

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009年2月19日 (19.02.2009)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2009/022633 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 279/22 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/341 (2006.01) C07D 295/12 (2006.01)  
A61K 31/352 (2006.01) C07D 307/52 (2006.01)  
A61K 31/495 (2006.01) C07D 311/04 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2008/064257

(22) 国際出願日:

2008年8月7日 (07.08.2008)

(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2007-208796 2007年8月10日 (10.08.2007) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 木野山 功 (KINOYAMA, Isao) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 宮本 聡 (MIYAMOTO, Satoshi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 宮▲崎▼ 壮宏 (MIYAZAKI, Takehiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小金丸 陽平 (KOGANEMARU, Yohei) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 川本 諭一郎 (KAWAMOTO, Yuichiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 白石 宜之 (SHIRAIISHI, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬

株式会社内 Tokyo (JP). 星井 博昭 (HOSHII, Hiroaki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 黒田 昭雄 (KURODA, Akio) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 山▲崎▼ 真也子 (YAMAZAKI, Mayako) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 安田 実 (YASUDA, Minoru) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 水野 裕章 (MIZUNO, Hiroaki) [JP/JP]; 〒5470022 大阪府大阪市平野区瓜破東五丁目3番34号 Osaka (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (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, 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, 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 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(54) Title: BICYCLIC ACYLGUANIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 二環式アシルグアニジン誘導体

(57) Abstract: Disclosed is a novel and excellent therapeutic or prophylactic agent for dementia, schizophrenia or the like, which relies on its serotonin 5-HT<sub>5A</sub> receptor modulation activity. Disclosed is a bicyclic acylguanidine derivative characterized by having such a structure that guanidine is bound to one ring in a bicyclic structure (e.g., chromene, dihydronaphthalene) via a carbonyl group and a cyclic group is bound to the other ring in the bicyclic structure. It is confirmed that the derivative has a potent 5-HT<sub>5A</sub> receptor modulation activity and an excellent pharmacological activity relying on the 5-HT<sub>5A</sub> receptor modulation activity. The derivative is useful as a good therapeutic or prophylactic agent for dementia, schizophrenia, bipolar disorder or attention deficit hyperactivity disorder.

(57) 要約: 本発明の課題は、セロトニン5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用に基づく、認知症、統合失調症等の、新規かつ優れた治療または予防薬を提供することにある。クロメンやジヒドロナフタレン等の二環構造の一方の環にグアニジンがカルボニル基を介して結合し、かつ、他方の環に環基が結合した構造に特徴を有する二環式アシルグアニジン誘導体が、強力な5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用と、これに基づく優れた薬理作用を有することが確認された。本発明は、認知症、統合失調症、双極性障害、注意欠陥多動性障害の良好な治療または予防薬として有用である。

WO 2009/022633 A1

## 明 細 書

## 二環式アシルグアニジン誘導体

## 技術分野

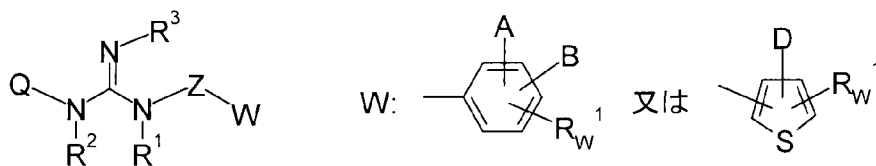
[0001] 本発明は、医薬、殊に5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用を有し、認知症、統合失調症等の治療または予防剤として有用な置換グアニジン誘導体に関する。

## 背景技術

[0002] 近年、セロトニン受容体サブタイプの一つである5-HT<sub>5A</sub>受容体が、認知症及び統合失調症に重要な役割を果たしていることが示唆されている。例えば、5-HT<sub>5A</sub>受容体のノックアウトマウスで新規の探索行動が増加することが、また、LSDによる過活動が5-HT<sub>5A</sub>受容体ノックアウトマウスでは抑制されることが報告されている(Neuron, 22, 581-591, 1999)。遺伝子発現解析の結果から、5-HT<sub>5A</sub>受容体は、ヒト、げっ歯類の脳で高発現し、脳内では記憶と関わっている海馬のCA1, CA3の錐体細胞で、また、統合失調症とかかわりが深い前頭葉(大脳皮質)で発現が多いことが報告されている(Molecular Brain Reserch, 56, 1-8, 1998)。さらに、5-HT<sub>5A</sub>受容体の遺伝子多型が統合失調症と関係があることが報告されている(Neuroreport 11, 2017-2020, 2000; Mol. Psychiatr. 6, 217-219, 2001; J. Psychiatr. Res. 38, 371-376, 2004)。このように、5-HT<sub>5A</sub>受容体の機能を調節すれば認知症及び統合失調症の改善につながることを示唆されており、そのような機能を有する化合物が望まれている。

[0003] これまでに、5-HT<sub>5A</sub>受容体に高い親和性を有する化合物がいくつか報告されている。例えば、下記一般式で示されるグアニジン誘導体が、5-HT<sub>5A</sub>受容体に結合し、神経変性疾患または神経精神疾患等、多種の中枢性疾患の治療に用いられることが記載されている(特許文献1)。

## [化1]



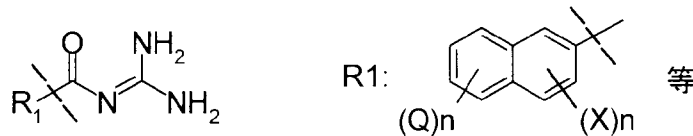
(AはNO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>等を、Bは水素原子等を、R<sub>w</sub><sup>1</sup>は水素原子等を、DはAに示される基を、

Qは2置換の5員ヘテロアリアルを、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は水素原子等を、Zは $-(CR^1R^2)_z-(V_{z b})-(CR^3R^4)_z-$ を、ここにa及びcは0-4を、bは0または1を、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は水素原子等を、VはCO等を、各々示す。詳細は当該公報を参照。)

[0004] 現在までに報告されている5-HT<sub>5A</sub>受容体調節剤として二環式アシルグアニジン構造を有するものはない。一方、異なる用途に用いられる二環式アシルグアニジン構造を有する化合物がいくつか知られている。

例えば、下記一般式で示される誘導体が、抗ウイルス活性を有し、HIVやHCV等の感染症治療に有用であることが報告されている(特許文献2)。

[化2]

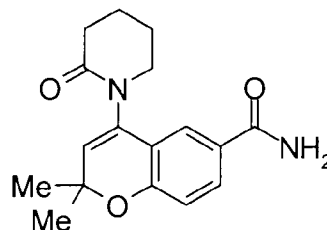


( $R^1$ はフェニル、置換されたフェニル、ナフチル、置換されたナフチル、または上記の構造等を、nは1、2、3または4を、Qは独立に、水素、シクロアルキル、チエニル、フリル、ピラゾリル、ピリジル、置換されたピリジル、フェニル、置換されたフェニル等を、Xは水素又はアルコキシを表わす。詳細は当該公報を参照。)

当該公報には、上記誘導体の5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用、認知症、統合失調症に関する記載は無い。

[0005] 4位に環構造を有するベンゾピラン誘導体が報告されている。例えば、下記式で示される化合物及びその誘導体がKチャネル開口薬として知られている(非特許文献1)。

[化3]



その他、 $Na^+/H^+$ 交換機構阻害作用を有し、心筋梗塞や狭心症等の治療に有用な

ベンズオキサジン誘導体が報告されている(特許文献3)。

前記非特許文献1及び特許文献3のいずれにも、5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用、認知症、統合失調症に関する記載は無い。

[0006] 特許文献1:国際公開第05/082871号パンフレット

特許文献2:国際公開第06/135978号パンフレット

特許文献3:特開平9-77753号公報

非特許文献1:ロルフ・バーグマン(Rolf Bergmann)等、「ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry)」、1990年、第33巻、p.492-504

発明の開示

発明が解決しようとする課題

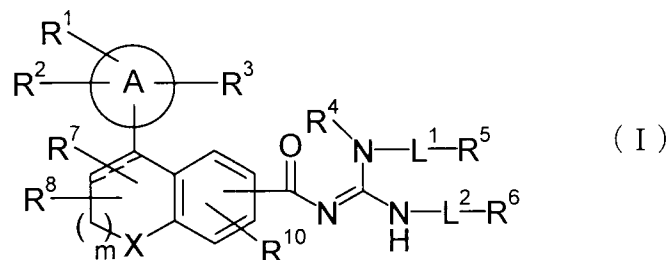
[0007] 本発明の課題は、5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用に基づく、認知症、統合失調症等の新規かつ優れた治療または予防剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、クロメンやジヒドロナフタレン等の二環構造の一方の環にグアニジンがカルボニル基を介して結合し、かつ、他方の環に環基が結合した構造に特徴を有する二環式アシルグアニジン誘導体が、強力な5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用と、これに基づく優れた薬理作用を有することを見出し、認知症、統合失調症等の良好な治療または予防薬となりうることを知見して本発明を完成した。

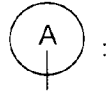
即ち、本発明は下記一般式(I)で示される二環式アシルグアニジン誘導体またはその塩に関する。

[0009] [化4]



(式中の記号は以下の意味を示す、

[化5]



フェニル、シクロアルキル、単環または二環式ヘテロアリール、単環式含酸素飽和ヘテロ環基または単環式含窒素飽和ヘテロ環基、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ :同一または互いに異なって、H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}$ -ハロゲン低級アルキル、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2$ -低級アルキル、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、低級アルキレン- $\text{OR}^a$ 、低級アルキレン- $\text{NR}^b\text{R}^c$ 、低級アルキレン-CN、フェニル、 $-\text{O}$ -フェニル、または、 $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってオキソ或いは $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、

$n$ :1、2または3、

$R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ :同一または互いに異なって、Hまたは低級アルキル、

$R^7$ 及び $R^8$ :同一または互いに異なって、H、低級アルキル、ハロゲン、低級アルキレン- $\text{OR}^a$ 、または、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になってオキソ、ここに、 $R^7$ と $R^8$ は一緒になって $\text{C}_{2-5}$ アルキレン鎖を形成し、それらが結合する炭素原子とともに $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル環を形成してもよい、

点線:結合または不存在であって、実線と一緒にあって当該部位の環結合が一重結合または二重結合であることを示す、

$X$ :O、Sまたは $\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、

$R^{9a}$ 及び $R^{9b}$ :同一または互いに異なって、Hまたは低級アルキル、

$m$ :0、1または2、

$R^4$ :Hまたは低級アルキル、

$L^1$ 及び $L^2$ :同一または互いに異なって、結合または低級アルキレン、

$R^5$ 及び $R^6$ :同一または互いに異なって、H、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、フェニルまたはシクロアルキル、当該 $R^5$ は、 $R^4$ 及び $L^1$ 並びにそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、単環式含窒素ヘテロ環基を形成してもよい、ここに、フェニル、シクロアルキル及び単環式含窒素ヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲンまたは $-\text{OR}^a$ で置換されていてもよい、

及び、

$R^{10}$ :H、ハロゲンまたは $-OR^a$ 。)

[0010] また、本発明は、前記一般式(I)で示される二環式アシルグアニジン誘導体またはその塩と、製薬的に許容される担体とからなる医薬組成物に関する。好ましくは、5-HT<sub>5A</sub>受容体調節剤である前記医薬組成物であり、より好ましくは、認知症、統合失調症、双極性障害、注意欠陥多動性障害である前記医薬組成物であり、さらに好ましくは、認知症または統合失調症の予防または治療剤である前記医薬組成物である。

また、別の態様としては、5-HT<sub>5A</sub>受容体調節剤、好ましくは、認知症、統合失調症、双極性障害、注意欠陥多動性障害の予防または治療剤、さらに好ましくは、認知症または統合失調症の予防または治療剤製造のための前記一般式(I)で示される二環式アシルグアニジン誘導体またはその塩の使用であり、前記一般式(I)で示される二環式アシルグアニジンまたはその塩の治療有効量を哺乳動物に投与することからなる、認知症、統合失調症、双極性障害、注意欠陥多動性障害の予防または治療法、好ましくは、認知症または統合失調症の予防または治療法である。

### 発明の効果

[0011] 本発明化合物は、強力な5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用と、これに基づく良好な薬理作用を有するという利点がある。本発明の医薬組成物は、5-HT<sub>5A</sub>受容体の関与する疾患の治療または予防、特に、認知症、統合失調症、双極性障害、注意欠陥多動性障害の治療または予防に有用である。

### 発明を実施するための最良の形態

[0012] 以下、本発明について詳述する。

本明細書中、「5-HT<sub>5A</sub>受容体調節剤」とは、内在性リガンドに拮抗することにより5-HT<sub>5A</sub>受容体活性化を抑制する化合物(5-HT<sub>5A</sub>拮抗剤)、並びに5-HT<sub>5A</sub>受容体の活性化により作用を発現する化合物(5-HT<sub>5A</sub>作動剤)の総称である。「5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用」として好ましくは、5-HT<sub>5A</sub>拮抗剤である。

「低級アルキル」として好ましくは直鎖または分枝状の、炭素数が1から6(以後、C<sub>1-6</sub>と略す)のアルキル、具体的には、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、n-ヘキシル基等である。より

好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキルであり、さらに好ましくはメチル、エチル、n-プロピル及びイソプロピルである。

「低級アルキレン」として好ましくは直鎖または分枝状の、C<sub>1-6</sub>アルキレン、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン基等である。より好ましくはC<sub>1-4</sub>アルキレンであり、さらに好ましくはメチレン、エチレン、トリメチレン及びプロピレン基である。

[0013] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

「ハロゲン低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された、C<sub>1-6</sub>アルキルである。好ましくは1~5個のハロゲンで置換されたC<sub>1-6</sub>アルキルであり、より好ましくはジフルオロメチル及びトリフルオロメチル基である。

「シクロアルキル」とは、C<sub>3-10</sub>の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。具体的には、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、アダマンチル基等である。好ましくはC<sub>3-8</sub>シクロアルキルであり、より好ましくはC<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり、さらに好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基である。

[0014] 「ヘテロ環」基とは、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1~4個含有する3~15員の、好ましくは5~10員の、単環乃至3環式ヘテロ環基であり、飽和環、芳香環、およびその部分的に水素化された環基を包含する。環原子である硫黄または窒素が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。具体的には、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリジニル、オキシラニル、オキセタニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキソラニル、ジオキサニル、テトラヒドロチオピラニル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジル

、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフリル、クロマニル、クロモニル、1,4-ジチアスピロ[4.5]デカニル基等である。より好ましくは、5～10員の単環または2環式ヘテロ環基であり、さらに好ましくは、5～6員の単環式ヘテロ環基である。

「単環式ヘテロアリアル」とは、前記のヘテロ環基のうち、5～6員単環の芳香族性を有する環基であり、好ましくは、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリルであり、より好ましくは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、チエニル、フリル、チアゾリル、ピラゾリル、さらに好ましくは、ピリジル、チアゾリルである。

「二環式ヘテロアリアル」とは、前記の「単環式ヘテロアリアル」環同士が縮合して形成される環基、または「単環式ヘテロアリアル」環とベンゼン環が縮合して形成される環基であり、好ましくは、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリルであり、より好ましくはこのうち窒素原子を含む環基、更に好ましくはキノリル及びイソキノリルである。

[0015] 「単環式含窒素ヘテロ環基」とは、前記のヘテロ環基のうち、1つの窒素原子を含み、更に窒素、酸素及び硫黄からなるヘテロ原子を1つ含んでもよい5～8員の単環である基を示し、飽和若しくは一部不飽和の環基である「単環式含窒素飽和ヘテロ環基」と、芳香環基である「単環式含窒素ヘテロアリアル」の総称である。単環式含窒素飽和ヘテロ環基として、好ましくは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゾカニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリジニル基であり、より好ましくはピペラジニル、モルホリニルである。単環式含窒素ヘテロアリアルとして好ましくは、ピリジル、チアゾリル、ピラゾリル、より好



ましくはピラゾリルである。

「単環式含酸素飽和ヘテロ環基」としては、前記のヘテロ環基のうち、1つの酸素原子を含み、更に窒素、酸素及び硫黄からなるヘテロ原子を1つ含んでいてもよい3～7員飽和の単環である基を示す。好ましくは、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル及び1,4-ジオキサニル基であり、特に好ましくはテトラヒドロピラニル基である。

[0016] Aの環基として好ましくは、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、チエニル、フリル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾピリジル、キノリル、であり、より好ましくは、フェニル、ピリジル、チアゾリル、テトラヒドロピラニルであり、より好ましくはフェニル、ピリジルであり、特に好ましくはフェニルである。

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ に示される基として好ましくは、H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、低級アルキレン $-\text{OR}^a$ 、低級アルキレン $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、フェニル、 $-\text{O}$ -フェニル、オキソ、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ であり、より好ましくは、H、低級アルキル、 $-\text{CN}$ 、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ である。

$R^4$ 及び $R^5$ に示される基として好ましくは、H、メチル、より好ましくはHである。

$R^6$ に示される基として好ましくは、H、メチル、メキシ、より好ましくはHである。

$R^7$ 及び $R^8$ に示される基として好ましくは、H、低級アルキル、フッ素である。

$R^{9a}$ 及び $R^{9b}$ に示される基として好ましくは、H、低級アルキルである。

$L^1$ 及び $L^2$ として好ましくは、結合またはエチレン、より好ましくは結合である。

$R^{10}$ に示される基として好ましくは、H、F、 $-\text{OR}^a$ である。

[0017] 一般式(I)に示される本発明化合物(以下、化合物(I)と略す)における好ましい態様としては、以下の化合物またはその塩である。

(1)  $R^4$ 及び $R^5$ がHであり、 $R^6$ が、H、メチルまたはメキシであり、 $L^1$ 及び $L^2$ が結合である式(I)の化合物。

(2)  $R^6$ が、Hである(1)の化合物。

(3) Aがフェニルまたはピリジルである(2)の化合物。

(4) Xが $\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}$ である(3)の化合物。

(5) XがOである(3)の化合物。

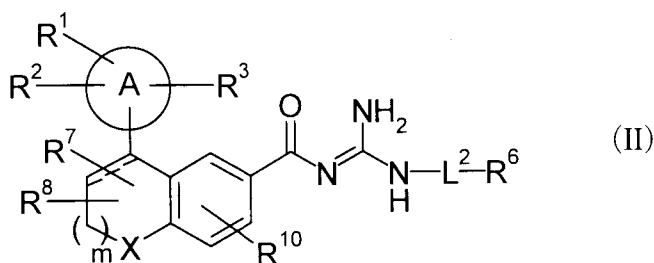
(6) XがSである(3)の化合物。

(7) mが1である(4)～(6)の化合物。

(8) 点線が結合であって、実線と一緒に当該部位の環結合が二重結合を表すものである(7)の化合物。

(9) 下記一般式(II)に示される化合物。

[化6]



(式中の記号は式(I)と同様。)

上記式(II)中の記号として好ましい範囲は前記のとおりである。

(10)  $R^6$ が、H、メチルまたはメキシである(9)の化合物。

(11)  $R^6$ が、Hである(10)の化合物。

(12) Aがフェニルまたはピリジルである(11)の化合物。

(13) XがOまたは $CR^{9a}R^{9b}$ である前記(12)の化合物。

(14) N-(ジアミノメチレン)-4-(4-フルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2-メチルフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、4-(2-クロロフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メキシフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2-メキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジ

アミノメチレン)-8-(3-メチルフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(2-シアノフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-7-フルオロ-8-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(4-シアノフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-7-メチル-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2,6-ジフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-((1E)-アミノ[(2-メトキシエチル)アミノ]メチレン)-8-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(3,5-ジフルオロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-3-(2-メトキシフェニル)-1-ベンゾチオフェン5-カルボキサミド、及び、N-(ジアミノメチレン)-3-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン5-カルボキサミドからなる群より選択される化合物。

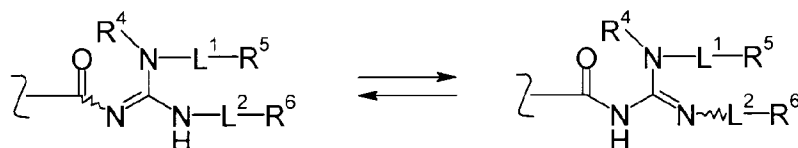
化合物(I)における好ましい別の態様としては、以下の化合物またはその塩である。

(15)  $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ が、同一または互いに異なって、H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2$ -低級アルキル、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、低級アルキレン- $\text{OR}^a$ 、低級アルキレン- $\text{NR}^b\text{R}^c$ 、低級アルキレン-CN、フェニルまたは-O-フェニルであり、 $R^7$ 及び $R^8$ が、同一または互いに異なって、H、低級アルキルまたはハロゲン、であり、 $R^{10}$ が、Hまたはハロゲン、である化合物。

上記の(15)中、好ましい態様としては、前記(1)～(13)と同様に規定される化合物である。

[0018] また、化合物(I)には、置換基の種類によっては他の互変異性体や幾何異性体、または光学異性体が存在する場合もある。本明細書中、それら異性体の一形態のみで記載することがあるが、本発明にはこれらの異性体も包含し、異性体の分離したもの、あるいは混合物も包含する。例えば、化合物(I)のアシルグアニジン部位においては、以下のスキームに示す二重結合の位置が異なる2つの異性体が存在しうる。さらに、各々の異性体において、二重結合の幾何配置に基づくE-異性体及びZ-異性体が存在しうる。本発明は、これらの全ての異性体を包含する。

[化7]



(式中の構造は、化合物(I)のアシルグアニジン部を部分的に表記したものである。波線で記載した結合はE/Zいずれの配置も取りうることを示す。)

更に、本発明には、化合物(I)の製薬学的に許容されるプロドラッグも含まれる。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でアミノ基、OH、CO<sub>2</sub>H等に変換できる基を有し、投与後、生体内で化合物(I)を生成する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0019] また、化合物(I)は、酸付加塩、または置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、またはグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチル

アミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

さらに、化合物(I)及びその塩には、各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質が包含される。また、化合物(I)及びその塩には、種々の放射性または非放射性同位体でラベルされた化合物も包含される。

[0020] (製造法)

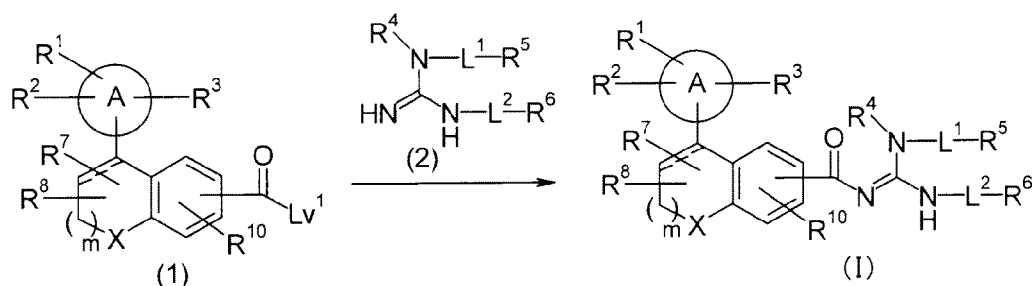
本発明化合物(I)は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えば、ウツツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Green's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物(I)を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、本発明化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

(第1製法)

[化8]



(Lv<sup>1</sup>は-OHまたは脱離基を示す。)

本発明化合物(I)は、カルボン酸またはその反応性誘導体(1)とグアニジン(2)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

反応はカルボン酸またはその反応性誘導体(1)とグアニジン(2)とを等量若しくはグアニジンを過剰量用いて行うことができる。ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン若しくはジメトキシエタン(DME)等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリドン(NMP)、酢酸エチル、アセトニトリルまたは水等の反応に不活性な溶媒中、あるいはそれらの混合物中で、冷却下～加熱下、好ましくは、-20℃～80℃で行うことができる。

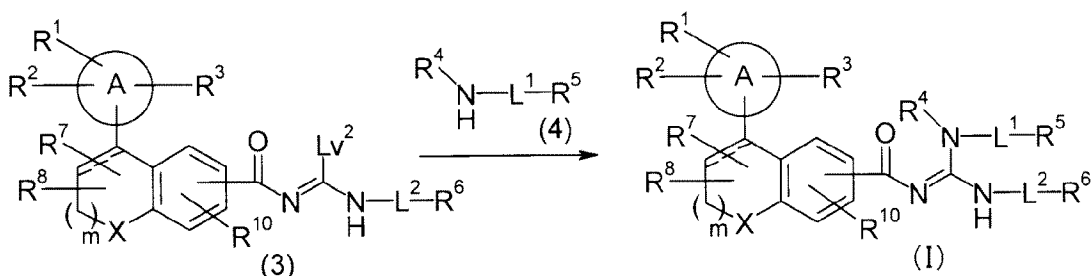
原料化合物(1)として、Lv<sup>1</sup>がOHである遊離カルボン酸を用いる場合には、縮合剤の存在下で反応を行うことが好ましい。この場合の縮合剤としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HBTU)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、オキシ塩化リン等が挙げられる。場合によっては、更に添加剤(例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HO Bt)等)を用いることが好ましい。通常、縮合剤はカルボン酸に対して等量若しくは過剰量用いる。

原料化合物(1)において、Lv<sup>1</sup>が脱離基であるカルボン酸の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物(酸クロリドまたは酸ブロミド等)、酸無水物(クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、またはイソ吉草酸等との混合酸無水物あるいは対称酸無水物)

、活性エステル(ニトロ基もしくはフッ素原子等の電子吸引基で置換していてもよいフェノール、HOBt、HONSu等を用いて調製できるエステル)、低級アルキルエステル等が挙げられ、いずれもカルボン酸より当業者に自明な反応を用いて製造することができる。反応性誘導体の種類によっては、塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、N-メチルモルホリン、ピリジン若しくは4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等の有機塩基類、または炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等)の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。尚、反応性誘導体として低級アルキルエステルを用いる場合には、反応を室温下～加熱還流下で行うことが好ましい。

[0021] (第2製法)

[化9]



(Lv<sup>2</sup>は、低級アルキルで置換されていてもよいピラゾール-1-イル、-S-低級アルキル、-O-フェニル、-Brまたは-Cl等の脱離基を示す。)

本発明化合物(I)は、脱離基を有するアミジン化合物(3)とアミン化合物(4)とを反応させることにより製造することができる。

この反応では、化合物(3)と化合物(4)とを等量若しくは一方を過剰量用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、または無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0°Cから80°Cにおいて、通常0.1時間～5日間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、NMP、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場

合がある。

[0022] (第3製法 その他の製法)

