERING CORP) 2007.05.31, & WO 2005/058311 A1 & US 2006/111370 A1 & EP 1699455 A1	1-8, 15, 16, 18, 19
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 24.12.2009	国際調査報告の発送日 12.01.2010	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 9837

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 2008/011560 A2 (KAHRAMAN M) 2008.01.24, & US 2008/021026 A1 & WO 2008/011557 A2 & EP 2044061 A2	1-8, 15, 16, 18, 19
A	WO 2006/138304 A2 (TAIGEN BIOTECHNOLOGY) 2006.12.28, & US 2006/293324 A1 & JP 2008-546698 A	1-8, 15, 16, 18, 19
A	CLARK, A. S., Antitumor imidazotetrazines. 32. Synthesis of novel imidazotetrazinones and related bicyclic heterocycles to probe the mode of action of the antitumor drug temozolomide, J Med Chem, 1995, Vol.38, No.9, p.1493-1504	1-8, 15, 16, 18, 19
PA	WO 2008/133274 A1 (SHIONOGI & CO LTD) 2008.11.06, (ファミリーなし)	1-8, 15, 16, 18, 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 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 17 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1は [治療による人体の処置方法に関するもの] であって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2.  請求項 \_\_\_\_\_ 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きの国際調査機関は認めた。  
特別ページ参照。

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。

請求項1-8と請求項15, 16, 18, 19の式(I)に関する部分

## 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。

請求項1-8に係る発明は、式(I)で表される2-アミノピリミジン-4-オン誘導体に関するものである。

請求項9-14に係る発明は、式(II)で表される2-アミノピリジン誘導体に関するものである。

請求項15, 16, 18, 19に係る発明は、式(I)又は式(II)で表される化合物の医薬用途に関するものである。

式(I)と式(II)について、それぞれマーカッシュ形式で記載された化合物群は、環-C(O)-NH-環という共通の部分構造を有するものと認められるものの、かかる構造を有し、かつ、BACE1阻害作用を有する化合物は文献(WO 2007/049532 A1 (SHIONOGI & CO LTD)2007.05.03、JP 2008-523059 A (SCHERING CORP) 2008.07.03、JP 2007-513973 A (SCHERING CORP)2007.05.31)等に記載されているように公知のものであるから、その部分構造が重要な化学構造要素であるとする事はできない。

そして、請求項全てに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項は存在しないので、本出願に含まれる発明の数は、請求項1-8に係る発明及び請求項15, 16, 18, 19に係る発明の式(I)に関する部分と、請求項9-14に係る発明及び請求項15, 16, 18, 19に係る発明の式(II)に関する部分の、少なくとも2である。