種々の官能基、例えばアミノ基、カルボキシ基、アミド基、ヒドロキシ基、アルキルアミノ基等を有する本発明化合物は、対応するニトロ基、エステル基、カルボキシ基、アミノ基等を有する本発明化合物を原料として、当業者にとって自明である方法、またはこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。例えば、以下の反応により製造できる。

3-a:還元

ニトロ基を有する化合物を還元することにより、アミノ基を有する化合物を製造することができる。例えば、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等を触媒とした水素添加反応を用いて反応を行うことができる。

3-b:加水分解

エステル基を有する化合物を加水分解することにより、カルボキシ基を有する化合物を製造することができる。例えば、前記の「Green's Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の脱保護反応に準じて行うことができる。

3-c:アルキル化

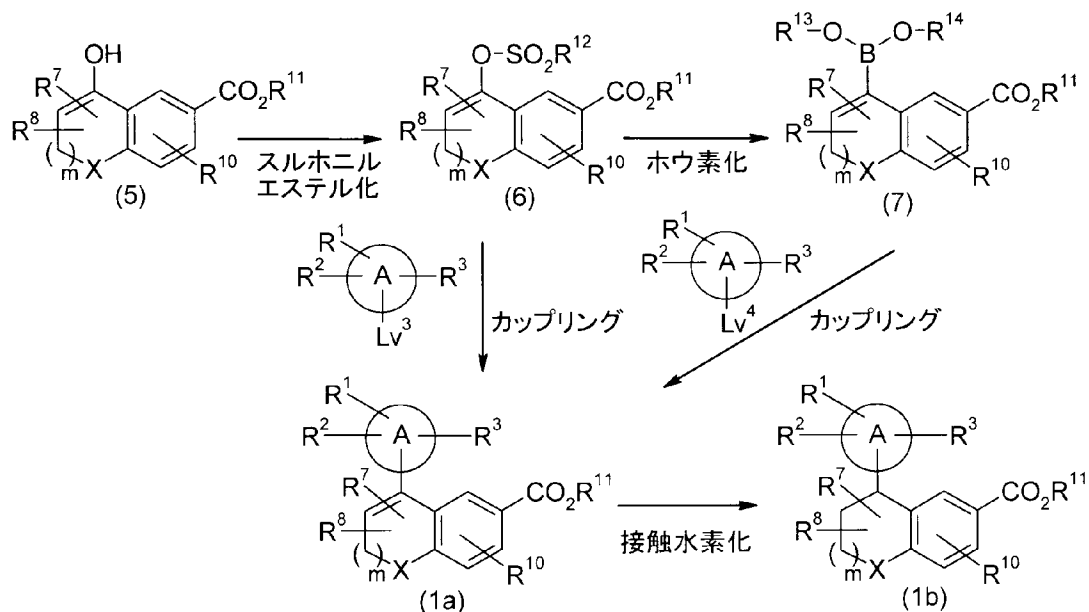
アミノ基を有する化合物をアルキル化することにより、アルキルアミノ基を有する化合物を製造することができる。アルキル化反応としては、種々のアルキル化剤(例えば、アルキルハライドやアルキルスルホン酸エステル等)を用い常法により反応させることができる。また、アミノ基を有する化合物をカルボニル化合物と還元的アルキル化することにより、アルキルアミノ基を有する化合物を製造することができる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座(20巻)有機合成2」、第4版、丸善、1992年、p.300等に記載の方法が適用できる。

[0023] 上記製造法における原料化合物(1)~(4)は、公知の方法あるいはそれらの変法を用いて製造することができる。例えば、原料化合物(1)は、下記(原料化合物の製造法)に示す反応経路)により直接、またはこれにより製造される化合物(1a)または(1b)の $-CO_2R^{11}$ の保護基を除去することにより製造する事ができる。

(原料化合物の製造法)



[化10]



(式中、 $R^{11}$ は低級アルキルまたはベンジル等のカルボキシ基の保護基、あるいはHを、 $R^{12}$ はハロゲン低級アルキルを、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ は同一又は互いに異なって低級アルキル、又は、 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ が一体となって低級アルキレンを示す。 $Lv^3$ 及び $Lv^4$ は脱離基を示す。)

$Lv^3$ で示される脱離基としては $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR^{13})(OR^{14})$ などが、 $Lv^4$ で示される脱離基としてはハロゲン、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基などが挙げられる。

ここで、スルホニルエステル化、ホウ素化及びカップリング反応は、A. d. Meijere及びF. Diederich編、「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」、第1版、VCH Publishers Inc.、1997年に記載の方法により行うことができる。また、接触水素化はM. Hudlicky著、「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph :188)」、ACS、1996年に記載の方法により行うことができる。

[0024] 前記の原料化合物(1a)において、 $m$ が0であって、 $X$ がO及びSである化合物は、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2421-2423 (1999)記載の方法を参照して製造することができる。原料化合物(1a)において、 $m$ が1であって、 $X$ がOであってそれが縮合するベンゼン環とともにクロメン環を形成する化合物のうち、クロメン環の2位に低級アルキル基を有する化合物はTetrahedron Asymmetry 14, 1529-1534 (2003)記載の方法を参照して製造することができる。また、クロメン環の3位に低級アルキル基を有する化

化合物はTetrahedron 59, 9641-9648 (2003)記載の方法を参照して製造することができる。

[0025] このようにして製造された化合物(I)は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、当業者の技術常識である造塩により製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基または酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化やキラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

### 実施例

[0026] 以下、本発明化合物の製造法を実施例として記載する。また原料として用いた化合物の製法を製造例として記載する。なお、化合物(I)の製造法は、以下に示される具体的実施例の製法のみ限定されるものではなく、これらの製造法の組み合わせ、或いは公知の製法によっても製造しうる。

#### 製造例1

メチル 2,2-ジメチル-4-オキシクロマン-6-カルボキシラート(1.0g)のジクロロメタン(20mL)溶液中に、0°Cで2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(1.7g)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(2.4g)を加え、同温で10分間攪拌後、室温でさらに5時間攪拌した。反応混合物をヘキサンで希釈後、不溶物を濾別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、メチル 2,2-ジメチル-4-[[トリフルオロメチル]スルホニル]オキシ-2H-クロマン-6-カルボキシラート(1.47g)を得た。

#### 製造例2

メチル 2,2-ジメチル-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ-2H-クロメン-6-カルボキシラート(584mg)、2-メトキシフェニルホウ酸(291mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(46mg)、DIPEA(412mg)のNMP(3mL)混合溶液をマイクロウェーブで170°C10分間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製することにより、メチル 4-(2-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルボキシラート(467mg)を得た。

### 製造例3

メチル 4-(2-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルボキシラート(450 mg)、1M水酸化ナトリウム水溶液(3mL)、THF(3mL)およびメタノール(3mL)の混合物を60°Cで14時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、塩酸で中和した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣を水洗、濾取することにより、4-(2-メトキシフェニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルボン酸(370mg)を得た。

### [0027] 製造例4

メチル 2,2-ジメチル-4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ-2H-クロメン-6-カルボキシラート(3.0g)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.48g)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(311mg)、トリフェニルホスフィン(233mg)および酢酸カリウム(2.61g)の1,4-ジオキサン(60mL)混合溶液を100°Cで18時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、不溶物を濾別後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、メチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-クロメン-6-カルボキシラート(970mg)を得た。

### 製造例5

メチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-クロメン-6-カルボキシラート(400mg)、4-ブロモ-3-メチルベンズニトリル(372mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセンジクロロパラジウム(46mg)、フッ化セシウム(384mg)のDME(10mL)混合溶液をアルゴン雰囲気下、100°Cで3日間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下濃縮した。得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、メチル 4-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキシラート(253mg)を得た。

#### 製造例6

メチル 8-[[[トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(1.0g)および鉄(III)アセチルアセトナート(53mg)のTHF(60mL)、NMP(3mL)混合液中に-30°Cでクロロ(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)マグネシウム(1M THF溶液、4.46mL)を加え、同温で15分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=85/15)で精製することにより、メチル 8-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(298mg)を得た。

#### [0028] 製造例7

2-ヒドロキシ-5-メチルベンゾニトリル(2.0g)のジクロロメタン(40mL)溶液中に、0°Cでトリエチルアミン(1.8g)およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物(5.1g)を加え、同温で30分間攪拌後、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、有機層を水洗、乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、2-シアノ-4-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホナート(2.7g)を得た。

#### 製造例8

2-シアノ-4-メチルフェニルトリフルオロメタンスルホナート(2.6g)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.74g)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(344mg)、トリフェニルホスフィン(257mg)および酢酸カリウム(2.89g)を、製造例4と同様に1,4-ジオキササン中で加熱することにより、5-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリル(2.38g)を得た。

#### 製造例9

ジイソプロピルアミン(1.5mL)のTHF(40mL)溶液中に、-78°Cでn-ブチルリチウム(1.58M n-ヘキサン溶液、6.5mL)を加え、0°Cで30分間攪拌した。溶液に-78°Cでメチ

ル 8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(2.0g)を加え、同温で1時間攪拌した。溶液にさらにヘキサメチルホスホラミド(5mL)およびヨウ化メチル(1mL)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9/1)で精製することにより、メチル 7-メチル-8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(897mg)を得た。

#### [0029] 製造例10

メチル 8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(3.0g)および1-フルオロ-4-ヒドロキシ-1,4-ジアゾニアビスクロ[2,2,2]オクタンビス(テトラフルオロボラート)(5.2g)のメタノール(140mL)混合溶液を3時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮後、ジクロロメタンで希釈し、不溶物を濾別した。ろ液を水洗、乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、メチル 7-フルオロ-8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(2.8g)を得た。

#### 製造例11

p-ヒドロキシ安息香酸メチル(17.7g)、4-ペンテン-2-オール(10g)およびトリフェニルホスフィン(33.5g)のTHF(175mL)溶液中に、氷冷下でアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、55mL)を滴下し、室温で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮後、得られた残渣にジエチルエーテル/ヘキサンを加え、不溶物を濾別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1)で精製することにより、4-[(1-メチルブト-3-エン-1-イル)オキシ]安息香酸メチル(19.2g)を得た。

#### 製造例12

4-[(1-メチルブト-3-エン-1-イル)オキシ]安息香酸メチル(11.5g)のジクロロメタン/アセトニトリル/水(2/2/3、100mL)溶液中にメタ過ヨウ素酸ナトリウム(44.5g)および塩化ルテニウム(III)水和物(235mg)を加え、室温で14時間攪拌した。不溶物を濾別後、母液から酢酸エチルで抽出し、有機層を亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノー

ル=9/1)で精製することにより、3-[4-(メキシカルボニル)フェノキシ]酪酸(8.4g)を得た。

[0030] 製造例13

3-[4-(メキシカルボニル)フェノキシ]酪酸(8.4g)およびトリフルオロメタンスルホン酸(75g)の混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、メチル 2-メチル-4-オキシクロマン-6-カルボキシラート(2.8g)を得た。

製造例14

4-メルカプト安息香酸(1.5g)のエタノール(36mL)溶液中に、2-ブロモ-2'-メキシアセトフェノン(2.3g)および炭酸カリウム(4.0g)を加え、室温で3日間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、1M塩酸で中和し、析出物を濾取することにより、4-[[2-(2-メキシフェニル)-2-オキシエチル]スルファニル]安息香酸(2.94g)を得た。

製造例15

4-[[2-(2-メキシフェニル)-2-オキシエチル]スルファニル]安息香酸(1.0g)のトルエン(30mL)溶液中に、アンバーリスト15(登録商標)(3.0g)を加え、3日間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、不溶物を濾別後、母液を減圧下濃縮し、3-(2-メキシフェニル)-1-ベンゾチオフェン-5-カルボン酸(900mg)を得た。

[0031] 製造例16

メチル 8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(1.76g)およびピリジン(743mg)のジクロロメタン(10mL)溶液中に、氷冷下で塩化チオニル(1.32g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下濃縮することにより、メチル 8-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(1.6g)を得た。

製造例17

メチル 8-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(1.57g)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(1.56g)、ヨウ化ナトリウム(209mg)および炭酸カリウム(1.26g)のDMF(30mL)混合溶液を70°Cで5時間加熱攪拌した。反応混合物を室

温に戻し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製することにより、tert-ブチル 4-[7-(メキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(2.15g)を得た。

#### 製造例18

メチル 8-フェニル-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(500mg)のメタノール(40mL)溶液中に、10%パラジウム炭素(100mg)を加え、1気圧の水素ガス雰囲気下、室温で2日間攪拌した。不溶物を濾別し、ろ液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製することにより、メチル 8-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(349mg)を得た。

#### [0032] 製造例19

DIPEA(545mg)のTHF(30mL)溶液中に、-70°Cでn-ブチルリチウム(1.57Mヘキサン溶液、3.4mL)を加え、0°Cで30分間攪拌後、反応混合物を-70°Cに冷却し、メチル 8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(1.0g)のTHF溶液を滴下した。同温で30分間攪拌後、アセトアルデヒド(237mg)を加え、2時間攪拌した。反応混合物を酢酸、水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製することにより、メチル 7-(1-ヒドロキシエチル)-8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(570mg)を得た。

#### 製造例20

メチル 7-(1-ヒドロキシエチル)-8-オキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシレート(570mg)のジクロロメタン(20mL)溶液中に、無水酢酸(469mg)およびピリジン(400mg)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、次いで飽和重曹水で洗浄、乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を1,2-ジクロロエタン(20mL)に溶解し、トリエチルアミン(465mg)を加え、60°Cで14時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸で洗浄、乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）で精製することにより、メチル 7-エチリ

デン-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(300mg)を得た。

#### 製造例21

メチル 7-エチリデン-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(300mg)を用い、製造例18と同様に接触水素化反応を行うことにより、メチル 7-エチル-8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(115mg)を得た。

#### [0033] 製造例22

2-(アセトキシメチル)アクリル酸エチル(6.0g)、p-ヒドロキシ安息香酸メチル(7.95g)、ビス(ジベンジルデンアセトン)パラジウム(501mg)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(694mg)およびフッ化カリウム/アルミナ(20g)を用い、Tetrahedron 56, 8133-8140(2000)と同様の合成法により、4-[2-(エトキシカルボニル)プロポ-2-エン-1-イル]オキシ安息香酸メチル(8.22g)を得た。

#### 製造例23

4-[2-(エトキシカルボニル)プロポ-2-エン-1-イル]オキシ安息香酸メチル(2.0g)を用い、製造例18と同様に接触水素化反応を行うことにより、4-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロポキシ)安息香酸メチル(1.67g)を得た。

#### 製造例24

五酸化リン(3.0g)およびメタンスルホン酸(20mL)の混合物を50°Cで1時間加熱攪拌した。この溶液に4-(2-カルボキシプロポキシ)安息香酸(3.0g)を加え、さらに1時間加熱攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣にメタノール(60mL)および濃硫酸(6mL)を加え、14時間加熱還流した。この溶液を減圧下濃縮し、得られた残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、メチル 3-メチル-4-オキソクロマン-6-カルボキラート(868mg)を得た。

#### [0034] 製造例25

4-[2-(2-カルボエトキシ)スルファニル]安息香酸(5.0g)とトリフルオロメタンスルホン酸(25g)の混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を水で希釈後、析出物を濾取した。さらにこれを濃硫酸(30mL)およびメタノール(300mL)混合溶液中で14時間加熱還流し



た。反応混合物を減圧下濃縮後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄、乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製することにより、メチル 4-オキシチオクロマン-6-カルボキシラート(3.58g)を得た。

#### 製造例26

五酸化リン(100g)およびリン酸(50mL)の混合物を130°Cで1時間加熱攪拌した。この溶液に5-[4-(メキシカルボニル)フェニル]吉草酸(4.8g)を加え、さらに2時間加熱攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣にメタノール(100mL)および濃硫酸(10mL)を加え、14時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=9/1）で精製することにより、メチル 9-オキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-2-カルボキシラート(703mg)を得た。

#### 製造例27

7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-5(2H)-オン(3.26g)、酢酸パラジウム(II)(607mg)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(1.5g)、トリエチルアミン(4.1g)、NMP(30mL)、メタノール(45mL)の混合物中に、一酸化炭素ガスを通じながら室温で15分間攪拌後、1気圧の一酸化炭素ガス雰囲気下、80°Cで16時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製することにより、メチル 5-オキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1-ベンゾオキセピン-7-カルボキシラート(1.65g)を得た。

#### [0035] 製造例28

メチル 8-(4-ホルミルフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(220mg)、ジメチルアミン塩酸塩(92mg)、酢酸(68mg)、トリエチルアミン(114mg)および1,2-ジクロロエタン(5mL)の混合物中に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(239mg)を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を1M水酸化ナトリウム水溶液で希釈後、クロロ

ホルムで抽出した。有機層を乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=2/1）で精製することにより、メチル 8-[4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル]-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(217mg)を得た。

#### 製造例29

メチル 8-[2-(メチルスルファニル)フェニル]-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(200mg)のジクロロメタン(10mL)溶液中に、氷冷下でm-クロロ過安息香酸(355mg)を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物を亜硫酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/0-0/1）で精製することにより、メチル 8-[2-(メチルスルホニル)フェニル]-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(85mg)を得た。

#### 製造例30～484

上記製造例1～29の方法と同様にして後記表1～31に示す製造例化合物をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。

#### [0036] 製造例485

メチル 8-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(1.0g)およびTHF(30mL)の混合物中に、60%水素化ナトリウム(450mg)および炭酸ジメチル(1.65mL)を加え、油温60°Cで3時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=7/3）で精製することにより、ジメチル 1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2,7-ジカルボキシラート(814mg)を得た。

#### 製造例486

1-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2,7-ジカルボン酸(404mg)、炭酸カリウム(228mg)、臭化ベンジル(0.18mL)およびDMF(15mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1）

で精製することにより、7-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(30mg)を得た。

#### 製造例487

7-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1-フェニル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボン酸(49mg) およびTHF(4mL)の混合物中に、クロロ炭酸イソブチル(21mg) およびトリエチルアミン(15mg)を加え、室温で1時間攪拌した。生じた不溶物を濾別後、水素化ほう素ナトリウム(10mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/3)で精製することにより、ベンジル 7-(ヒドロキシメチル)-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(28mg)を得た。

#### [0037] 製造例488

メチル 2-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(1.0g) およびTHF(20mL)の混合物中に、アルゴンガス雰囲気下0°Cで、55%水素化ナトリウム(234mg) およびヨウ化メチル(0.84mL)を順次加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を1M塩酸で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=100/0-80/20)で精製することにより、メチル 2-(メトキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(426mg)を得た。

#### 製造例489

メチル 2-(メトキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(426mg)、酢酸ナトリウム(370mg) およびクロロホルム(10mL)の混合物中に、0°Cで臭素(0.1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。溶液を水で希釈後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、メチル 3-ブロモ-2-(メトキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(568mg)を得た。

#### 製造例490

メチル 3-ブロモ-2-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(80

0mg)、THF(15mL)および塩化メチレン(15mL)の混合物中に、二酸化マンガン(2.3g)を加え、油温50°Cで2日間加熱攪拌した。不溶物を濾別後、母液を減圧下濃縮することにより、メチル 3-ブロモ-2-ホルミル-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(581mg)を得た。

[0038] 製造例491

メチル 3-ブロモ-2-ホルミル-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(580mg)、塩化ヒドロキシルアンモニウム(269mg)、ギ酸ナトリウム(2.64g)およびギ酸(15mL)の混合物を8時間加熱還流した。この溶液を室温に戻し、水で希釈後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、メチル 3-ブロモ-2-シアノ-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(489mg)を得た。

製造例492

メチル 3-ブロモ-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(300mg)、(2,4-ジメトキシフェニル)ボロン酸(503mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(128mg)、2 M炭酸ナトリウム水溶液(2.2mL)、エチレングリコールジメチルエーテル(9mL)およびエタノール(0.9mL)の混合物をアルゴンガス雰囲気下で18時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製することにより、メチル 3-(2,4-ジメトキシフェニル)-1-ベンゾチオフェン-5-カルボキシラート(182mg)を得た。

製造例493

メチル 8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(400mg)、4-クロロ-3-フルオロピリジン(402mg)、酢酸パラジウム(II)(14mg)、ジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(52mg)、りん酸三カリウム(540mg)およびエチレングリコールジメチルエーテル(15mL)の混合物をアルゴンガス雰囲気下で1日間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製することにより、メ

チル 8-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート (81 mg)を得た。

[0039] 製造例494

メチル 8-(6-メトキシピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート (203mg) および塩化メチレン (75mL) 混合物中に、トリメチルクロロシラン (0.52mL) およびヨウ化ナトリウム (618mg) を加え、7時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、水で希釈後、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、メチル 8-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート (193mg) を得た。

製造例495

4-[3-(ベンジルオキシ)プロポキシ]-2-メキシ安息香酸メチル (18.38g)、水酸化パラジウム (1.7g) およびメタノール (200mL) の混合物を1気圧水素ガス雰囲気下、室温で5時間攪拌した。不溶物を濾別後、母液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより、4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メキシ安息香酸メチル (12.76g) を得た。

製造例496

酸化クロム (VI) (10.9g) に水 (99mL) を加え、氷冷下で濃硫酸 (9.9mL) を滴下し、室温で30分間攪拌することにより、Jones試薬を調製した。メチル 4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-2-メキシベンゾアート (12.7g) およびアセトン (450mL) の混合物中に、調製済みのJones試薬を加え、室温で2時間攪拌した。イソプロピルアルコールおよび亜硫酸ナトリウムを加え、1時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、3-[3-メキシ-4-(メキシカルボニル)フェノキシ]プロピオン酸 (10.69g) を得た。

[0040] 製造例497

メチル 2,2-ジメチル-4-オキソクロマン-6-カルボキシラート (1.0g) およびTHF (10mL) の混合物中に、-78°Cで1M リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 (5mL) を滴下し、同温で1時間攪拌した。ヨウ化メチル (2mL) を加えた後、室温で19時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出し

た。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製することにより、メチル 2,2,3-トリメチル-4-オキソクロマン-6-カルボキシラート(760mg)を得た。

#### 製造例498

4-{2-[(ベンゾイルオキシ)メチル]-3-メチルブトキシ}安息香酸メチル(912mg)、炭酸カリウム(424mg)およびメタノール(20mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈後、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1/1）で精製することにより、4-[2-(ヒドロキシメチル)-3-メチルブトキシ]安息香酸メチル(551mg)を得た。

#### 製造例499

ジイソプロピルアミン(4mL)のTHF(60mL)溶液中に $-78^{\circ}\text{C}$ で1.55M n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液(20mL)を滴下し、同温で30分間攪拌した。この溶液に2,6-ジクロロピリジン(2.0g)およびTHF(10mL)の混合物を滴下し、同温でさらに1時間攪拌した。これにほう酸トリイソプロピル(6.8mL)およびTHF(10mL)の混合物を滴下し、室温で20時間攪拌した。反応混合物を水で希釈後、塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、(2,6-ジクロロピリジン-3-イル)ボロン酸(2.6g)を得た。

#### [0041] 製造例500

N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(1.9mL)およびジエチルエーテル(40mL)の混合物中に、アルゴンガス雰囲気下 $-78^{\circ}\text{C}$ で、n-ブチルリチウム(1.55M n-ヘキサン溶液、7.5mL)を加え、同温で30分間攪拌した。この溶液に3,5-ジフルオロピリジン(1.21g)のジエチルエーテル(10mL)溶液をゆっくり加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌した。この溶液にヨウ素(4.0g)を加え、同温で1時間攪拌後、室温まで昇温した。反応混合物を水で希釈後、不溶物を濾別し、濾液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、3,5-ジフルオロ-4-ヨードピリジン(820mg)を得た。

#### 製造例501~853

上記製造例1~29及び485~500の方法と同様にして後記表32~59に示す製造例化合物をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。

製造例1~853の化合物の製造法及び物理化学的データを表60~69に、各々示す。

[0042] 実施例1-01

4-(2-メキシフェニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルボン酸(188mg)とCDI(148mg)のDMF(5mL)混合溶液を60°Cで30分間加熱攪拌後、溶液を室温に戻し、炭酸グアニジン(273mg)を加えて、室温でさらに15時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(「クロマトレックス(登録商標)、NH」、クロロホルム/メタノール=100/0-50/1)にて精製した。精製物のメタノール溶液中に過剰の4M塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール/ジエチルエーテルで固化および濾取することにより、N-(ジアミノメチレン)-4-(2-メキシフェニル)-2,2-ジメチル-2H-クロメン-6-カルボキサミド塩酸塩(193mg)を得た。

実施例1-02

4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボン酸(1.5g)、WSC塩酸塩(1.5g)およびHOBt(0.49g)のDMF(45mL)混合溶液を室温で5分間攪拌後、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-カルボキシイミダミド硝酸塩(1.26g)およびDIPEA(1.36mL)を加え、さらに12時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄、濾取することにより、N-[1-アミノ(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチレン]-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド(1.34g)を得た。

[0043] 実施例1-03

N-[1-アミノ(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチレン]-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド(100mg)および2-メキシエタナミン(92mg)のDMF(3mL)混合溶液を室温で36時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（「クロマトレックス(登録商標)、NH」、クロロホルム/メタノール=9/1)で精製した。精製物のメタノール溶液中に過剰の4M塩酸/酢酸エチル溶液を加えた後、減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄、濾取することにより、N-{1-アミノ[(2-メトキシエチル)アミノ]メチレン}-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド塩酸塩(49mg)を得た。

#### 実施例2-01

グアニジン塩酸塩(1.07g)のメタノール(30mL)溶液中にナトリウムメトキシド(573mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣、メチル 8-(3-フリル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキシラート(270mg)及びNMP(20mL)の混合物を80°Cで1日間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（「シリカゲル60N、球状、中性」、クロロホルム/メタノール/29%アンモニア水溶液=10/1/0.1)で精製した。精製物の酢酸エチル溶液中に過剰のメタンズルホン酸を加え、析出物を濾取することにより、N-(ジアミノメチレン)-8-(3-フリル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミドメタンズルホン酸塩(145mg)を得た。

#### [0044] 実施例3-01

8-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸(164mg)、CDI(111mg)のDMF(5mL)混合溶液を60°Cで30分間加熱攪拌した。溶液を室温に戻した後、グアニジン炭酸塩(205mg)を加え、室温でさらに15時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（「クロマトレックス(登録商標)、NH」、クロロホルム/メタノール=9/1)で精製した。得られた化合物のメタノール懸濁液中、過剰の4M塩酸/酢酸エチル溶液で処理し、析出物を濾取することにより、N-(ジアミノメチレン)-8-ピペラジン-1-イル-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド三塩酸塩(137mg)を得た。

[0045] 上記実施例1-01~3-01の方法と同様にして後記表70~100に示す実施例化合物をそれぞれ対応する原料を使用して製造した。実施例1-01~3-39の化合物の製造



法及び物理化学的データを表101～109に、各々示す。

[0046] 後記表中以下の略号を用いる。

Prep: 製造例番号、Ex: 実施例番号、No: 化合物番号、Str: 構造式、Dat: 物理化学的データ (ESI+: ESI-MS[M+H]<sup>+</sup>またはESI-MS[M]<sup>+</sup>; ESI-: ESI-MS[M-H]<sup>-</sup>; FAB+: FAB-MS[M+H]<sup>+</sup>またはFAB-MS[M]<sup>+</sup>; FAB-: FAB-MS[M-H]<sup>-</sup>; APCI+: APCI-MS[M+H]<sup>+</sup>; APCI-: APCI-MS[M-H]<sup>-</sup>; EI+: EI[M]<sup>+</sup>; A/E+: APCI/ESI-MS[M+H]<sup>+</sup> (APCI/ESIはAPCIとESIの同時測定を意味する); NMR: CDCl<sub>3</sub>またはDMSO-d<sub>6</sub>中の<sup>1</sup>H NMRにおけるピークのδ (ppm))、Sal: 塩 (空欄または無記載はフリー体であることを示し、酸成分の前の数字はモル比を示す。例えば2HClが記載されている場合、その化合物が2塩酸塩であることを示す。) Me: メチル、Et: エチル、iPr: イソプロピル、Ph: フェニル、Tf: トリフルオロメタンスルホニル、Boc: tert-ブトキシカルボニル、PSyn及びSyn: 製造方法 (数字は、当該化合物が、その番号を製造例番号または実施例番号として有する化合物と同様の方法により、対応する原料を用いて製造したことを示す。二個以上の数字を記載した場合、当該化合物は、当該番号の製造例または実施例と同様の方法を、その順番で実施して製造したものである。)。構造式中、結合を二本の交差線で記載した化合物は、当該結合が二重結合であって幾何配置が不明であるものを意味する。

後記表中の製造法に関するカラム「Syn」において、造塩工程、すなわち塩形態が異なるが同種の反応により製造した化合物については同一の実施例番号を付した。

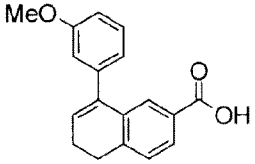
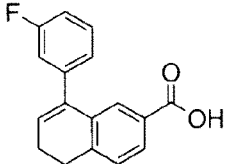
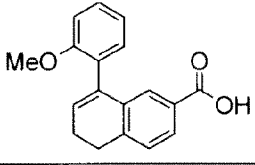
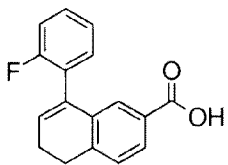
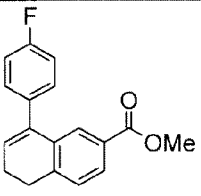
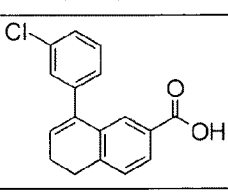
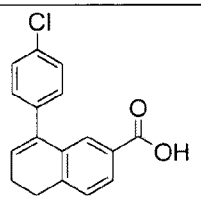
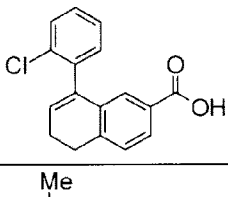
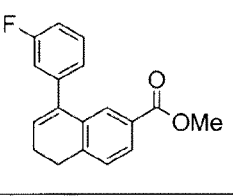
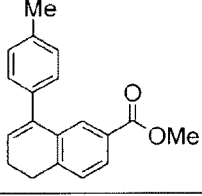
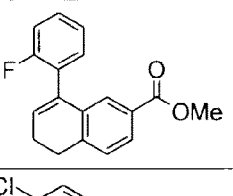
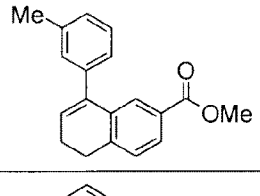
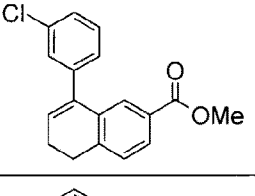
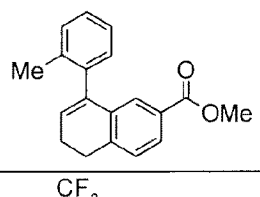
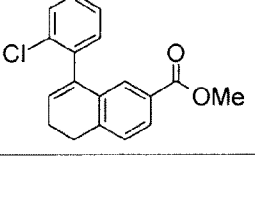
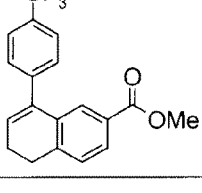
[0047] [表1]

Prep	Str	Prep	Str
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	
		19	
		20	

[0048] [表2]

Prep	Str	Prep	Str
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29			
30			

[0049] [表3]

Prep	Str	Prep	Str
39		47	
40		48	
41		49	
42		50	
43		51	
44		52	
45		53	
46		54	

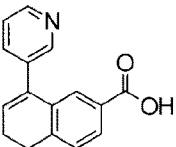
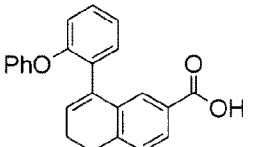
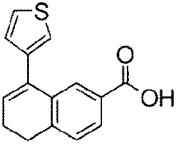
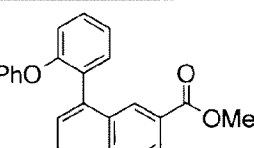
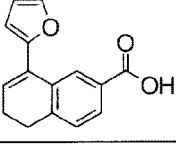
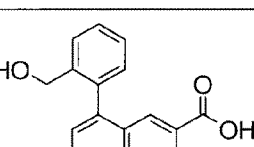
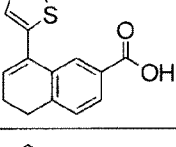
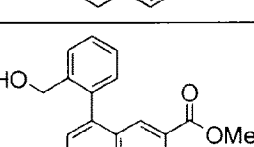
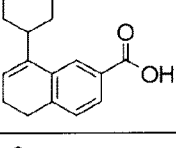
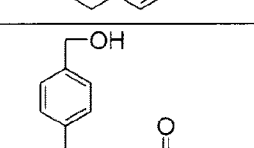
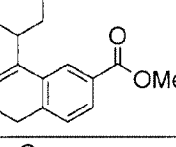
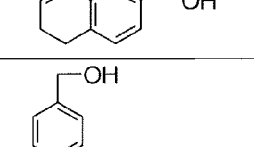
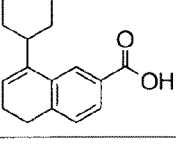
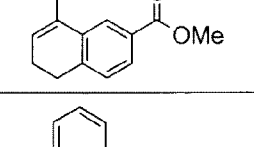
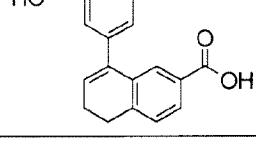
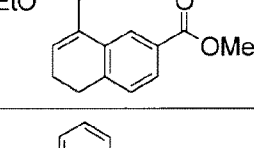
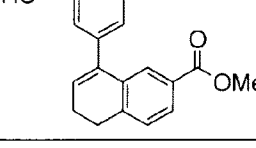
[0050] [表4]

Prep	Str	Prep	Str
55		63	
56		64	
57		65	
58		66	
59		67	
60		68	
61		69	
62		70	

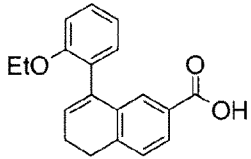
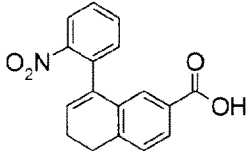
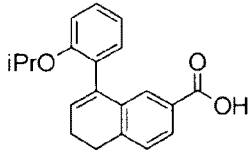
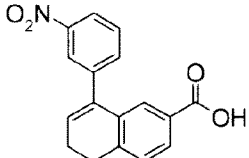
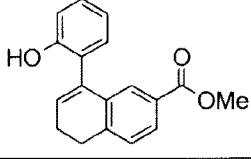
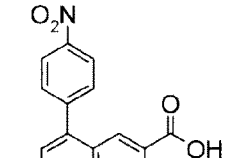
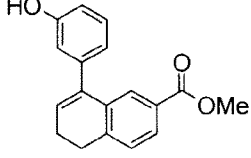
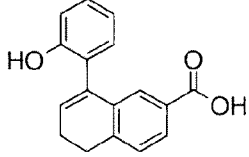
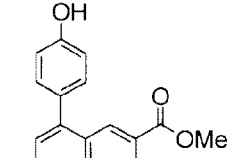
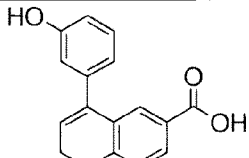
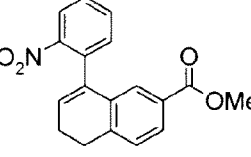
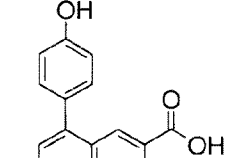
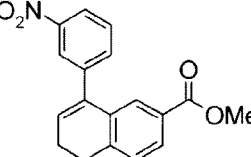
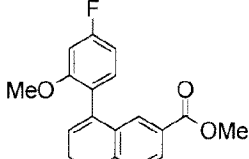
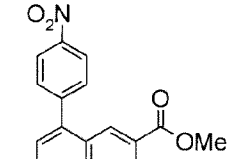
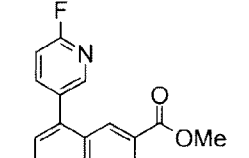
[0051] [表5]

Prep	Str	Prep	Str
71		79	
72		80	
73		81	
74		82	
75		83	
76		84	
77		85	
78		86	

[0052] [表6]

Prep	Str	Prep	Str
87		96	
88		97	
89		98	
90		99	
91		100	
92		101	
93		102	
94		103	
95			

[0053] [表7]

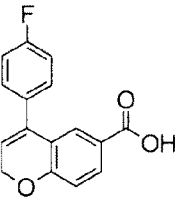
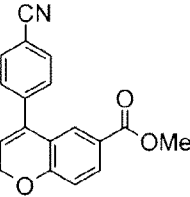
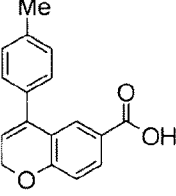
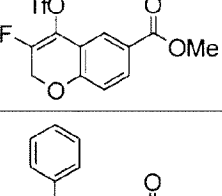
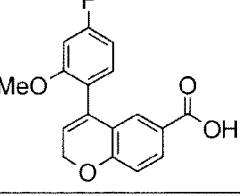
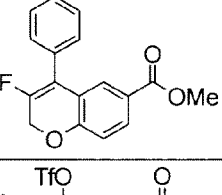
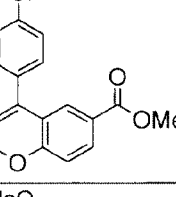
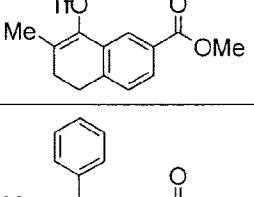
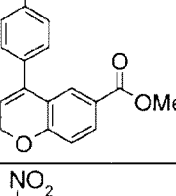
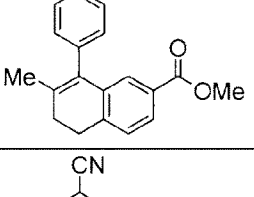
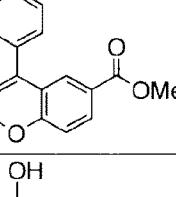
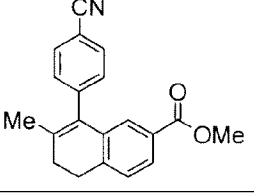
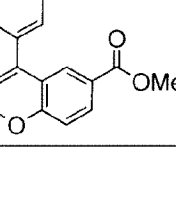
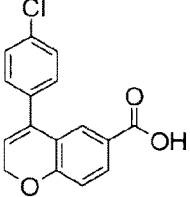
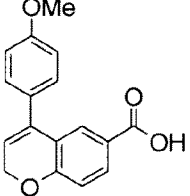
Prep	Str	Prep	Str
104		112	
105		113	
106		114	
107		115	
108		116	
109		117	
110		118	
111		119	

[0054] [表8]

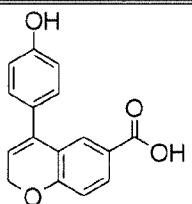
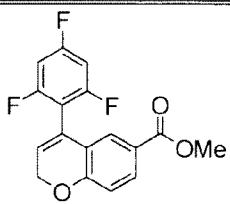
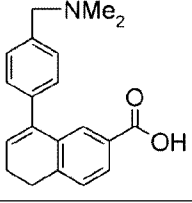
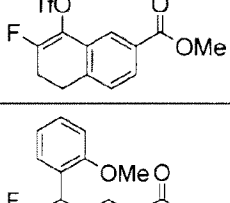
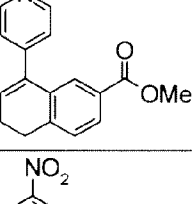
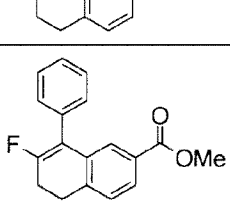
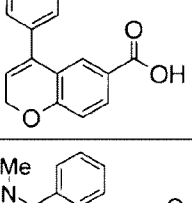
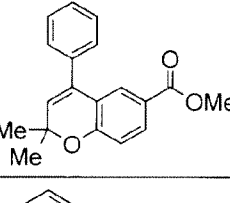
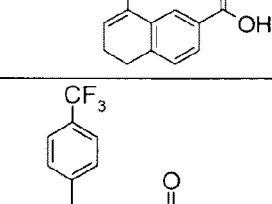
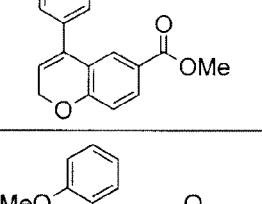
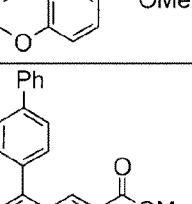
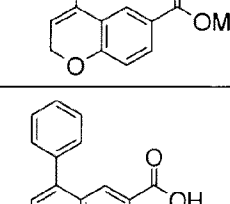
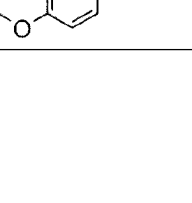
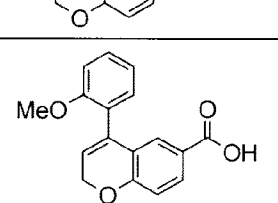




Prep	Str	Prep	Str
120		128	
121		129	
122		130	
123		131	
124		132	
125		133	
126		134	
127			

[0055] [表9]

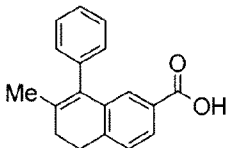
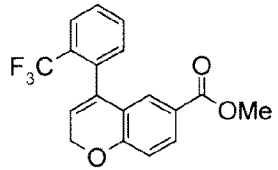
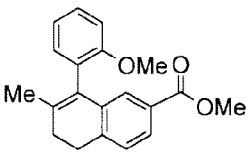
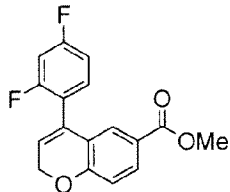
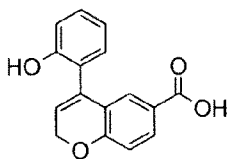
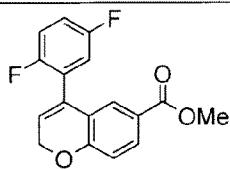
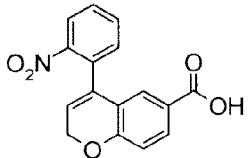
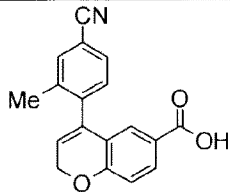
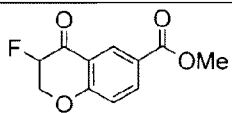
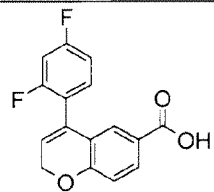
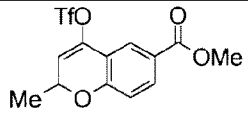
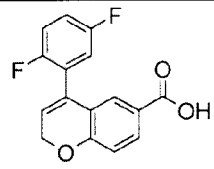
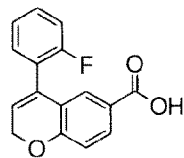
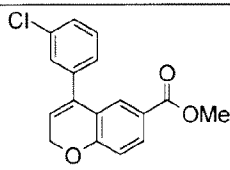

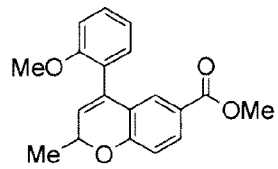
Prep	Str	Prep	Str
135		142	
136		143	
137		144	
138		145	
139		146	
140		147	
141		148	
		149	

[0056] [表10]

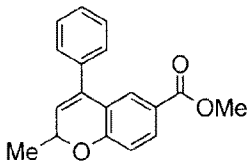
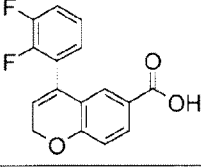
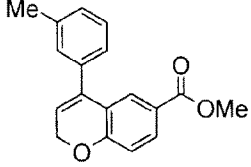
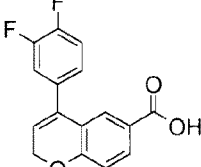
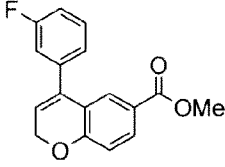
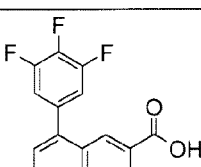
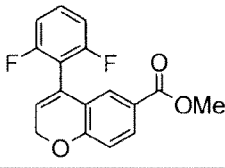
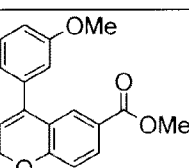
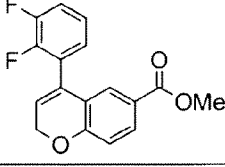
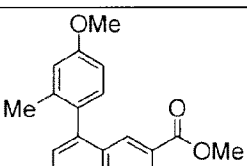
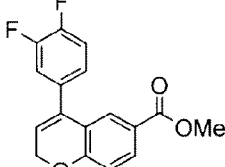
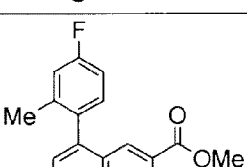
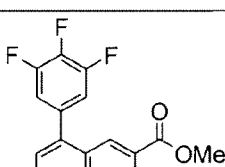
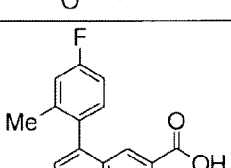
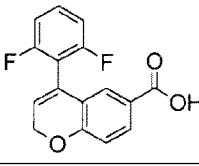
Prep	Str	Prep	Str
150		157	
151		158	
152		159	
153		160	
154		161	
155		162	
156		163	
		164	
		165	

[0057] [表11]

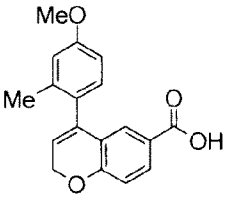
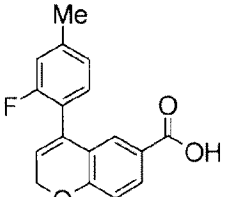
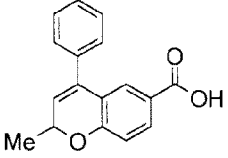
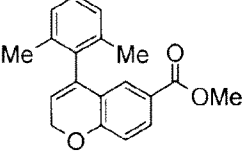
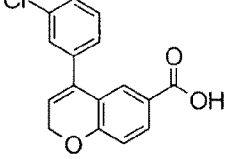
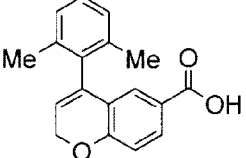
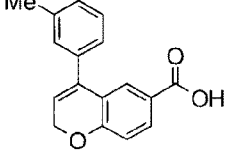
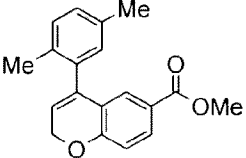
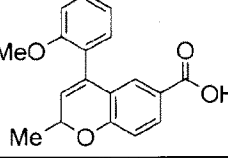
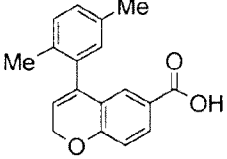
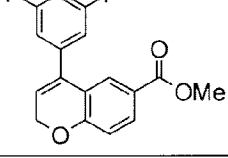
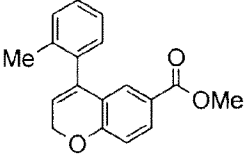
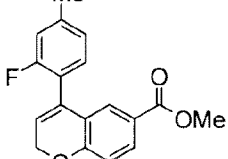
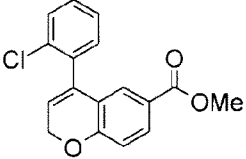
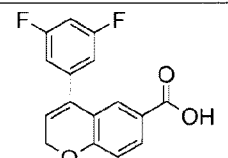
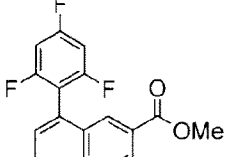
Prep	Str	Prep	Str
166		174	
167		175	
168		176	
169		177	
170		178	
171		179	
172		180	
173		181	

Prep	Str	Prep	Str
182		191	
183		192	
184		193	
185		194	
186		195	
187		196	
188		197	
189		198	

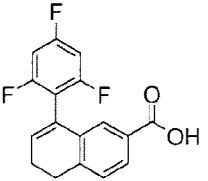
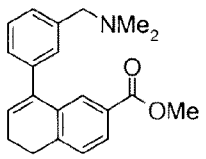
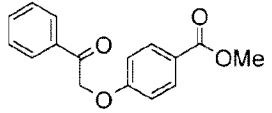
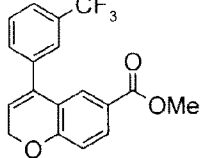
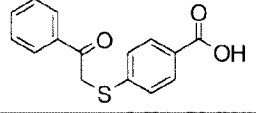
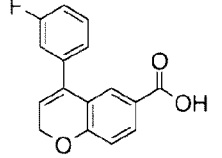
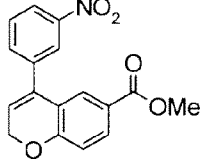
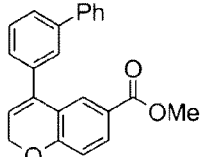
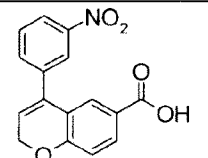
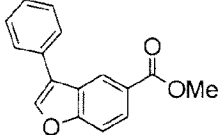
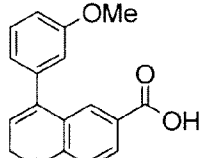
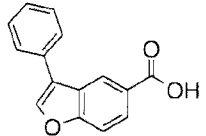
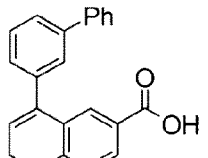
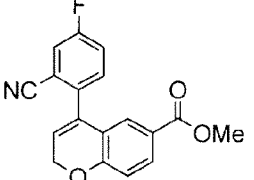
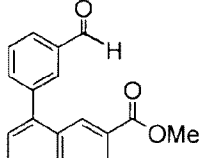
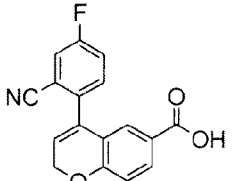
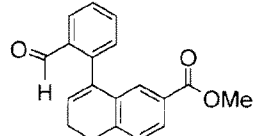
[0059] [表13]

Prep	Str	Prep	Str
199		207	
200		208	
201		209	
202		210	
203		211	
204		212	
205		213	
206			

[0060] [表14]

Prep	Str	Prep	Str
214		222	
215		223	
216		224	
217		225	
218		226	
219		227	
220		228	
221		229	

[0061] [表15]

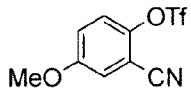
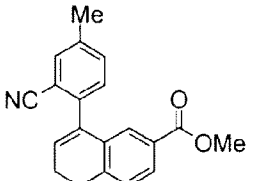
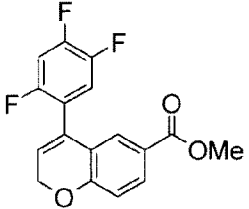
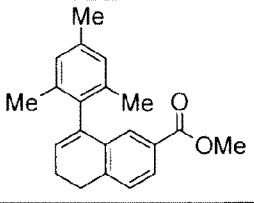
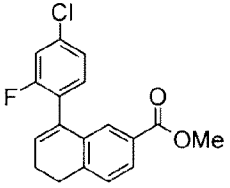
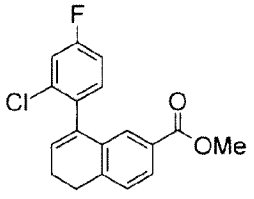
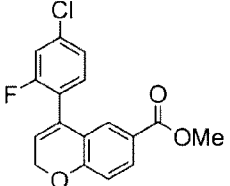
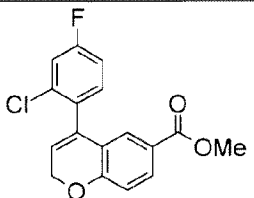
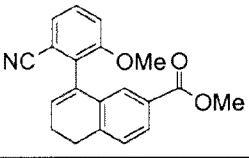
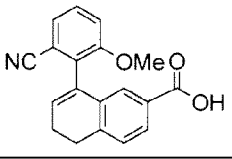
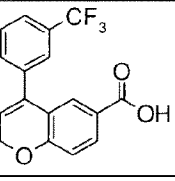
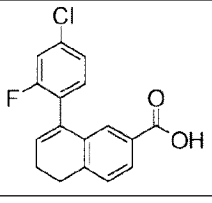
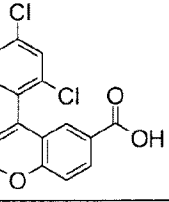
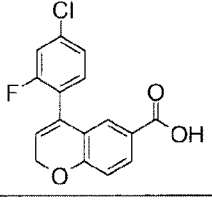
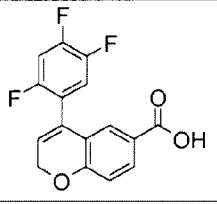
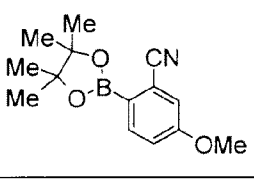
Prep	Str	Prep	Str
230		239	
231		240	
232		241	
233		242	
234		243	
235		244	
236		245	
237		246	
238			



Prep	Str	Prep	Str
247		255	
248		256	
249		257	
250		258	
251		259	
252		260	
253		261	
254		262	
		263	

[0063] [表17]

Prep	Str	Prep	Str
264		271	
265		272	
266		273	
267		274	
268		275	
269		276	
270		277	
		278	

Prep	Str	Prep	Str
279		287	
280		288	
281		289	
282		290	
283		291	
284		292	
285		293	
286		294	

Prep	Str	Prep	Str
295		302	
296		303	
297		304	
298		305	
299		306	
300		307	
301		308	
		309	

Prep	Str	Prep	Str
310		318	
311		319	
312		320	
313		321	
314		322	
315		323	
316		324	
317		325	

Prep	Str	Prep	Str
326		334	
327		335	
328		336	
329		337	
330		338	
331		339	
332		340	
333			

[0068] [表22]

Prep	Str	Prep	Str
341		348	
342		349	
343		350	
344		351	
345		352	
346		353	
347		354	
		355	

[0069] [表23]

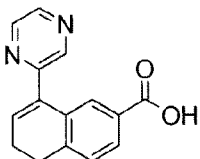
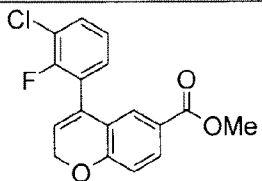
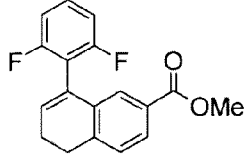
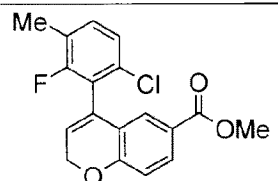
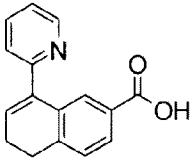
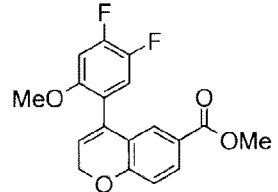
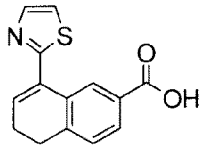
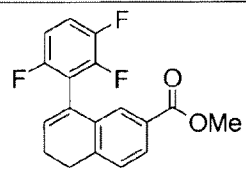
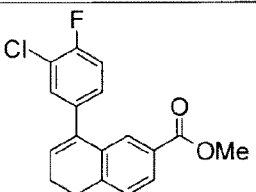
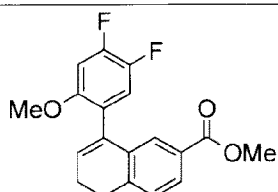
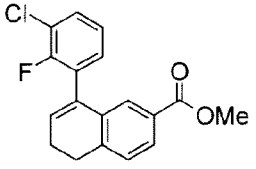
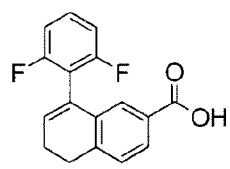
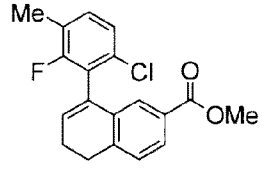
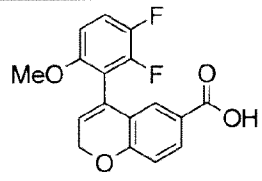
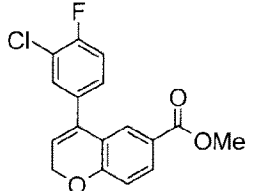
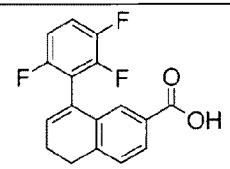
Prep	Str	Prep	Str
356		364	
357		365	
358		366	
359		367	
360		368	
361		369	
362		370	
363			

[0070] [表24]



Prep	Str	Prep	Str
371		379	
372		380	
373		381	
374		382	
375		383	
376		384	
377		385	
378		386	

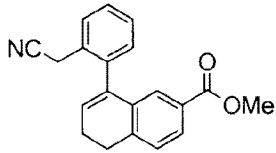
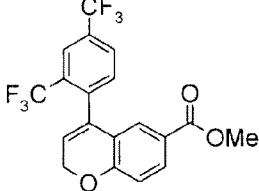
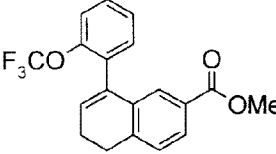
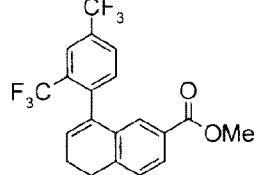
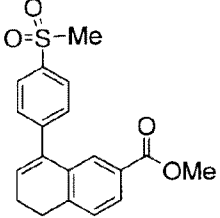
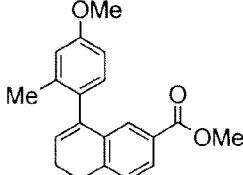
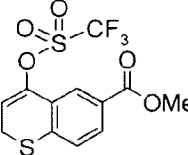
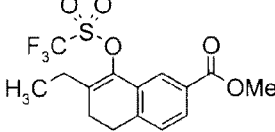
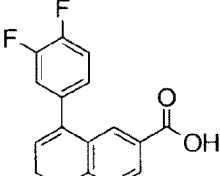
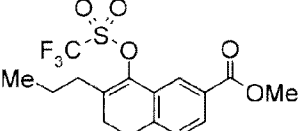
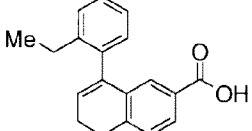
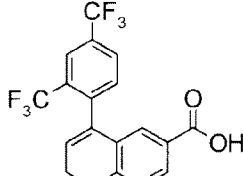
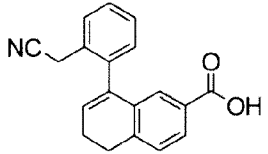
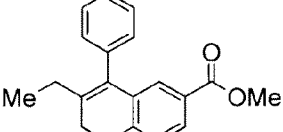
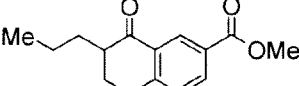
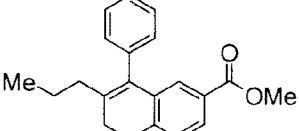
[0071] [表25]

Prep	Str	Prep	Str
387		395	
388		396	
389		397	
390		398	
391		399	
392		400	
393		401	
394		402	

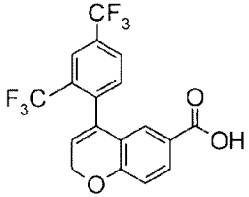
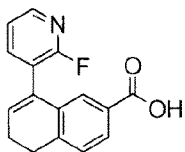
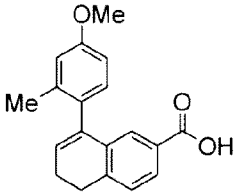
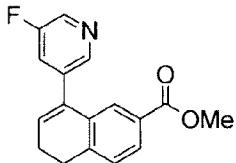
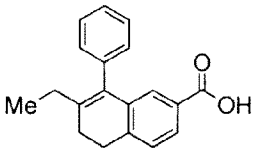
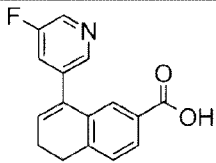
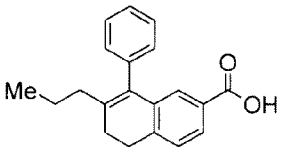
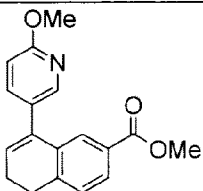
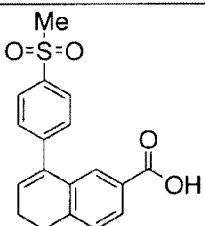
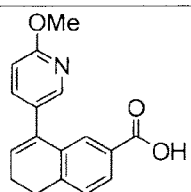
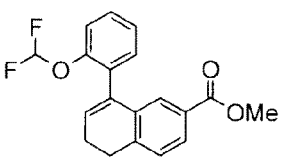
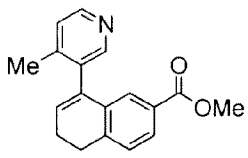
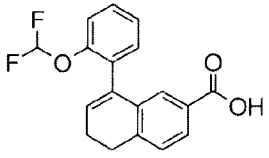
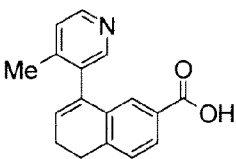
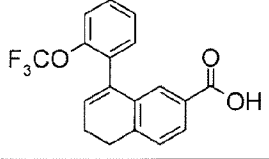
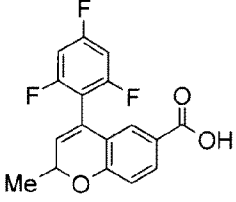
[0072] [表26]

Prep	Str	Prep	Str
403		411	
404		412	
405		413	
406		414	
407		415	
408		416	
409		417	
410		418	

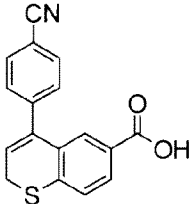
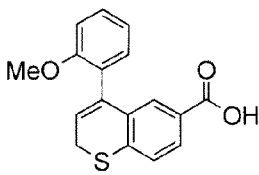
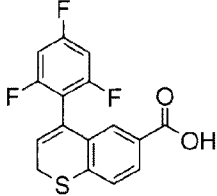
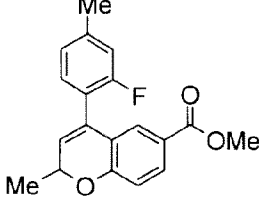
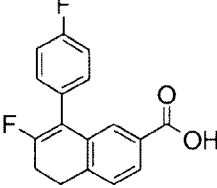
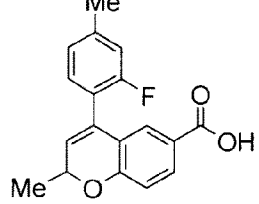
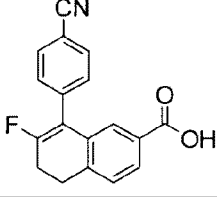
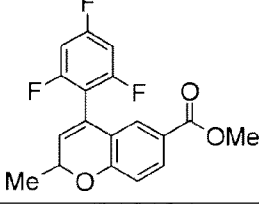
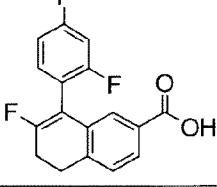
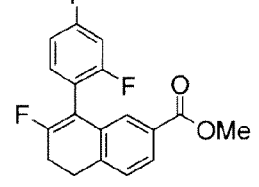
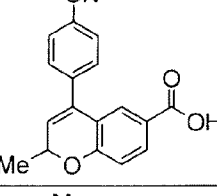
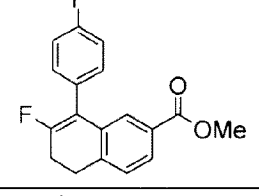
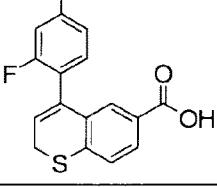
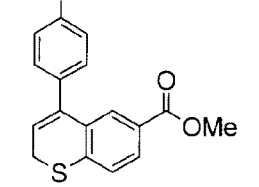
[0073] [表27]

Prep	Str	Prep	Str
419		427	
420		428	
421		429	
422		430	
423		431	
424		432	
425		433	
426		434	

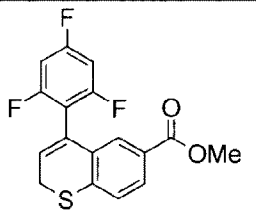
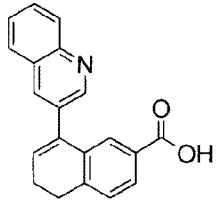
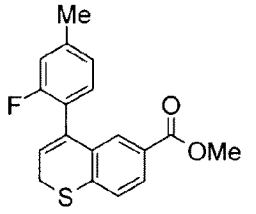
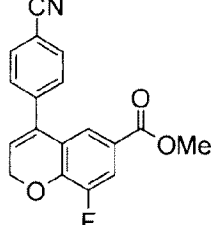
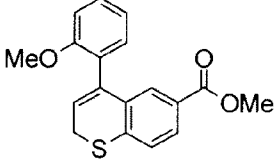
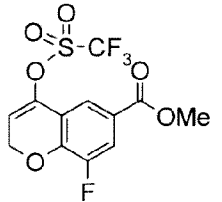
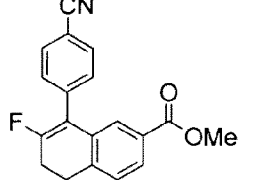
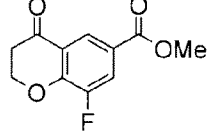
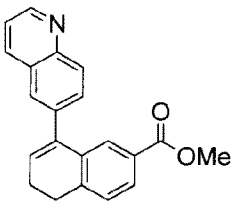
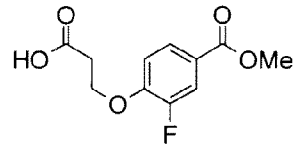
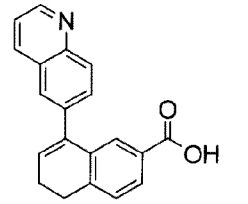
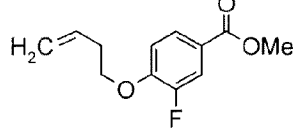
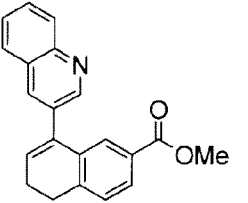
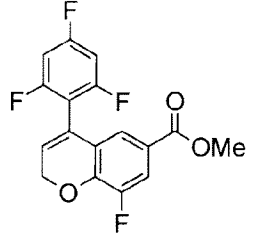
[0074] [表28]

Prep	Str	Prep	Str
435		443	
436		444	
437		445	
438		446	
439		447	
440		448	
441		449	
442		450	

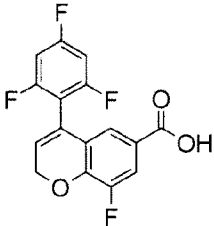
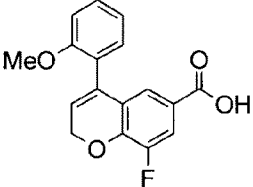
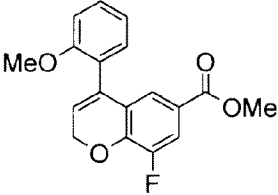
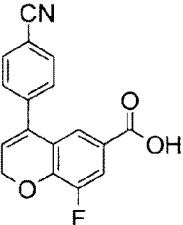
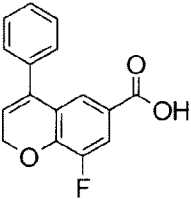
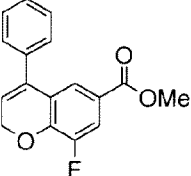
[0075] [表29]

Prep	Str	Prep	Str
451		458	
452		459	
453		460	
454		461	
455		462	
456		463	
457		464	

[0076] [表30]

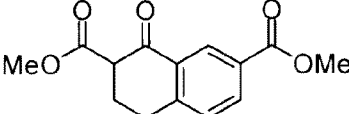
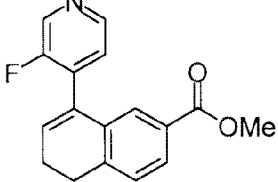
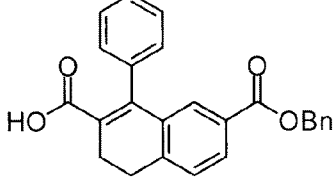
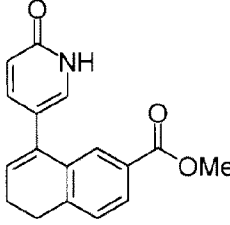
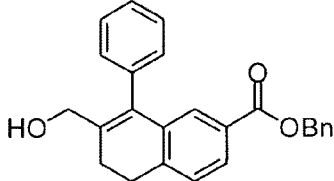
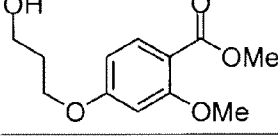
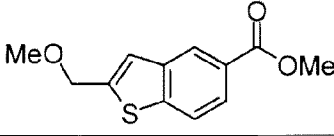
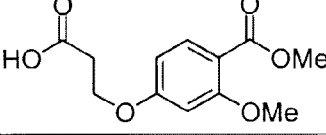
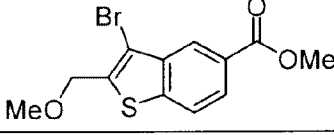
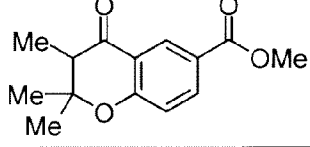
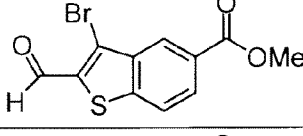
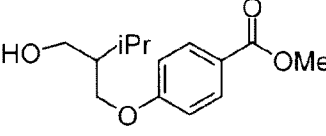
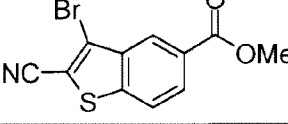
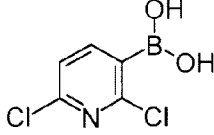
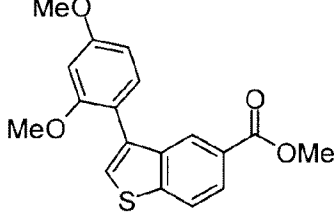
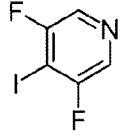
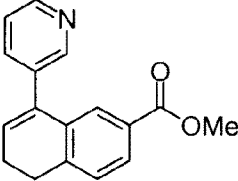
Prep	Str	Prep	Str
465		472	
466		473	
467		474	
468		475	
469		476	
470		477	
471		478	

[0077] [表31]

Prep	Str
479	
480	
481	
482	
483	
484	

[0078] [表32]



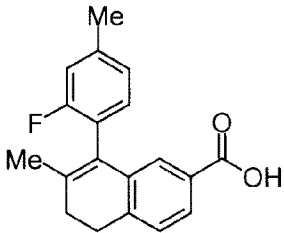
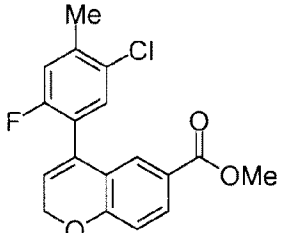
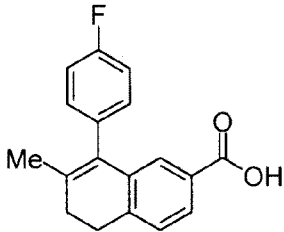
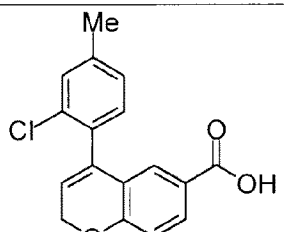
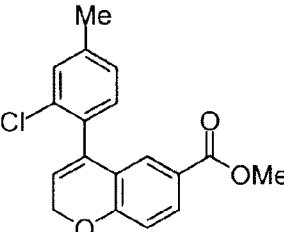
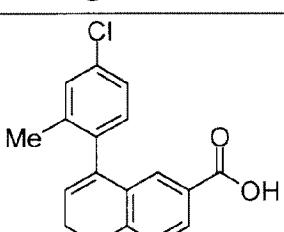
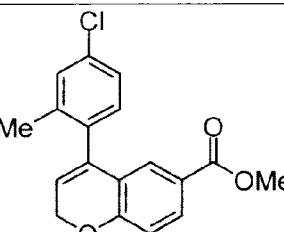
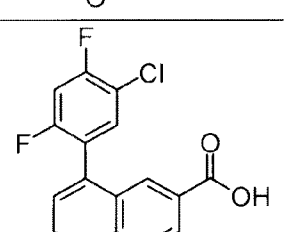
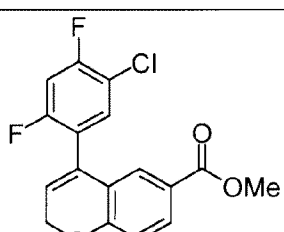
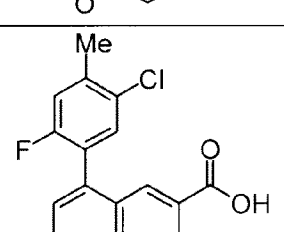
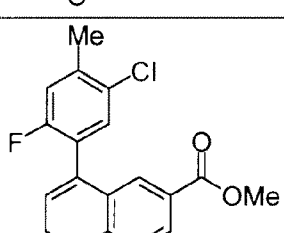
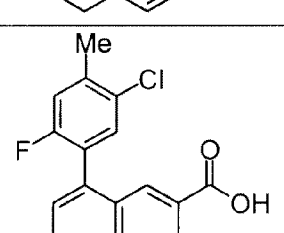
Prep	Str	Prep	Str
485		493	
486		494	
487		495	
488		496	
489		497	
490		498	
491		499	
492		500	
		501	

Prep	Str	Prep	Str
502		510	
503		511	
504		512	
505		513	
506		514	
507		515	
508			
509			

[0080] [表34]

Prep	Str	Prep	Str
516		522	
517		523	
518		524	
519		525	
520		526	
521		527	

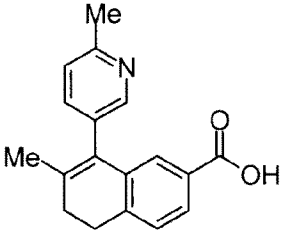
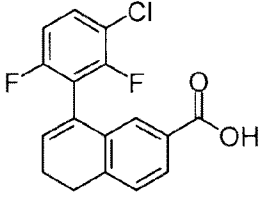
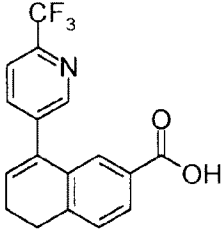
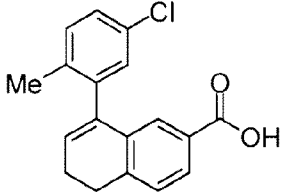
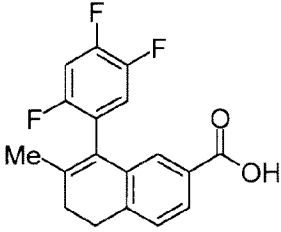
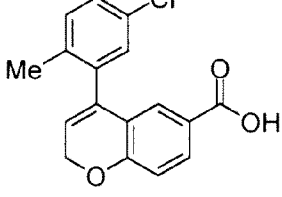
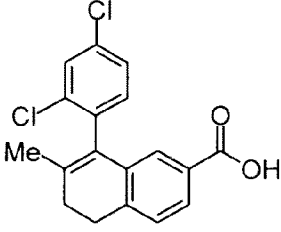
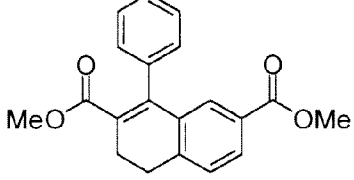
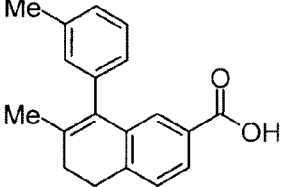
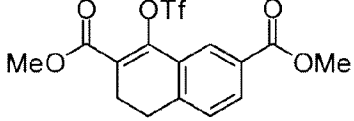
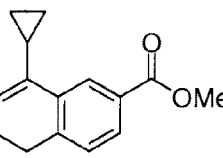
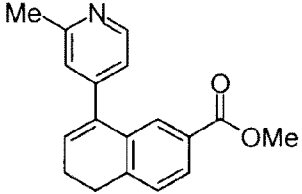
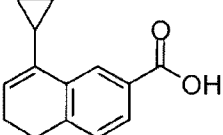
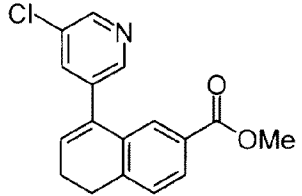
[0081] [表35]

Prep	Str	Prep	Str
528		534	
529		535	
530		536	
531		537	
532		538	
533		539	

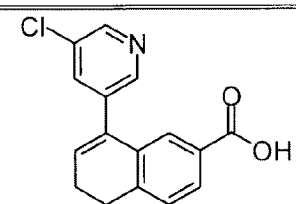
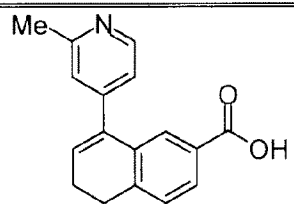
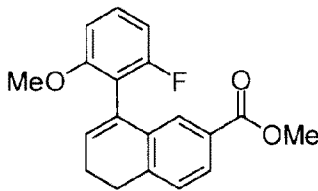
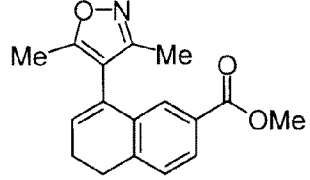
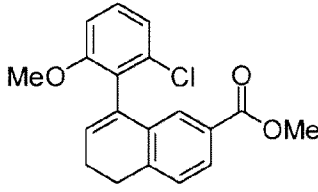
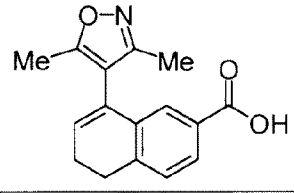
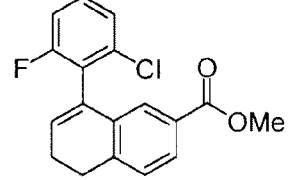
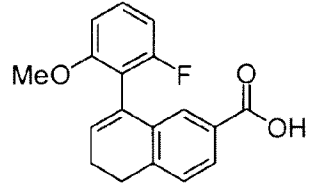
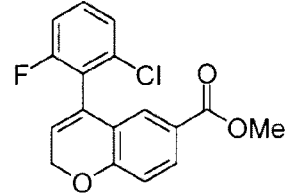
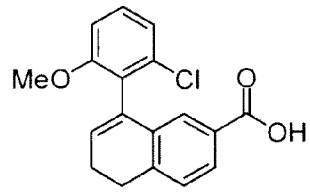
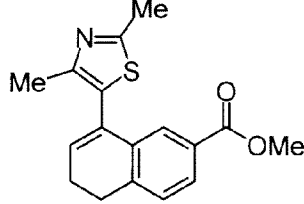
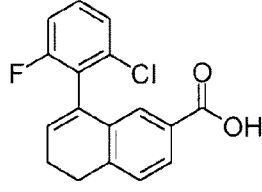
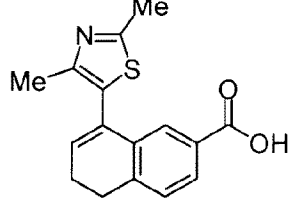
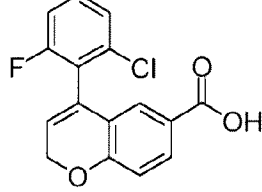
[0082] [表36]

Prep	Str	Prep	Str
540		546	
541		547	
542		548	
543		549	
544		550	
545		551	
		552	

[0083] [表37]

Prep	Str	Prep	Str
553		560	
554		561	
555		562	
556		563	
557		564	
558		565	
559		566	

[0084] [表38]

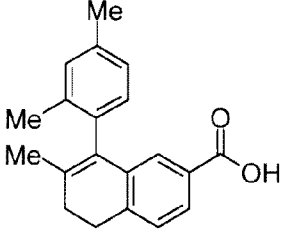
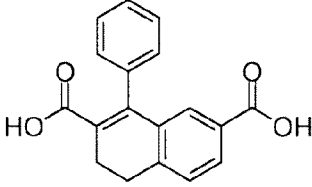
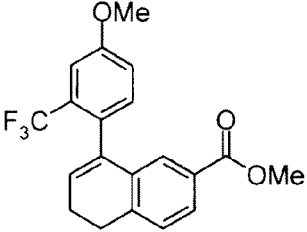
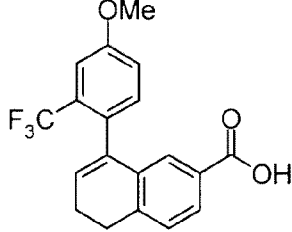
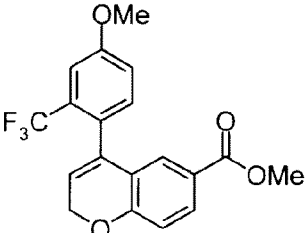
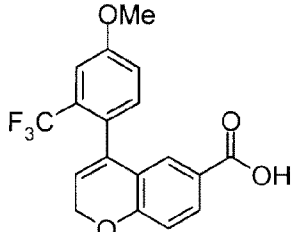
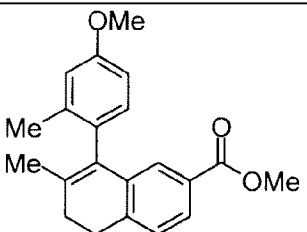
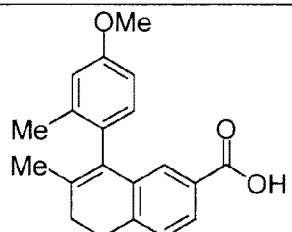
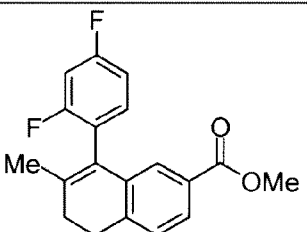
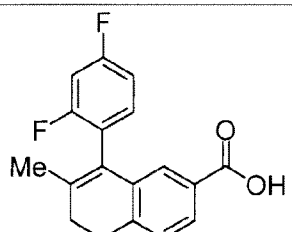
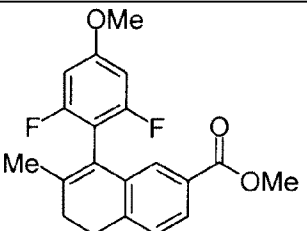
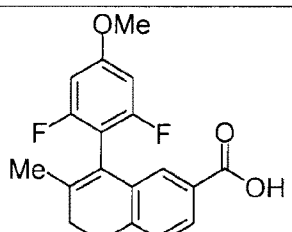
Prep	Str	Prep	Str
567		574	
568		575	
569		576	
570		577	
571		578	
572		579	
573		580	

[0085] [表39]

Prep	Str	Prep	Str
581		588	
582		589	
583		590	
584		591	
585		592	
586		593	
587			

[0086] [表40]



Prep	Str	Prep	Str
594		600	
595		601	
596		602	
597		603	
598		604	
599		605	

[0087] [表41]

Prep	Str	Prep	Str
606		612	
607		613	
608		614	
609		615	
610		616	
611		617	
		618	

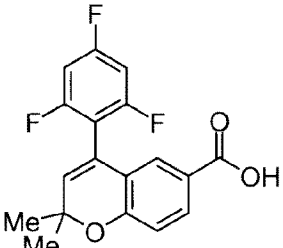
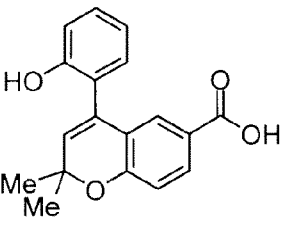
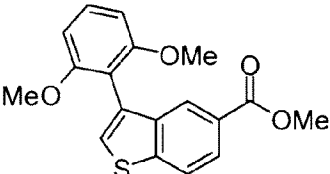
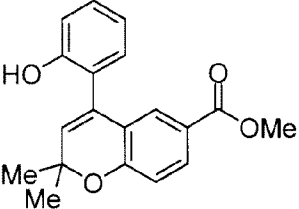
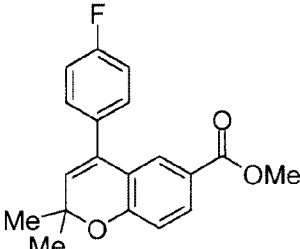
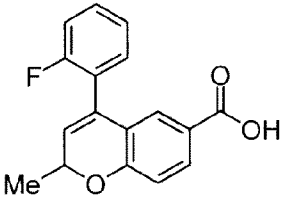
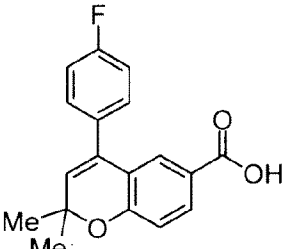
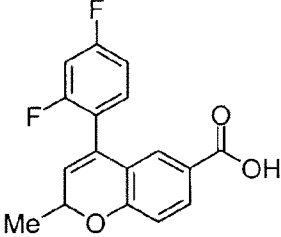
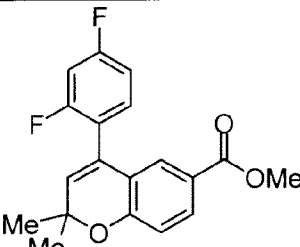
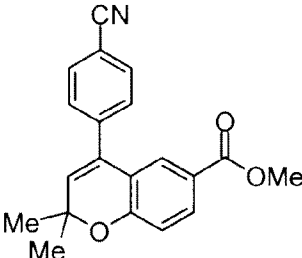
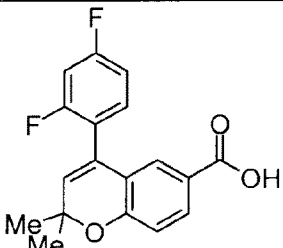
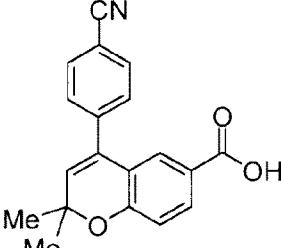
[0088] [表42]

Prep	Str	Prep	Str
619		626	
620		627	
621		628	
622		629	
623		630	
624		631	
625		632	

[0089] [表43]

Prep	Str	Prep	Str
633		639	
634		640	
635		641	
636		642	
637		643	
638		644	

[0090] [表44]

Prep	Str	Prep	Str
645		651	
646		652	
647		653	
648		654	
649		655	
650		656	

[0091] [表45]

Prep	Str	Prep	Str
657		664	
658		665	
659		666	
660		667	
661		668	
662		669	
663		670	

[0092] [表46]

Prep	Str	Prep	Str
671		678	
672		679	
673		680	
674		681	
675		682	
676		683	
677		684	

[0093] [表47]

Prep	Str	Prep	Str
685		693	
686		694	
687		695	
688		696	
689		697	
690		698	
691		699	
692			



Prep	Str	Prep	Str
700		708	
701		709	
702		710	
703		711	
704		712	
705		713	
706			
707			

[0095] [表49]

Prep	Str	Prep	Str
714		720	
715		721	
716		722	
717		723	
718		724	
719		725	

[0096] [表50]

Prep	Str	Prep	Str
726		733	
727		734	
728		735	
729		736	
730		737	
731		738	
732			

[0097] [表51]

Prep	Str	Prep	Str
739		746	
740		747	
741		748	
742		749	
743		750	
744		751	
745			

[0098] [表52]

Prep	Str	Prep	Str
752		760	
753		761	
754		762	
755		763	
756		764	
757		765	
758		766	
759			

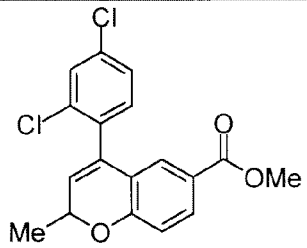
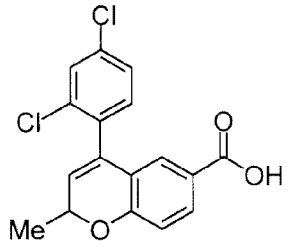
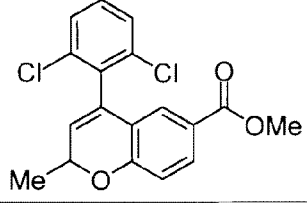
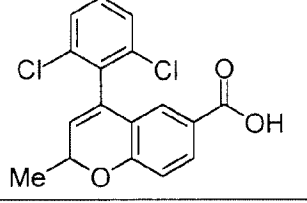
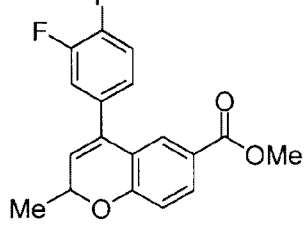
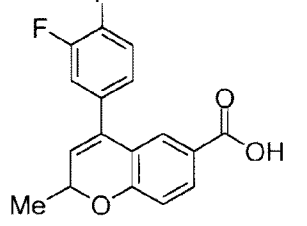
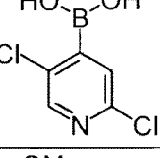
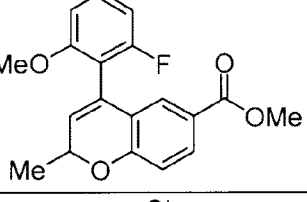
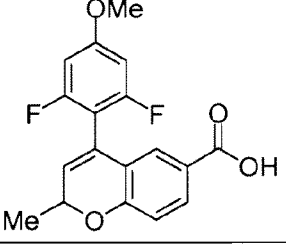
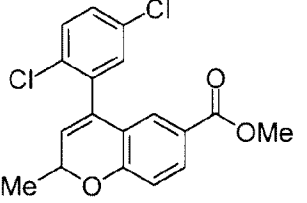
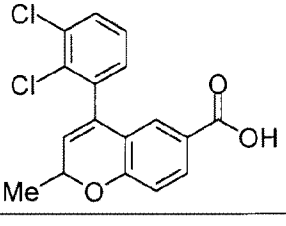
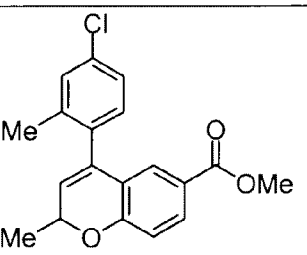
[0099] [表53]

Prep	Str	Prep	Str
767		774	
768		775	
769		776	
770		777	
771		778	
772		779	
773		780	

[0100] [表54]

Prep	Str	Prep	Str
781		787	
782		788	
783		789	
784		790	
785		791	
786		792	

[0101] [表55]

Prep	Str	Prep	Str
793		799	
794		800	
795		801	
796		802	
797		803	
798		804	

[0102] [表56]



Prep	Str	Prep	Str
805		811	
806		812	
807		813	
808		814	
809		815	
810		816	

[0103] [表57]

Prep	Str	Prep	Str
817		824	
818		825	
819		826	
820		827	
821		828	
822		829	
823			

[0104] [表58]

Prep	Str	Prep	Str
830		837	
831		838	
832		839	
833		840	
834		841	
835		842	
836			

[0105] [表59]

Prep	Str	Prep	Str
843		849	
844		850	
845		851	
846		852	
847		853	
848			

[0106] [表60]

Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat
1	1	FAB+:367	39	3	FAB-: 279	76	3	FAB+: 293
2	2	FAB+:325	40	3	FAB-: 279	77	1,2,3	FAB+: 250
3	3	FAB-:309	41	3	FAB-: 267	78	2	FAB+: 308
4	4	EI+: 316	42	3	FAB+: 285	79	3	ESI+: 294
5	5	EI+: 305	43	2	FAB+: 283	80	2	EI+: 292
6	6	FAB+:273	44	2	FAB+: 283	81	2	EI-: 324
7	7	EI+: 265	45	2	FAB+: 299	82	2	EI-: 324
8	8	EI+: 243	46	2	FAB+: 299	83	2	EI+: 324
9	9	CI+:219	47	3	FAB-: 267	84	3	FAB+: 311
10	10	EI+:222	48	3	FAB-: 267	85	3	FAB+: 311
11	11	EI+:220	49	3	FAB+: 285	86	3	FAB+: 311
12	12	EI+:238	50	3	FAB+: 285	87	3	FAB+:252
13	13	EI+:220	51	2	FAB+: 279	88	3	FAB-:255
14	14	ESI-: 301	52	2	FAB+: 279	89	3	FAB-:239
15	15	EI+: 284	53	2	FAB+: 279	90	3	FAB-:255
16	16	EI+:226	54	2	FAB+: 333	91	3	FAB+:257
17	17	ESI+: 375	55	2	FAB+: 333	92	6	EI+:270
18	18	EI+:266	56	2	FAB+: 333	93	3	FAB-:257
20	20	ESI-: 231	57	3	FAB-: 263	94	3	FAB-:279
21	21	ESI+: 233	58	3	FAB-: 263	95	2	EI+:294
22	22	FAB+:265	59	3	FAB-: 263	96	3	FAB-:341
23	23	EI+:226	60	3	FAB-: 317	97	2	EI+:356
24	24	EI+:220	61	3	FAB-: 317	98	3	FAB-:279
25	25	ESI+:223	62	3	FAB-: 317	99	2	EI+:294
26	26	EI+:218	63	2	FAB+: 290	100	3	FAB-:279
27	27	EI+:220	64	2	FAB+: 290	101	2	EI+:294
28	28	FAB+322	65	2	ESI+: 290	102	2	FAB+: 309
29	29	ESI+: 343	66	3	FAB-: 274	103	2	FAB+: 322
30	2	ESI+: 284	67	3	FAB-: 274	104	3	FAB+: 295
31	2	FAB+: 265	68	3	FAB-: 274	105	3	FAB+: 309
32	1	FAB+: 337	69	2	FAB+: 307	106	2	FAB+: 281
33	2	FAB+: 295	70	2	FAB+: 307	107	2	FAB+: 281
34	2	FAB+: 295	71	2	EI+:270	108	2	EI+: 280
35	2	FAB+: 294	72	2	EI+:265	109	2	FAB+: 310
36	2	FAB+: 283	73	2	EI+:254	110	2	EI+: 309
37	2	EI+: 298	74	2	EI+:270	111	2	EI+: 309
38	3	FAB-: 279	75	3	FAB+: 293	112	3	FAB-: 294

[0107] [表61]

Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat
113	3	FAB-: 294	150	3	FAB+: 268	187	1	FAB+:353
114	3	FAB-: 294	151	3	FAB+:308	188	3	FAB-:269
115	3	EI+: 266	152	2	FAB+:266	189	2	EI+:284
116	3	EI+: 266	153	3	FAB-: 296	190	3	FAB-:319
117	3	FAB-: 265	154	3	ESI+:308	191	2	ESI+:335
118	2	FAB+: 313	155	2	FAB-: 333	192	2	EI+: 302
119	2	EI+: 283	156	2	FAB+: 342	193	2	EI+: 302
120	3	FAB+: 298	157	2	FAB+: 320	194	3	FAB+: 292
121	1	FAB+:339	158	1	FAB+:355	195	3	EI+: 288
122	7	EI+: 281	159	3	FAB+:312	196	3	EI+: 289
123	3	ESI+: 270	160	2	FAB+:282	197	2	EI+:300
124	4	FAB+: 315	161	2	FAB+:295	198	2	EI+:310
125	8	EI+: 259	162	2	FAB+:267	199	2	EI+:280
126	2	FAB+: 320	163	2	FAB+:296	200	2	CI+:281
127	3	ESI+: 306	164	3	FAB-:251	201	2	CI+:285
128	5	EI+: 307	165	3	FAB-:281	202	2	EI-: 302
129	2	FAB+: 322	166	3	EI+:280	203	2	EI+: 302
130	3	EI+: 293	167	3	FAB-:267	204	2	EI+: 302
131	3	ESI+: 308	168	3	FAB-:297	205	2	EI+: 320
132	2	EI+: 284	169	3	ESI+:308	206	3	EI+: 289
133	2	EI+: 281	170	3	FAB+:252	207	3	EI+: 288
134	2	FAB+: 314	171	3	FAB-:276	208	3	EI+: 288
135	3	ESI+: 271	172	3	FAB-:269	209	3	EI+: 307
136	3	FAB+: 266	173	2	EI+:291	210	2	EI+:296
137	3	EI+: 300	174	3	FAB-:276	211	2	EI+: 310
138	2	EI+: 300	175	2	FAB+:283	212	2	EI+: 298
139	2	EI+: 296	176	2	EI+:311	213	3	EI+: 285
140	2	FAB+: 312	177	3	FAB-:293	214	3	FAB-: 295
141	2	EI+: 282	178	3	FAB-:288	215	3	CI+:267
142	2	EI+:291	179	3	FAB-: 319	216	3	FAB-:285
143	1	FAB+:357	180	3	FAB+: 307	217	3	FAB-:265
144	2	FAB+:284	181	3	FAB+: 329	218	3	EI+:297
145	1	FAB+:351	182	3	FAB-:263	219	2	EI+: 303
146	2	FAB+:279	183	2	FAB+:308	220	2	EI+: 298
147	2	FAB+:304	184	3	FAB-:267	221	3	EI+: 288
148	3	FAB+: 287	185	3	FAB-:296	222	3	EI+: 284
149	3	FAB-: 281	186	10	EI+:224	223	2	FAB+: 295

Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat
224	3	FAB-: 279	261	1	EI+:350	298	3	FAB+: 293
225	2	EI+: 294	262	2	EI+:278	299	3	EI+: 302
226	3	FAB-: 279	263	3	FAB-:263	300	3	FAB+: 305
227	2	ESI+: 281	264	2	EI+303	301	2	ESI+: 333
228	2	ESI+: 301	265	3	FAB-:288	302	2	ESI+: 319
229	2	EI+: 318	266	2	EI+:305	303	2	EI+: 296
230	3	FAB-: 303	267	2	EI+:334	304	2	EI+: 296
231	14	FAB+: 271	268	2	EI+:310	305	2	EI+: 292
232	14	FAB+: 273	269	2	EI+:280	306	2	EI+: 294
233	2	FAB+:311	270	3	EI+:266	307	3	ESI-: 319
234	3	FAB-:296	271	3	FAB-:295	308	3	ESI-: 303
235	3	FAB-:281	272	3	FAB-:290	309	1	FAB+:353
236	3	FAB-:327	273	3	EI+:320	310	3	FAB-:223
237	2	EI+:292	274	3	FAB-:293	311	3	FAB-: 281
238	2	EI+:292	275	2	EI+:332	312	3	FAB-: 281
239	28	EI+:321	276	3	FAB-:317	313	3	FAB-: 277
240	2	ESI+: 335	277	8	EI+: 259	314	3	FAB-: 279
241	3	FAB-:269	278	2	ESI+: 335	315	5	EI-: 334
242	2	EI+:342	279	7	EI+: 281	316	3	FAB-: 319
243	15	EI+: 252	280	2	ESI+: 321	318	2	ESI+: 297
244	3	EI+: 238	281	2	EI+: 317	319	2	ESI+: 331
245	5	EI+: 309	282	2	EI+: 319	320	5	EI+: 336
246	3	FAB-: 294	283	2	EI+: 319	321	5	EI+: 319
247	5	EI+: 319	284	3	ESI-: 319	324	3	FAB-: 321
248	3	FAB+: 306	285	3	ESI+: 321	325	3	FAB-: 304
249	2	FAB+: 308	286	3	ES-: 305	326	2	ESI+: 353
250	15	FAB-: 253	287	2	EI+: 303	327	3	ESI-: 315
251	2	EI+: 309	288	2	EI+: 306	328	3	ESI-: 337
252	3	ESI-: 292	289	2	EI+: 316	329	2	ESI+: 293
253	3	FAB+: 296	290	2	EI+: 318	330	2	EI+:305
254	2	ESI-: 311	291	3	FAB+: 306	331	3	FAB-:290
255	3	ESI-: 297	292	3	FAB+: 303	332	28	EI+:321
256	2	ESI+: 315	293	3	FAB+: 305	333	2	ESI+: 255
257	3	ESI-: 299	294	8	EI+: 259	334	2	EI+:305
258	7	EI+: 281	295	2	EI+: 319	335	3	FAB+: 361
259	3	EI+:252	296	3	FAB-: 288	336	1	EI+: 352
260	2	ESI+:309	297	3	FAB-: 304	337	26	EI+:239

Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat
338	2	EI+: 368	375	2	FAB+: 301	413	3	FAB+: 305
339	3	ESI-: 353	376	2	FAB+: 301	414	3	FAB+: 305
340	2	ESI+: 369	377	2	EI+: 300	415	3	FAB+: 319
341	2	ESI+: 335	378	2	FAB+: 301	416	20	EI+: 244
342	2	ESI+: 335	379	5	ESI+: 267	417	2	EI+: 292
343	3	ESI+: 321	380	5	ESI+: 266	418	2	EI+: 300
344	3	ESI+: 321	381	5	ESI+: 272	419	2	EI+: 303
345	3	ESI+: 355	382	3	EI+: 286	420	2	ESI+: 349
346	2	ESI+: 271	383	3	EI+: 286	421	2	CI+: 343
347	3	ESI+: 257	384	3	EI+: 286	422	1	EI+:354
348	5	EI+: 312	385	3	FAB-: 285	423	3	FAB-: 285
349	2	EI+: 268	386	3	ESI+: 253	424	3	FAB-: 277
350	3	ESI+: 255	387	3	ESI+: 253	425	3	FAB+: 290
351	3	FAB-: 297	388	2	ESI+: 301	426	18	ESI+: 247
352	2	ESI+: 311	389	3	ESI+: 252	427	2	FAB-: 401
353	2	ESI+: 269	390	3	ESI+: 258	428	2	EI+: 400
354	3	APCI+: 255	391	2	FAB+: 317	429	2	EI+: 308
355	27	EI+: 208	392	2	FAB+: 317	430	1	ESI+: 365
356	2	EI+: 308	393	2	FAB+: 331	431	1	ESI+: 379
357	2	EI+: 322	394	2	FAB+: 319	432	3	EI-: 386
358	1	EI+: 340	395	2	FAB+: 319	433	2	ESI+: 293
359	5	ESI+: 267	396	2	FAB+: 333	434	2	ESI+: 307
360	2	ESI+: 267	397	2	ESI+: 333	435	3	CI: 388
361	2	EI+: 330	398	2	ESI+: 319	436	3	ESI+: 295
362	2	EI+: 318	400	3	ESI-: 285	437	3	ESI-: 277
363	2	EI+: 332	401	3	ESI-: 317	438	3	ESI-: 291
364	2	EI+: 320	402	3	EI+: 304	439	3	ESI-: 327
365	2	EI+: 322	403	3	EI+: 316	440	5	EI+: 330
366	3	FAB-: 293	404	2	ESI+:313	441	3	ESI-: 315
367	3	ESI+: 309	405	3	ESI+:299	442	3	ESI-: 333
368	3	FAB-: 315	406	19	ESI+: 263	443	3	ESI+: 270
369	3	FAB+: 305	407	2	EI+:333	444	5	ESI+: 284
370	3	FAB+: 318	408	3	FAB-:319	445	3	ESI+: 270
371	3	FAB+: 307	409	14	FAB-:225	446	2	ESI+: 296
372	3	ESI-: 327	410	3	FAB+: 303	447	3	ESI+: 282
373	3	FAB-: 307	411	3	FAB-: 301	448	5	ESI+: 280
374	3	ESI+: 253	412	3	FAB+: 317	449	3	ESI+: 266

[0110] [表64]



Prep	PSyn	Dat
450	3	FAB-:319
451	3	FAB-:292
452	3	FAB-:321
453	3	FAB-:285
454	3	FAB-:292
455	3	FAB-:303
456	3	FAB-:290
457	3	FAB-:299
458	3	FAB-:297
459	2	EI+:312
460	3	FAB-:297
461	2	EI+:334
462	2	EI+:318
463	2	EI+:300
464	2	EI+:307
465	2	EI+:336
466	2	EI+:314
467	2	EI+:312
468	2	EI+:307
469	5	APCI+: 316
470	3	ESI+: 302
471	5	ESI+: 316
472	3	ESI+: 302
473	2	EI+: 309
474	1	FAB+: 357
475	25	EI+: 224
476	12	EI+: 242
477	11	EI+ 224
478	2	EI+: 338
479	3	FAB-: 323
480	3	FAB-: 299
481	2	EI+: 314
482	3	FAB-: 294
483	3	FAB-: 269
484	2	EI+: 284

[0111] [表65]

Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat
487	487	EI+: 370	524	3	EI+: 298	561	3	EI+: 298
488	488	EI+: 236	525	3	EI+: 320	562	3	FAB+: 301
489	489	EI+: 314, 316	526	3	FAB-:292	563	2	ESI+: 323
490	490	EI+: 298, 300	527	3	EI+: 316	565	5	ESI+: 280
491	491	ESI+: 295, 297	528	3	EI+: 296	566	5	ESI+: 300
492	492	EI+: 328	529	3	EI+: 282	567	3	ESI+: 286
493	493	ESI+: 284	530	2	EI+: 314	568	2	EI+: 312
494	494	ESI+: 282	531	2	EI+: 314	569	2	EI+: 328
495	495	EI+: 240	532	2	EI+: 336	570	2	EI+: 316
496	496	ESI-: 253	533	2	EI+: 330	571	2	EI+: 318
497	497	ESI+: 249	534	2	EI+: 332	572	5	ESI+: 300
498	498	CI+: 252	535	3	EI+: 300	573	3	ESI+: 286
499	499	ESI+: 192	536	3	EI+: 300	574	3	ESI+: 266
500	500	EI+: 241	537	3	EI+: 322	575	5	ESI+: 284
501	2	ESI+: 266	538	3	EI+: 316	576	3	ESI+: 270
502	5	EI+: 323	539	3	EI+: 318	577	3	EI+: 298
503	11	FAB+: 357	540	2	EI+: 293	578	3	EI+: 314
504	496	EI+: 266	541	2	FAB+: 334	579	3	EI+: 302
505	13	ESI+: 249	542	2	EI+: 332	580	3	EI+: 304
506	1	ESI+: 381	543	2	EI+: 348	581	2	FAB+: 313
507	29	ESI+: 282	544	2	EI+: 292	582	2	FAB+: 313
508	2	EI+: 308	545	5	ESI+: 280	583	2	FAB+: 317
509	3	ESI+: 268	546	3	ESI+: 266	584	2	FAB+: 319
510	3	FAB-: 293	547	2	ESI+: 296	585	5	EI+: 328
511	2	EI+: 312	548	3	ESI+: 282	586	3	FAB-: 297
512	2	EI+: 303	549	2	EI+: 334	587	3	FAB-: 297
513	2	EI+: 292	550	2	EI+: 312	588	3	FAB-: 301
514	2	EI+: 312	551	2	EI+: 336	589	3	FAB+: 305
515	2	EI+: 312	552	2	EI+: 314	590	3	FAB-: 313
516	2	EI+: 334	553	3	ESI+: 280	591	2	EI+: 310
517	2	FAB+: 331	554	3	EI+: 319	592	2	EI+: 306
518	2	FAB+: 310	555	3	EI+: 318	593	3	ESI-: 295
519	2	FAB+: 296	556	3	FAB-: 331	594	3	EI+: 292
520	3	FAB-: 297	557	3	EI+: 278	595	2	EI+: 362
521	3	FAB+: 290	558	6	ESI+: 229	596	2	EI+: 364
522	3	EI+: 278	559	3	ESI-: 213	597	2	EI+: 322
523	3	EI+: 298	560	3	FAB-: 319	598	2	EI+: 314

[0112] [表66]

Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat
599	2	EI+: 344	636	3	ESI+: 312	673	3	FAB-: 271
600	3	FAB+: 295	637	3	ESI+: 295	674	5	EI+: 307
601	3	EI+: 348	638	2	EI+: 307	675	2	EI+: 319
602	3	FAB+: 350	639	5	ESI+: 305	676	5	EI+: 330
603	3	ESI+: 309	640	3	APCI-: 289	677	3	FAB-: 315
604	3	EI+: 300	641	3	FAB-: 283	678	3	FAB-: 292
605	3	FAB+: 330	642	3	EI+: 316	679	3	FAB-: 304
606	2	EI+: 337	643	2	EI+: 330	680	492	EI+: 316
607	3	ESI-: 322	644	2	EI+: 348	681	11	EI+: 330
608	2	EI+: 298	645	3	FAB-: 333	682	5	EI+: 307
609	2	EI+: 298	646	492	EI+: 328	683	5	EI+: 307
610	2	EI+: 316	647	2	EI+: 312	684	3	ESI+: 303
611	5	ESI+: 272	648	3	EI+: 298	685	3	FAB-: 292
612	3	ESI+: 258	649	2	EI+: 330	686	3	FAB-: 292
613	3	ESI+: 270	650	3	EI+: 316	687	27	ESI+: 261
614	5	EI+: 316	651	3	EI+: 296	688	1	EI+: 352
615	5	EI+: 316	652	2	EI+: 310	689	1	EI+: 352
616	27	FAB+: 221	653	3	EI+: 284	690	13	FAB+: 221
617	488	EI+: 384	654	3	CI+: 303	691	492	EI+: 316
618	5	EI+: 318	655	2	EI+: 319	692	492	EI+: 284
619	5	EI+: 318	656	3	EI+: 305	693	492	EI+: 269
620	3	FAB-: 301	657	2	EI+: 312	694	1	ESI+: 393
621	3	FAB-: 301	658	3	EI+: 298	695	2	ESI+: 375
622	7	FAB+: 353	659	492	EI+: 316	696	3	ESI+: 361
623	3	FAB-: 303	660	492	EI+: 316	697	3	FAB-: 301
624	3	FAB-: 303	661	2	ESI+: 300	698	492	EI+: 304
625	2	EI+: 334	662	3	ESI+: 286	699	3	ESI-: 269
626	3	ESI-: 319	663	3	ESI+: 315	701	11	EI+: 220
627	5	EI+: 307	664	3	ESI+: 315	702	12	EI+: 238
628	5	EI+: 307	665	3	ESI-: 301	703	13	FAB+: 221
629	3	FAB+: 294	666	3	EI+: 302	704	11	EI+: 220
630	3	FAB+: 294	667	3	FAB+: 323	705	12	EI+: 238
631	5	ESI+: 297	668	492	EI+: 298	707	3	EI+: 318
632	3	ESI+: 283	669	492	EI+: 286	708	3	EI+: 282
633	5	ESI+: 300	670	492	EI+: 286	709	2	EI+: 296
634	3	ESI+: 286	671	3	FAB-: 283	710	1	EI+: 368
635	2	APCI+: 326	672	3	FAB-: 271	711	18	ESI+: 323

[0113] [表67]

Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat	Prep	PSyn	Dat
712	3	ESI+: 309	749	5	EI+: 299	786	3	ESI-: 317
713	2	EI+: 350	750	2	ESI+: 309	787	2	EI+: 334
714	3	EI+: 336	751	3	ESI-: 293	788	2	EI+: 350
715	2	ESI+: 335	752	5	EI+: 333	789	3	FAB+: 321
716	3	ESI-: 319	753	3	ESI+: 286	790	3	FAB-: 335
717	3	EI+: 334	754	3	ESI+: 320	791	2	EI+: 346
718	2	EI+: 348	755	492	EI+: 293	792	2	EI+: 348
719	3	EI+: 318	756	489	EI+: 300, 302	793	2	EI+: 348
720	2	EI+: 332	757	3	FAB-: 278	794	2	EI+: 348
721	3	EI+: 334	758	492	EI+: 323	795	2	EI+: 316
722	2	EI+: 348	759	3	ESI-: 308	796	499	ESI+: 192
723	3	EI+: 318	760	2	ESI+: 317	797	3	FAB+: 333
724	2	EI+: 332	761	2	ESI+: 316	798	3	FAB-: 333
725	2	EI+: 332	762	2	ESI+: 282	799	3	FAB-: 333
726	3	FAB-: 319	763	3	ESI-: 301	800	3	FAB-: 333
727	2	EI+: 334	764	3	ESI-: 300	801	3	FAB+: 303
728	492	EI+: 312	765	3	ESI-: 266	802	2	EI+: 328
729	3	FAB+: 256	766	2	EI+: 316	803	2	EI+: 348
730	3	FAB-: 308	767	2	EI+: 316	804	2	EI+: 328
731	3	FAB-: 297	768	2	EI+: 332	805	2	ESI+: 323
732	492	EI+: 300	769	2	EI+: 294	806	2	ESI+: 337
733	2	ESI+: 321	770	3	EI+: 302	807	2	ESI+: 350
734	2	ESI+: 357	771	3	EI+: 302	808	2	ESI+: 350
735	2	ESI+: 373	772	3	FAB+: 319	809	17	ESI+: 296
736	3	ESI-: 305	773	3	EI+: 280	810	3	ESI+: 315
737	3	ESI-: 341	774	5	ESI+: 302	811	3	FAB+: 335
738	3	ESI-: 357	775	3	ESI+: 288	812	3	ESI+: 315
739	3	FAB+: 287	776	4	ESI+: 263	813	3	ESI-: 307
740	492	EI+: 342	777	2	ESI+: 283	814	3	ESI-: 323
741	3	FAB-: 327	778	2	ESI+: 300	815	3	ESI-: 334
742	492	FAB+: 270	779	2	ESI+: 300	816	3	ESI-: 334
743	3	FAB+: 256	780	2	ESI+: 315	817	4	EI+: 330
744	2	ESI+: 347	781	2	ESI+: 333	818	2	ESI+: 329
745	3	ESI-: 331	782	3	ESI+: 268	819	2	ESI+: 329
746	18	ESI+: 349	783	3	ESI-: 284	820	2	ESI+: 329
747	3	ESI+: 335	784	3	ESI-: 284	821	2	ESI+: 345
748	1	ESI+: 381	785	3	ESI-: 299	822	3	ESI+: 282

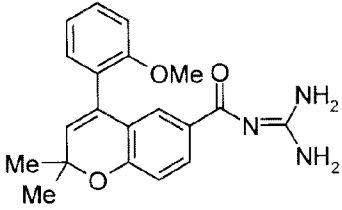
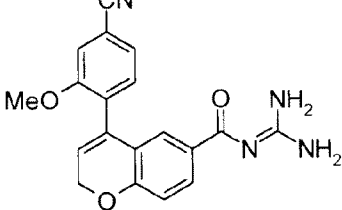
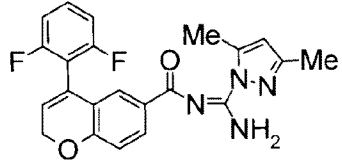
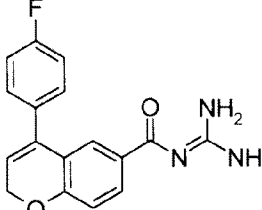
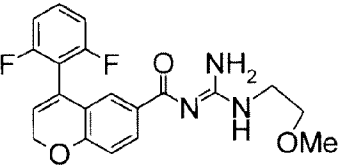
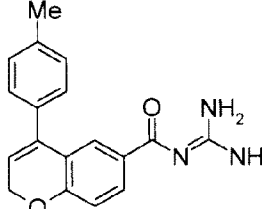
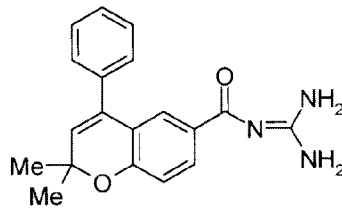
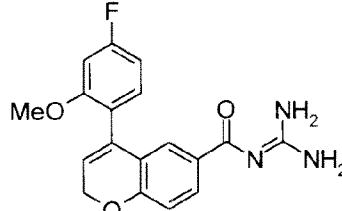
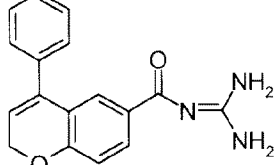
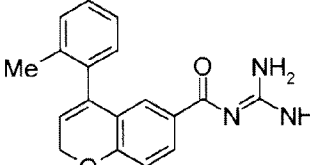
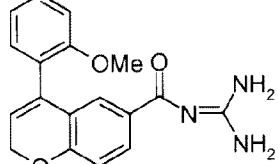
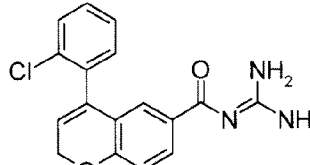
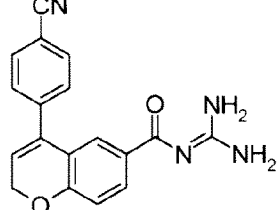
[0114] [表68]

Prep	PSyn	Dat
823	494	ESI+: 282
824	17	ESI+: 296
825	3	ESI+: 282
826	5	EI+: 346
827	5	EI+: 317
828	3	ESI-: 304
829	2	EI+: 328
830	2	EI+: 335
831	3	ESI-: 313
832	3	ESI-: 313
833	3	ESI-: 313
834	3	ESI-: 329
835	2	A/E+: 306
836	5	ESI+: 324
837	5	A/E+: 324
838	5	ESI+: 324
839	5	ESI+: 324
840	5	ESI+: 316
841	3	ESI-: 290
842	3	ESI-: 308
843	3	ESI-: 308
844	3	ESI-: 308
845	3	ESI-: 308
846	3	ESI-: 300
847	3	ESI+: 333
848	3	ESI+: 315
849	3	ESI+: 322
850	5	ESI+: 287
851	5	ESI-: 287
852	3	ESI-: 271
853	3	ESI-: 271

[0115] [表69]

Prep	PSyn	Dat (NMR)
19	19	CDCl <sub>3</sub> : 1.30 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.83-1.92 (0.7H, m), 2.01-2.12 (0.7H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.46-2.53 (0.7H, m), 2.62-2.68 (0.3H, m), 3.06-3.13 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.15-4.23 (0.7H, m), 4.40-4.46 (0.3H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 8.12-8.17 (1H, m), 8.66-8.69 (1H, m)
317	2	CDCl <sub>3</sub> : 1.68 (3H, s), 2.35-2.48 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.69-6.74 (2H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m)
322	3	DMSO-d <sub>6</sub> : 1.63 (3H, s), 2.35-2.39 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.68 (3H, s), 6.83-6.88 (1H, m), 6.99-7.06 (3H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.62-7.65 (1H, m)
323	3	DMSO-d <sub>6</sub> : 1.70 (3H, s), 2.40-2.44 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.20-7.24 (1H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.45-7.51 (1H, m), 7.67-7.69 (1H, m)
399	2	CDCl <sub>3</sub> : 2.39-2.46 (2H, m), 2.88-2.94 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.03-6.06 (1H, m), 6.73-6.79 (1H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.19-7.22 (1H, m), 7.32-7.34 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m)
485	485	CDCl <sub>3</sub> : 2.56-2.64 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.24 (1H, s), 7.97-8.03 (1H, m), 8.43-8.47 (1H, m), 12.38 (1H, brs)
486	486	CDCl <sub>3</sub> : 2.68-2.78 (2H, m), 2.92-3.01 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.09-7.20 (2H, m), 7.24-7.48 (10H, m), 7.89-7.95 (1H, m)
564	1	CDCl <sub>3</sub> : 2.80-2.88 (2H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.01-8.05 (1H, m), 8.19 (1H, s)

[0116] [表70]

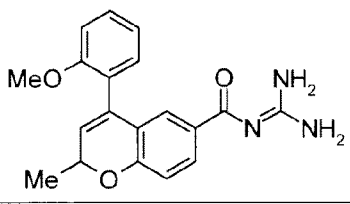
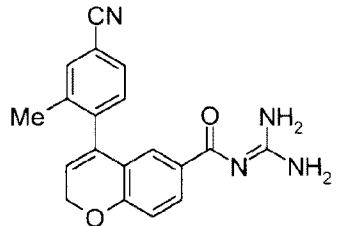
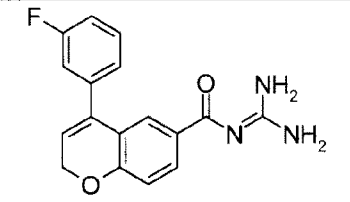
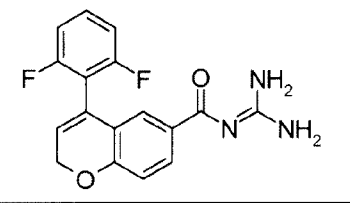
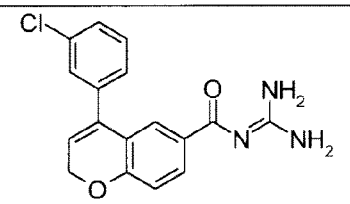
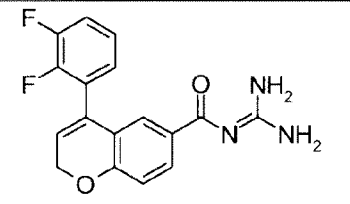
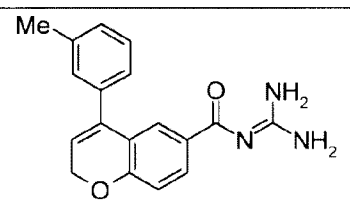
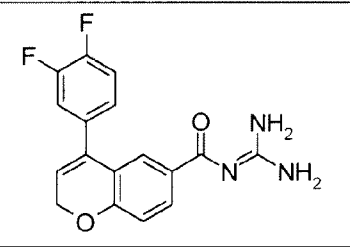
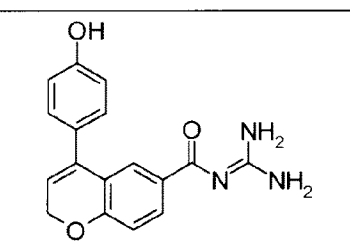
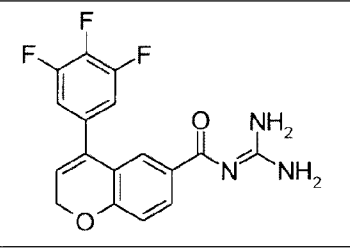
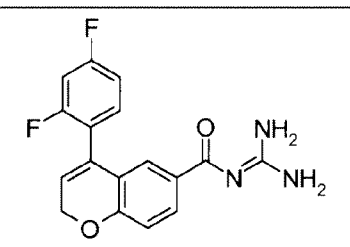
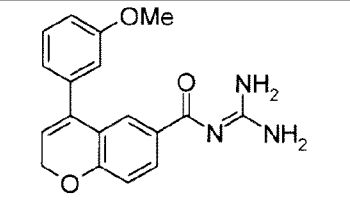
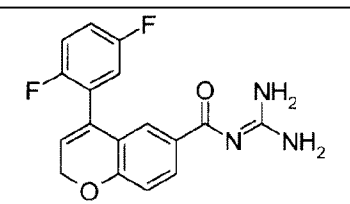
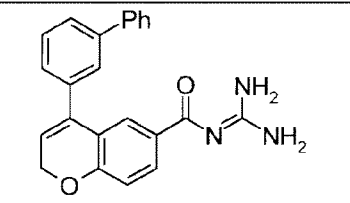
Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-01	HCl		1-08	HCl	
1-02			1-09	HCl	
1-03	HCl		1-10	HCl	
1-04	HCl		1-11	HCl	
1-05	HCl		1-12	HCl	
1-06	HCl		1-13	HCl	
1-07	HCl				

[0117] [表71]

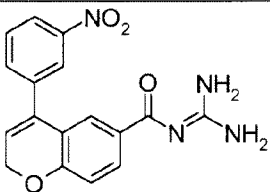
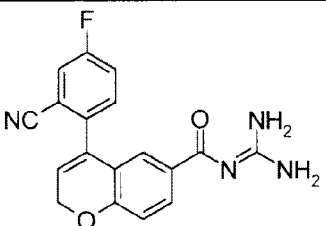
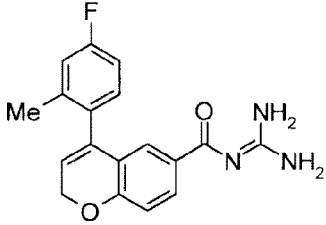
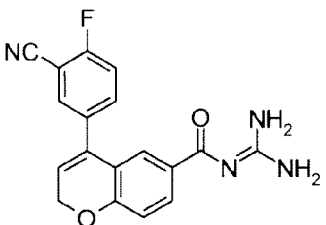
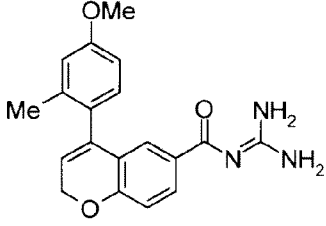
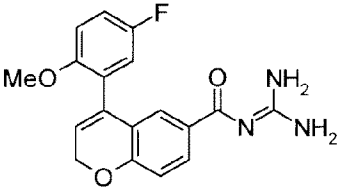
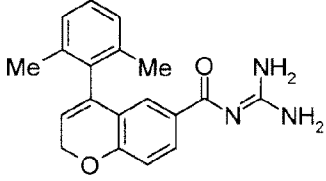
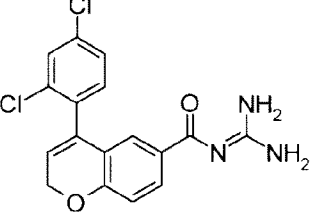
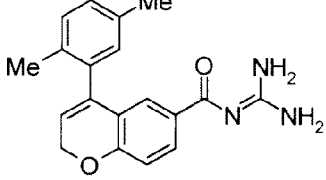
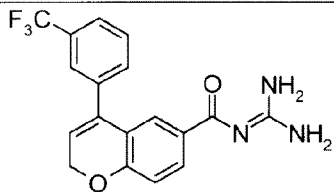
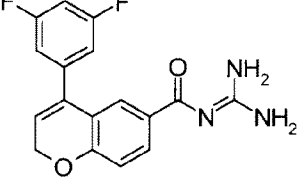
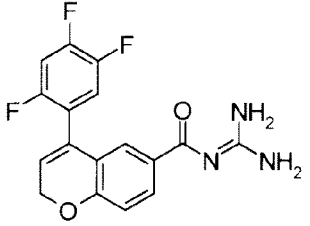
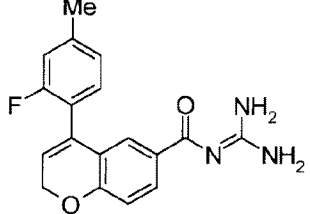
Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-14	HCl		1-20	HCl	
1-15	HCl		1-21	HCl	
1-16	HCl		1-22	HCl	
1-17	HCl		1-23	HCl	
1-18	HCl		1-24	HCl	
1-19	HCl		1-25	HCl	
			1-26	HCl	

[0118] [表72]

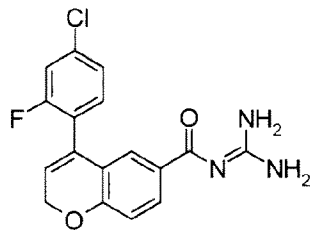
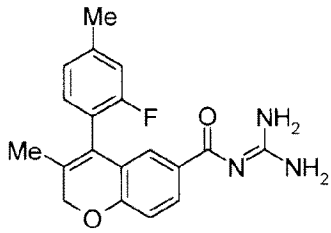
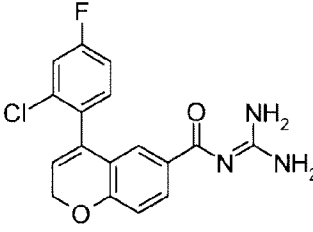
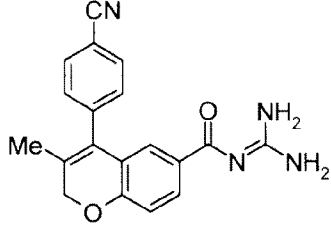
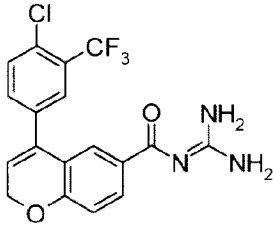
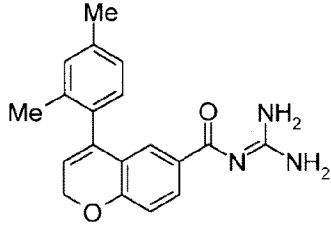
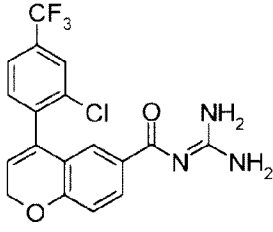
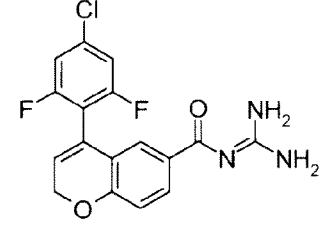
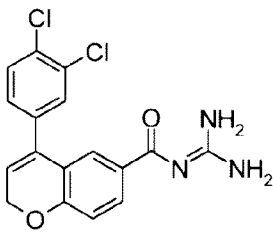
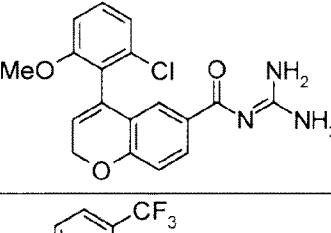
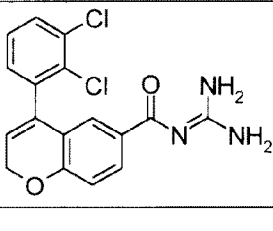
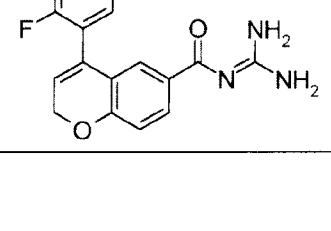


Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-27	HCl		1-34	HCl	
1-28	HCl		1-35	HCl	
1-29	HCl		1-36	HCl	
1-30	HCl		1-37	HCl	
1-31	HCl		1-38	HCl	
1-32	HCl		1-39	HCl	
1-33	HCl		1-40	HCl	

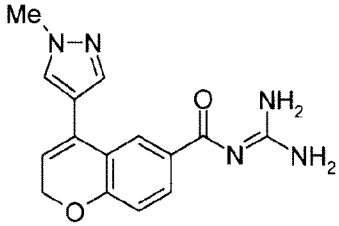
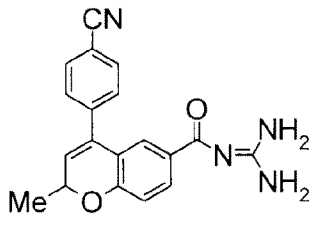
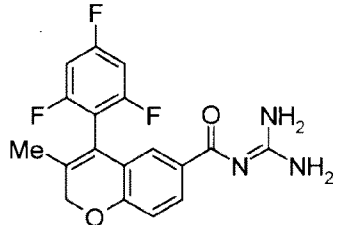
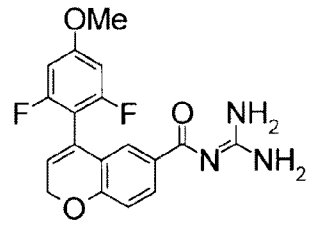
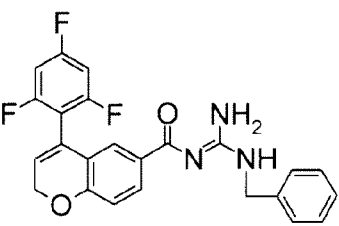
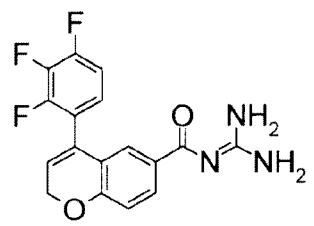
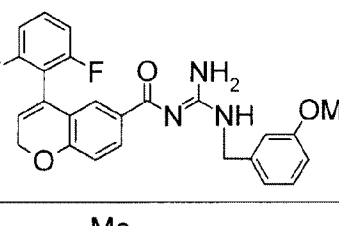
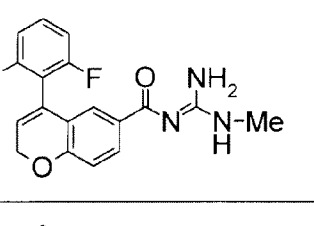
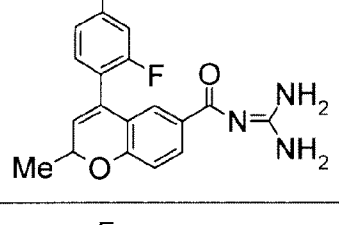
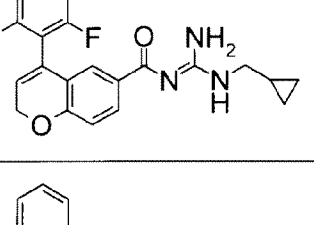
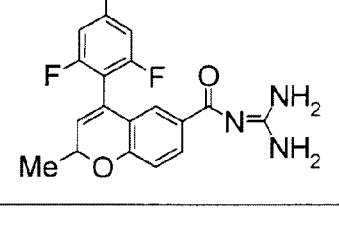
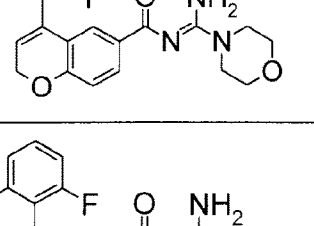
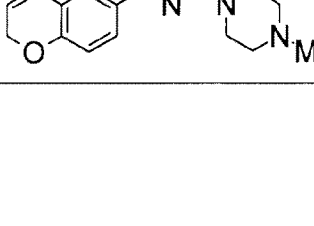
[0119] [表73]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-41	HCl		1-48	HCl	
1-42	HCl		1-49	HCl	
1-43	HCl		1-50	HCl	
1-44	HCl		1-51	HCl	
1-45	HCl		1-52	HCl	
1-46	HCl		1-53	HCl	
1-47	HCl				

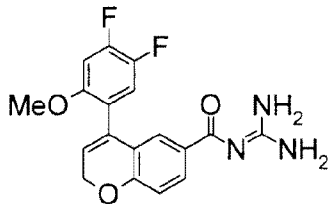
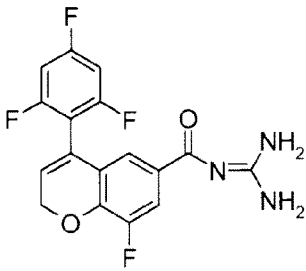
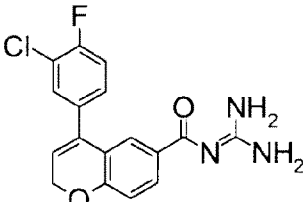
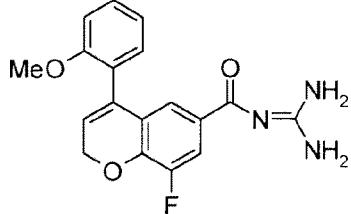
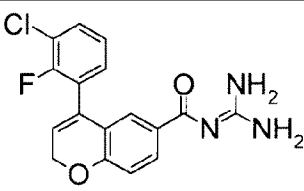
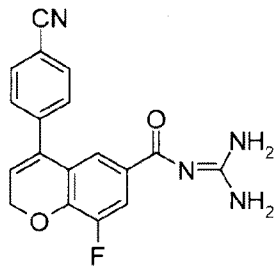
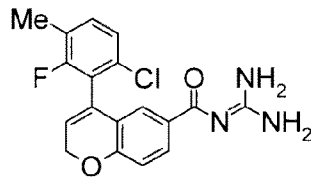
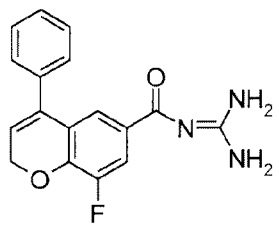
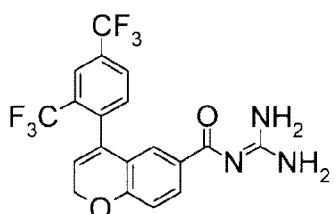
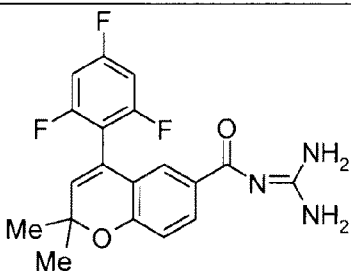
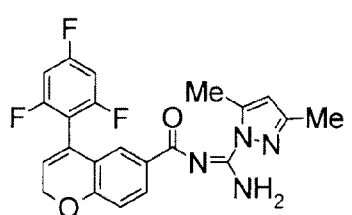
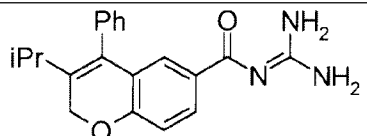
[0120] [表74]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-54	HCl		1-60	HCl	
1-55	HCl		1-61	HCl	
1-56	HCl		1-62	HCl	
1-57	HCl		1-63	HCl	
1-58	HCl		1-64	HCl	
1-59	HCl		1-65	HCl	

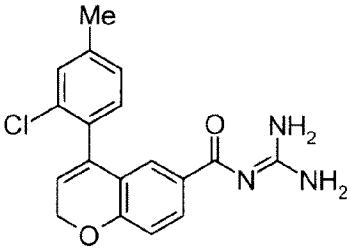
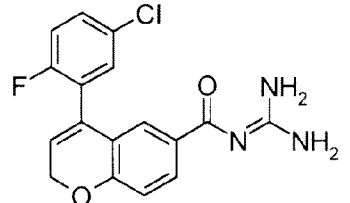
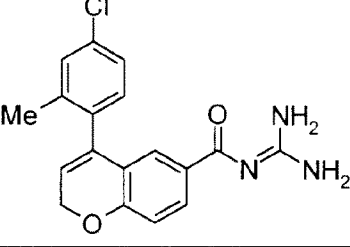
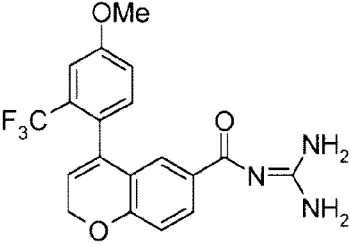
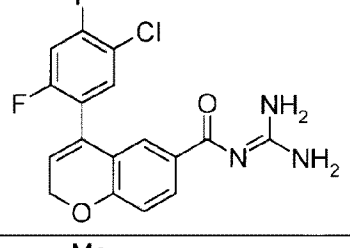
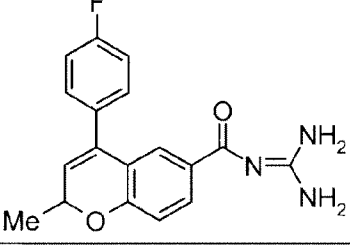
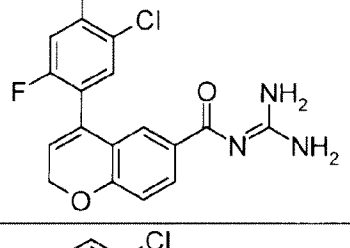
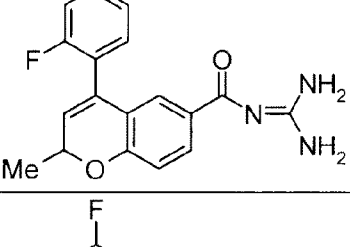
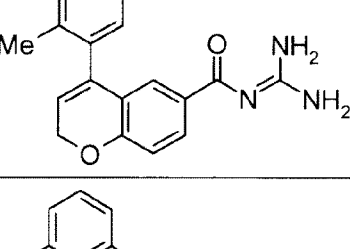
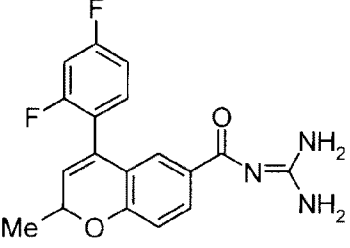
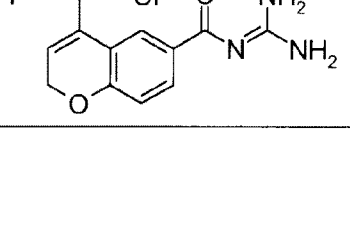
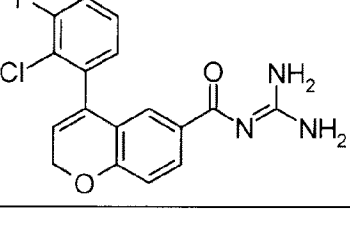
[0121] [表75]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-66	HCl		1-72	HCl	
1-67	HCl		1-73	HCl	
1-68	HCl		1-74	HCl	
1-69	HCl		1-75	HCl	
1-70	HCl		1-76	HCl	
1-71	HCl		1-77	HCl	
			1-78	2HCl	

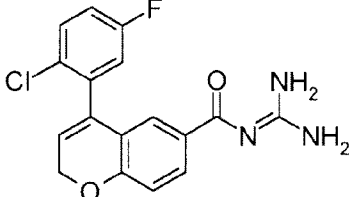
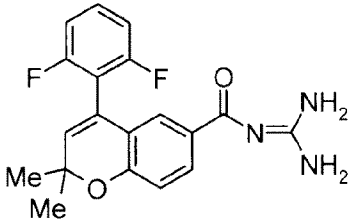
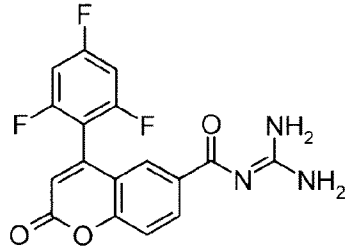
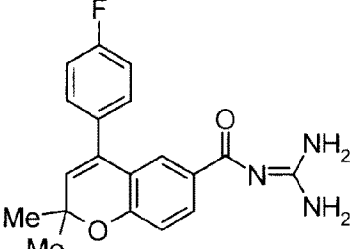
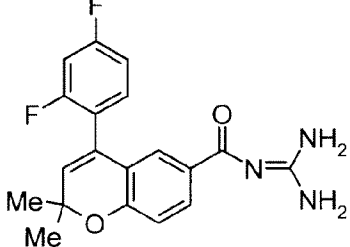
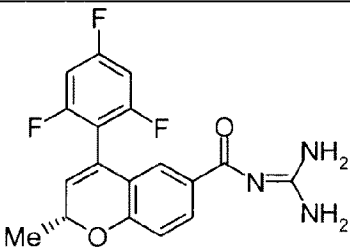
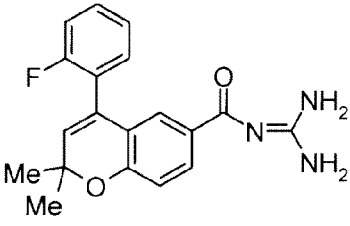
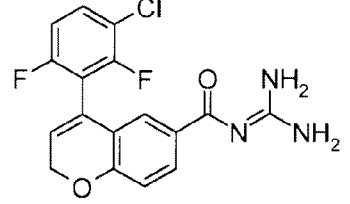
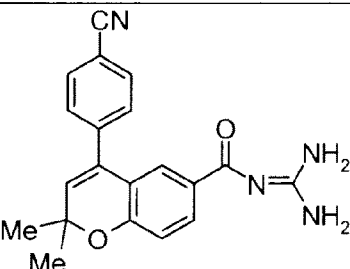
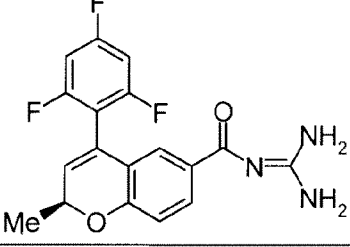
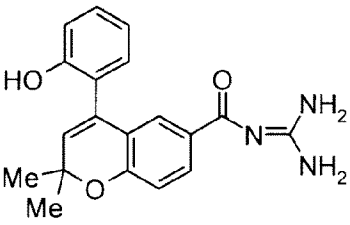
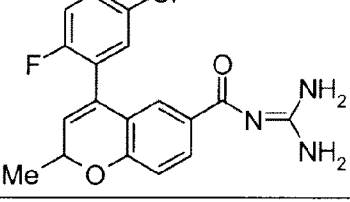
[0122] [表76]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-79	HCl		1-85	HCl	
1-80	HCl		1-86	HCl	
1-81	HCl		1-87	HCl	
1-82	HCl		1-88	HCl	
1-83	HCl		1-89	HCl	
1-84			1-90	HCl	

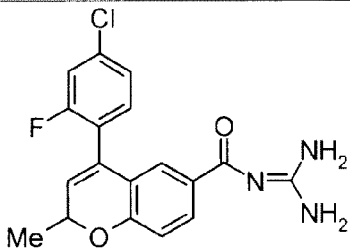
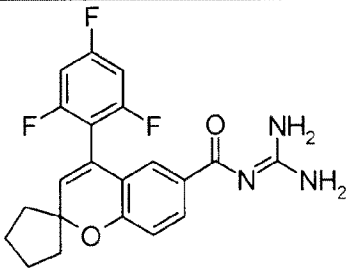
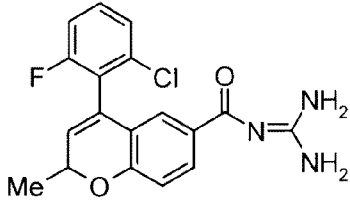
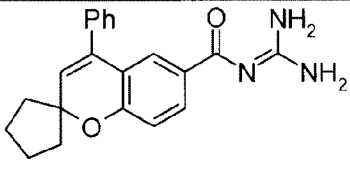
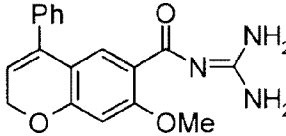
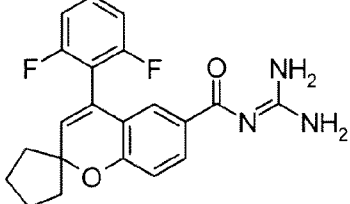
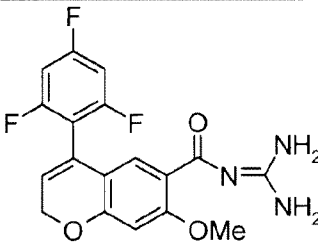
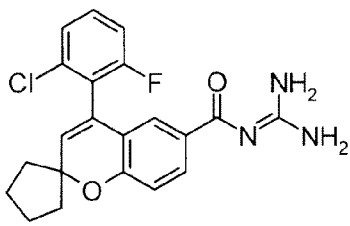
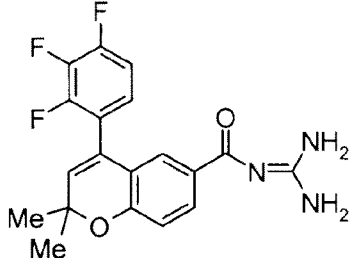
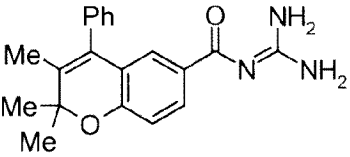
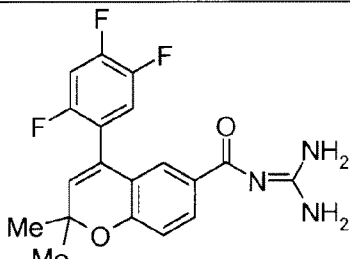
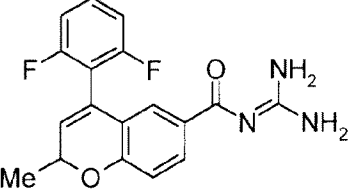
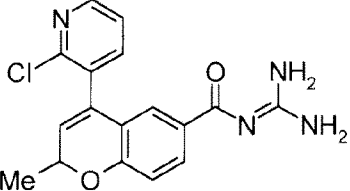
[0123] [表77]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-91	HCl		1-97	HCl	
1-92	HCl		1-98	HCl	
1-93	HCl		1-99	HCl	
1-94	HCl		1-100	HCl	
1-95	HCl		1-101	HCl	
1-96	HCl		1-102	HCl	

[0124] [表78]

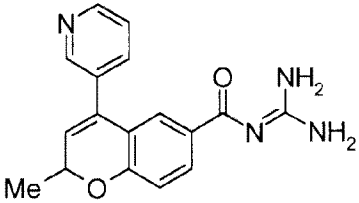
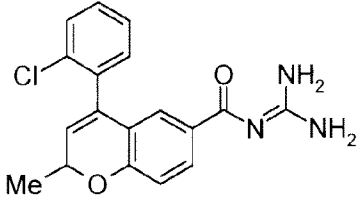
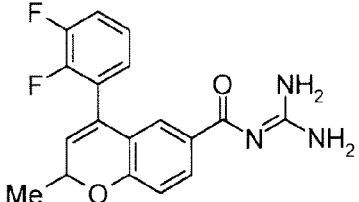
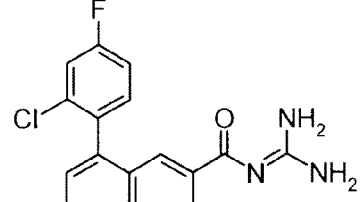
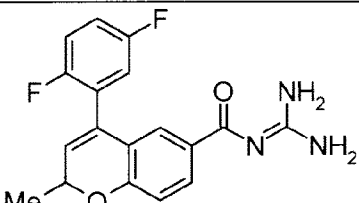
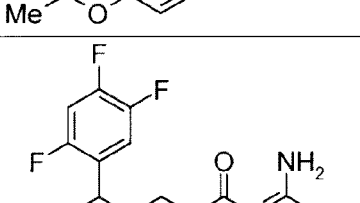
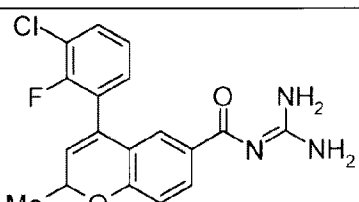
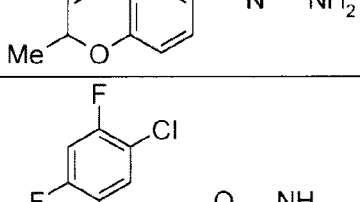
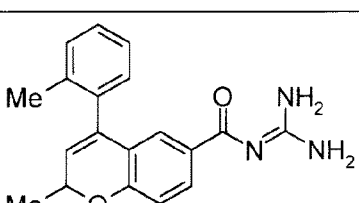
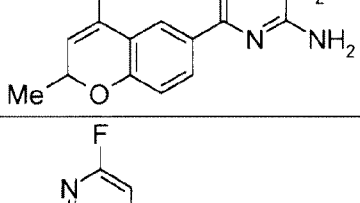
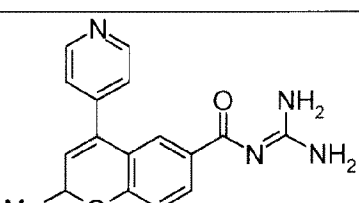
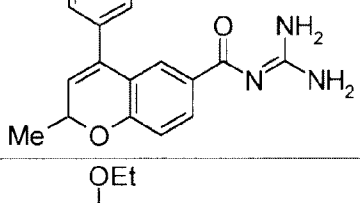
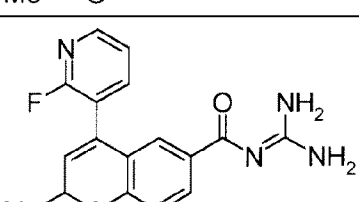
Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-103	HCl		1-109	HCl	
1-104	HCl		1-110	HCl	
1-105	HCl		1-111	HCl	
1-106	HCl		1-112	HCl	
1-107	HCl		1-113	HCl	
1-108	HCl		1-114	HCl	

[0125] [表79]

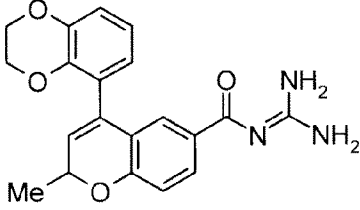
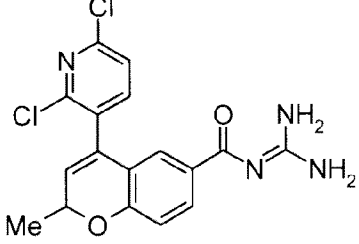
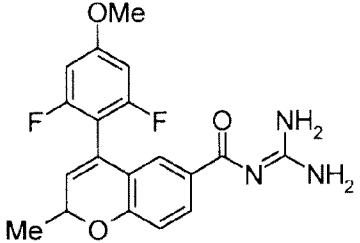
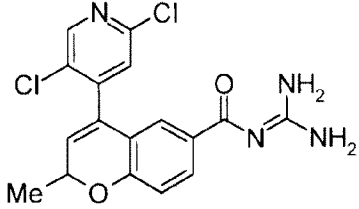
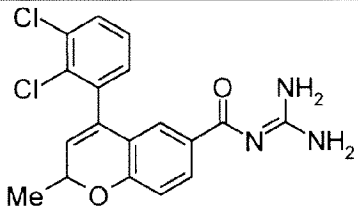
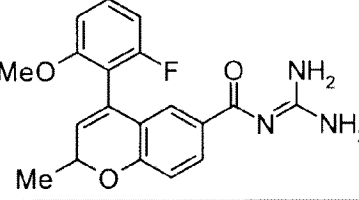
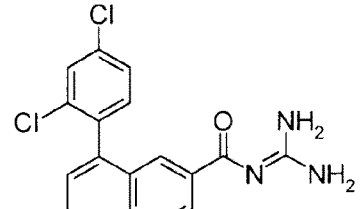
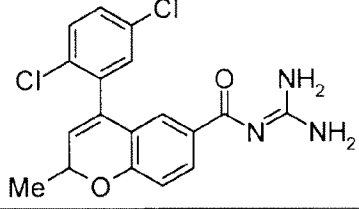
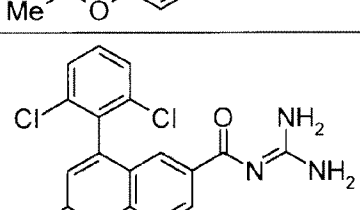
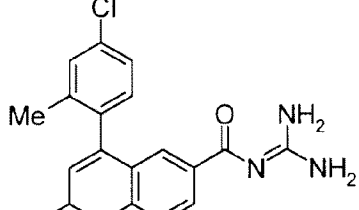
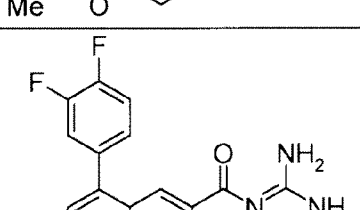
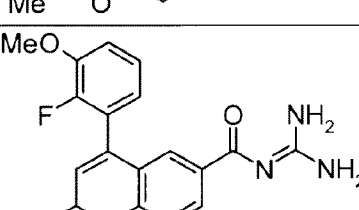
Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-115	HCl		1-121	HCl	
1-116	HCl		1-122	HCl	
1-117	HCl		1-123	HCl	
1-118	HCl		1-124	HCl	
1-119	HCl		1-125	HCl	
1-120	HCl		1-126	HCl	
			1-127	2HCl	

[0126] [表80]

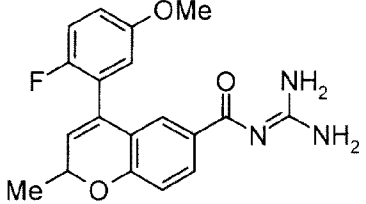
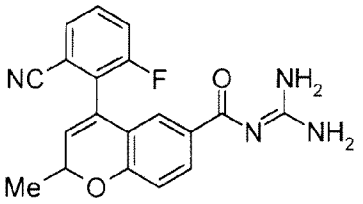
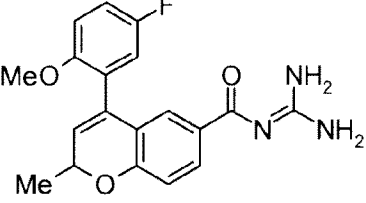
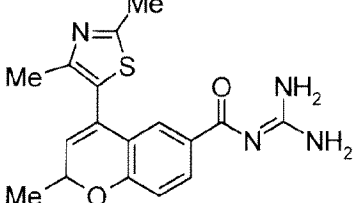
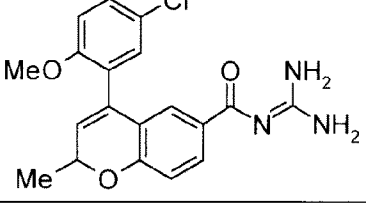
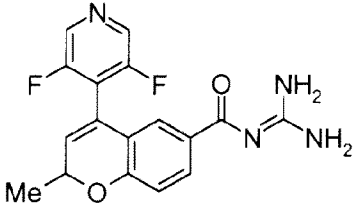
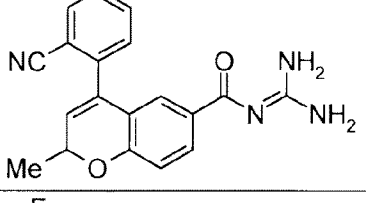
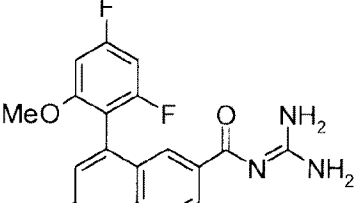
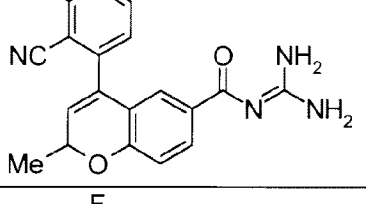
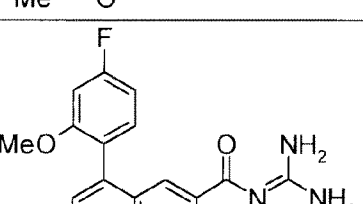
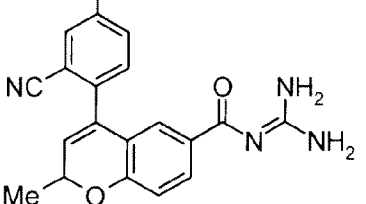
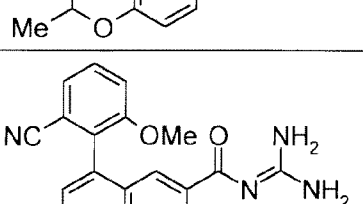
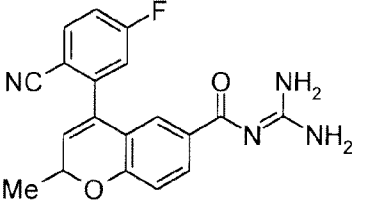


Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-128	2HCl		1-135	HCl	
1-129	HCl		1-136	HCl	
1-130	HCl		1-137	HCl	
1-131	HCl		1-138	HCl	
1-132	HCl		1-139	2HCl	
1-133	HCl		1-140	2HCl	
1-134	2HCl				

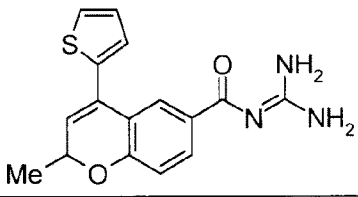
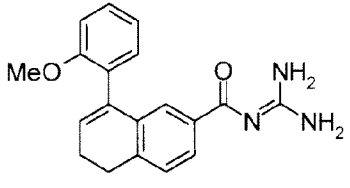
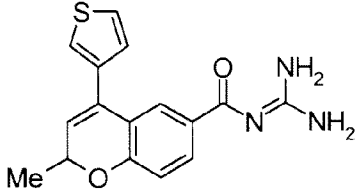
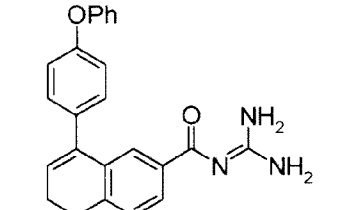
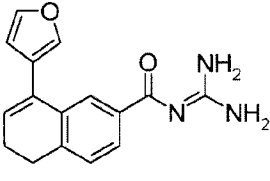
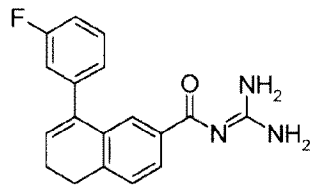
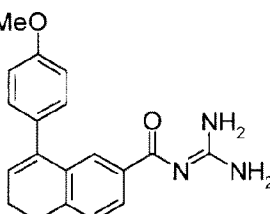
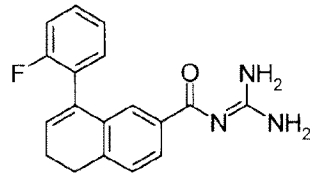
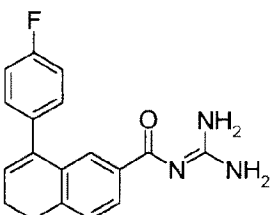
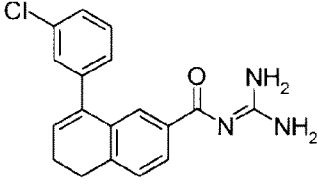
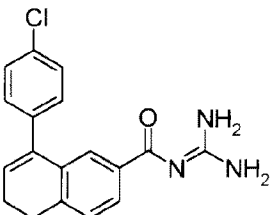
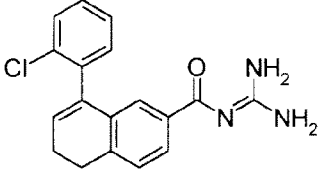
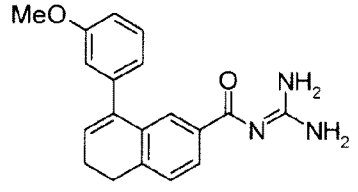
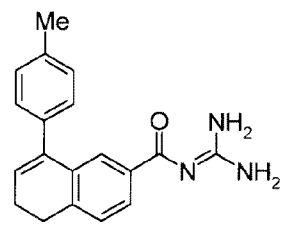
[0127] [表81]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-141	HCl		1-147	HCl	
1-142	HCl		1-148	HCl	
1-143	HCl		1-149	HCl	
1-144	HCl		1-150	HCl	
1-145	HCl		1-151	HCl	
1-146	HCl		1-152	HCl	

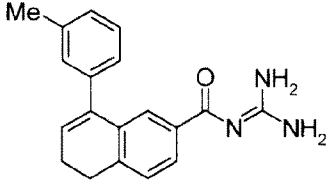
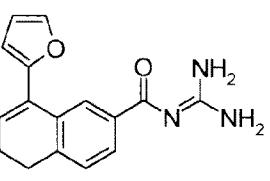
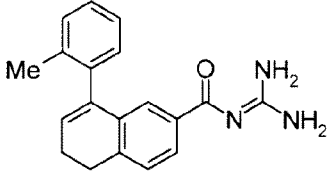
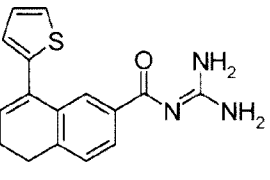
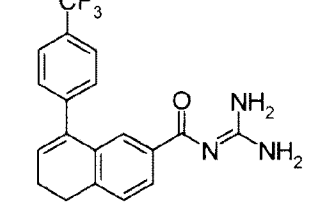
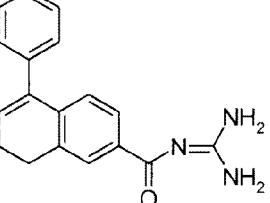
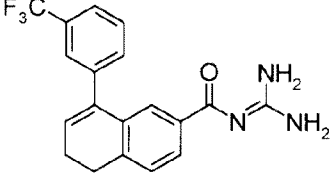
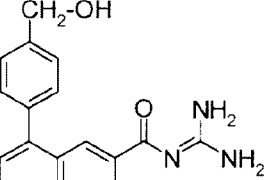
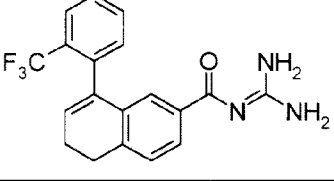
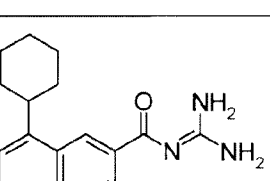
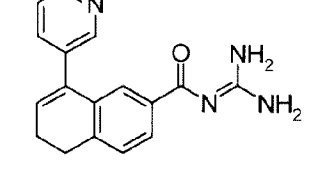
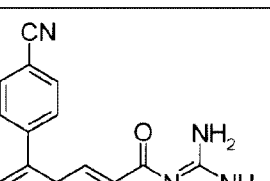
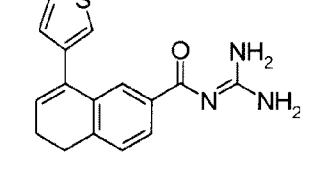
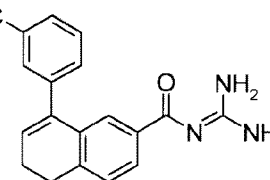
[0128] [表82]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-153	HCl		1-160	HCl	
1-154	HCl		1-161	2HCl	
1-155	HCl		1-162	2HCl	
1-156	HCl		1-163	HCl	
1-157	HCl		1-164	HCl	
1-158	HCl		1-165	HCl	
1-159	HCl				

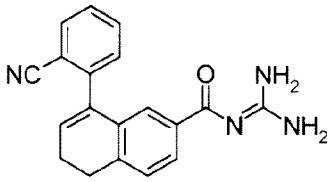
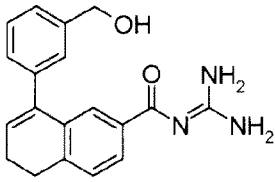
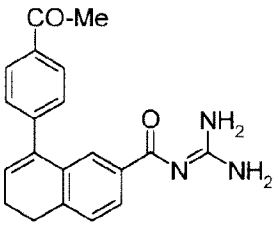
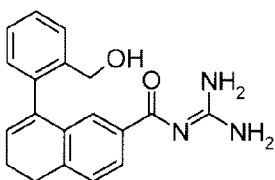
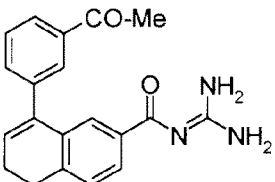
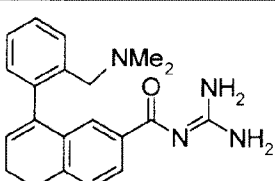
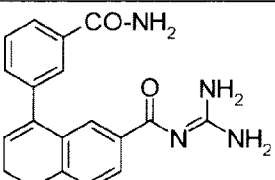
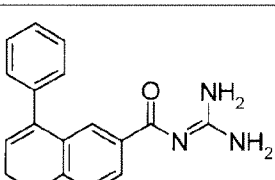
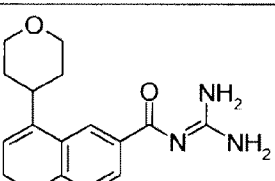
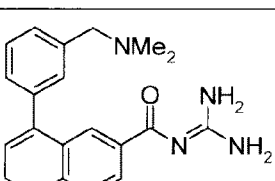
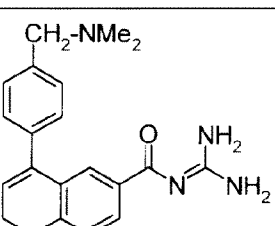
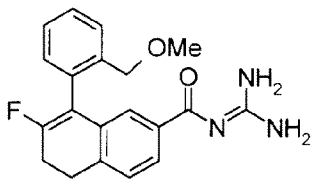
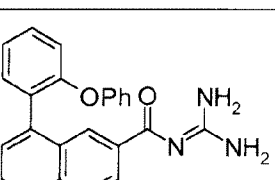
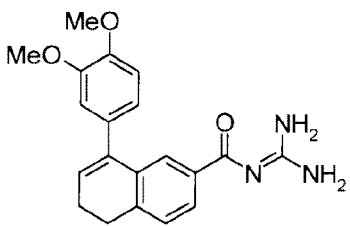
[0129] [表83]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
1-166	HCl		2-06	HCl	
1-167	HCl		2-07	HCl	
2-01	Me-SO <sub>3</sub> H		2-08	HCl	
2-02	HCl		2-09	HCl	
2-03	HCl		2-10	HCl	
2-04	HCl		2-11	HCl	
2-05	HCl		2-12	HCl	

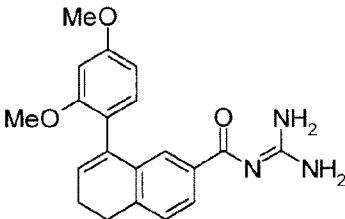
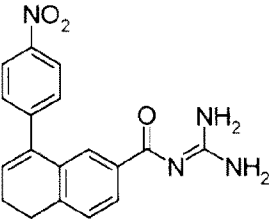
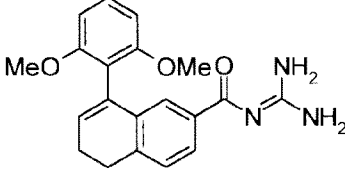
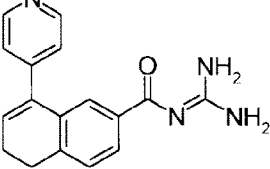
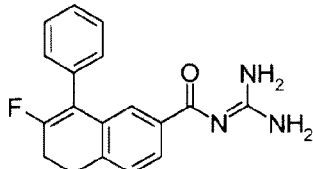
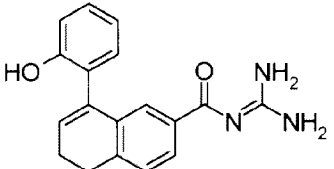
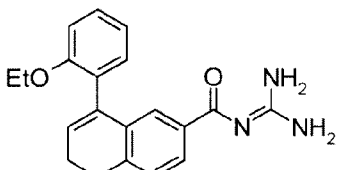
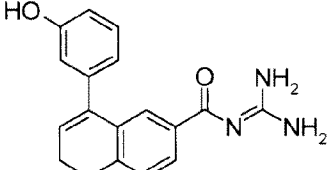
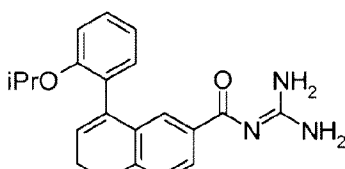
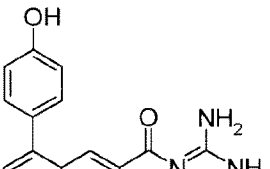
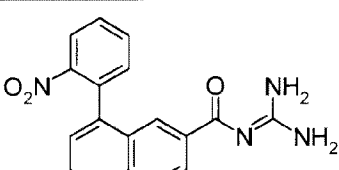
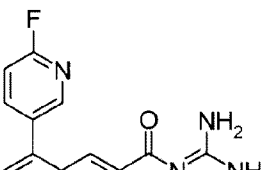
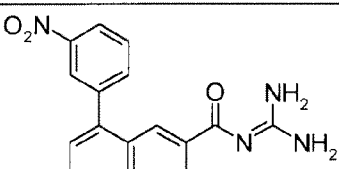
[0130] [表84]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-13	HCl		2-20	HCl	
2-14	HCl		2-21	HCl	
2-15	HCl		2-22	HCl	
2-16	HCl		2-23	HCl	
2-17	HCl		2-24	HCl	
2-18	2HCl		2-25	HCl	
2-19	HCl		2-26	HCl	

[0131] [表85]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-27	HCl		2-34	HCl	
2-28	HCl		2-35	HCl	
2-29	HCl		2-36	2HCl	
2-30	HCl		2-37	Me-SO <sub>3</sub> H	
2-31	HCl		2-38	2HCl	
2-32	2HCl		2-39	HCl	
2-33	HCl		2-40	HCl	

[0132] [表86]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-41	HCl		2-48	HCl	
2-42	HCl		2-49	HCl	
2-43	HCl		2-50	HCl	
2-44	HCl		2-51	HCl	
2-45	HCl		2-52	HCl	
2-46	HCl		2-53	2HCl	
2-47	HCl				

[0133] [表87]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-54	HCl		2-60	HCl	
2-55	HCl		2-61	HCl	
2-56	HCl		2-62	HCl	
2-57	HCl		2-63	HCl	
2-58	HCl		2-64	HCl	
2-59	HCl		2-65	HCl	

[0134] [表88]



Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-66	HCl		2-72	HCl	
2-67	HCl		2-73	HCl	
2-68	HCl		2-74	HCl	
2-69	HCl		2-75	HCl	
2-70	HCl		2-76	HCl	
2-71	HCl		2-77	HCl	

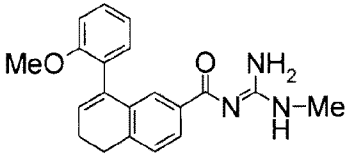
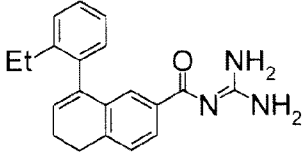
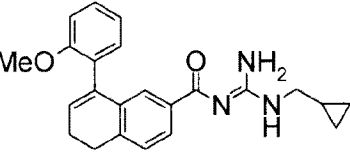
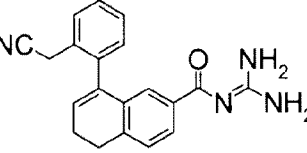
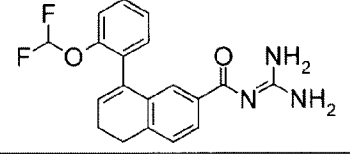
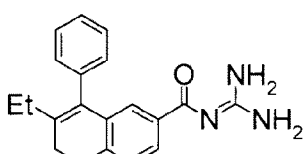
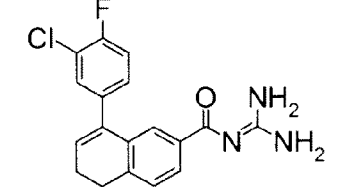
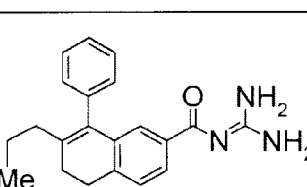
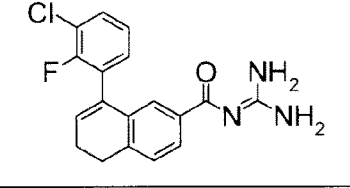
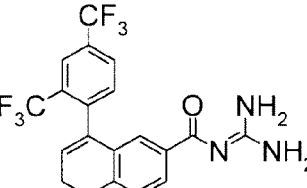
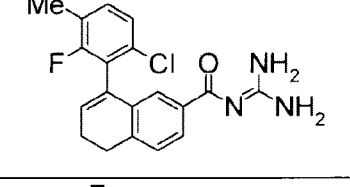
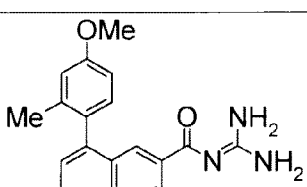
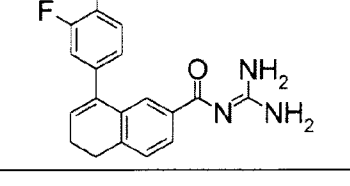
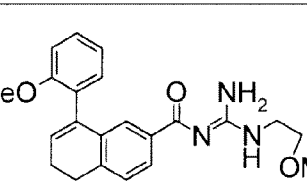
[0135] [表89]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-78	HCl		2-85	HCl	
2-79	HCl		2-86	2HCl	
2-80	HCl		2-87	HCl	
2-81	HCl		2-88	HCl	
2-82	HCl		2-89	2HCl	
2-83	HCl		2-90	HCl	
2-84	2HCl		2-91	HCl	

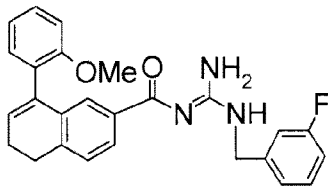
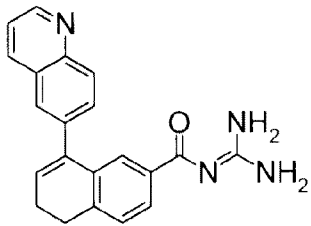
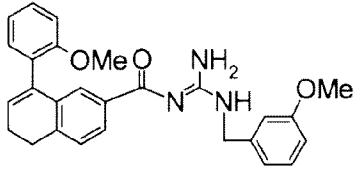
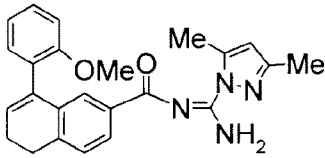
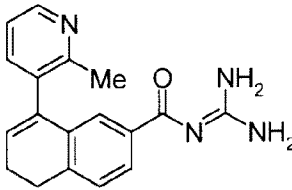
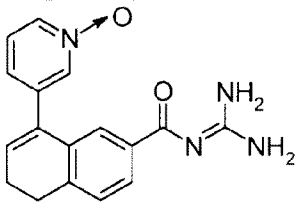
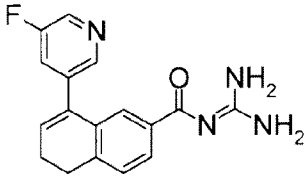
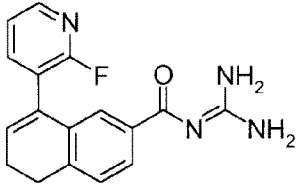
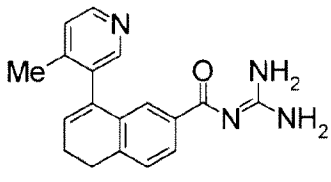
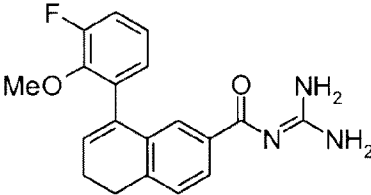
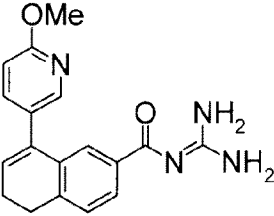
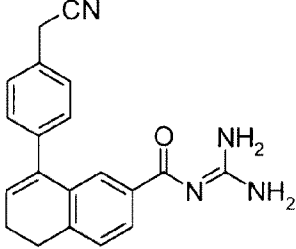
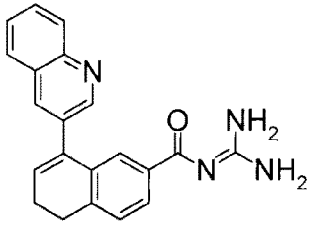
[0136] [表90]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-92	2HCl		2-99	HCl	
2-93	HCl		2-100		
2-94	HCl		2-101	HCl	
2-95	HCl		2-102	HCl	
2-96	HCl		2-103	HCl	
2-97	HCl		2-104	HCl	
2-98	HCl		2-105	HCl	

[0137] [表91]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-106	HCl		2-113	HCl	
2-107	HCl		2-114	HCl	
2-108	HCl		2-115	HCl	
2-109	HCl		2-116	HCl	
2-110	HCl		2-117	HCl	
2-111	HCl		2-118	HCl	
2-112	HCl		2-119	HCl	

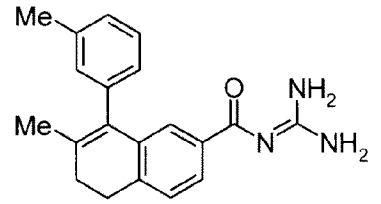
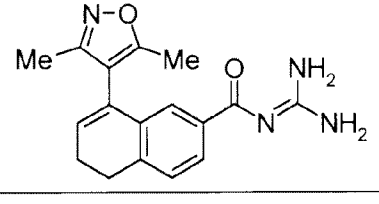
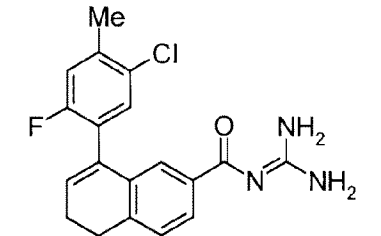
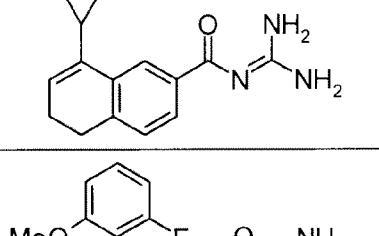
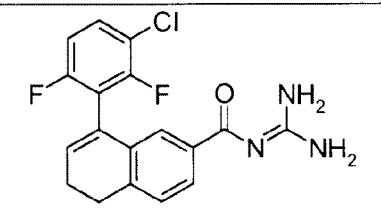
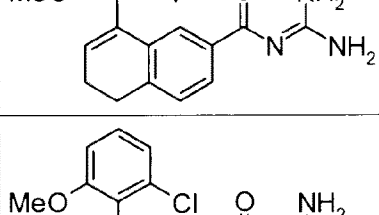
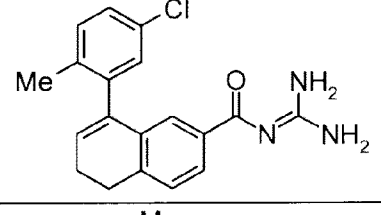
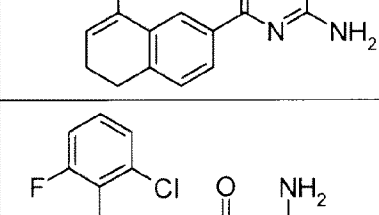
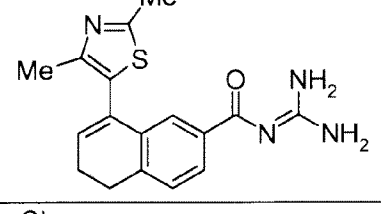
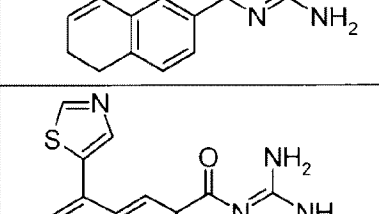
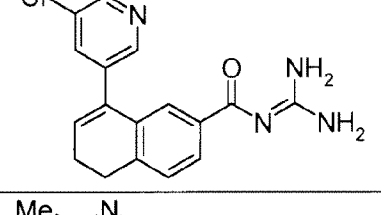
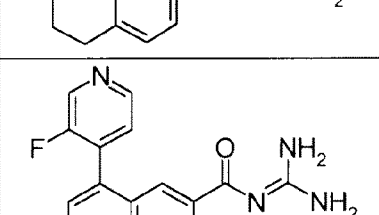
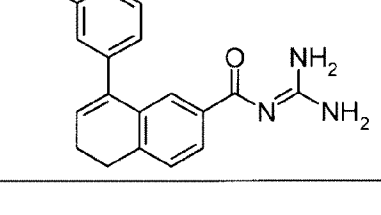
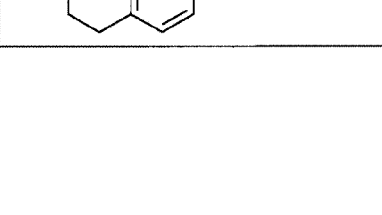
[0138] [表92]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-120	HCl		2-127	2HCl	
2-121	HCl		2-128		
2-122	2HCl		2-129	HCl	
2-123	2HCl		2-130	HCl	
2-124	2HCl		2-131	HCl	
2-125	2HCl		2-132	HCl	
2-126	2HCl				

[0139] [表93]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-133	HCl		2-139	HCl	
2-134	HCl		2-140	2HCl	
2-135	HCl		2-141	HCl	
2-136	HCl		2-142	HCl	
2-137	HCl		2-143	HCl	
2-138	HCl		2-144	HCl	

[0140] [表94]

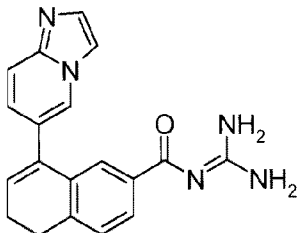
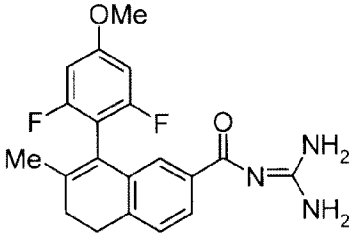
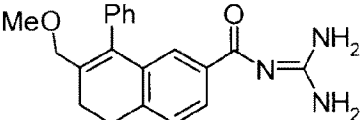
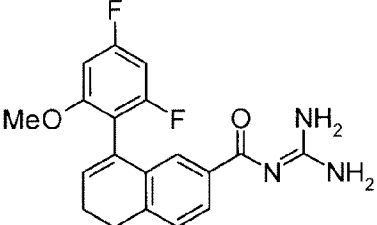
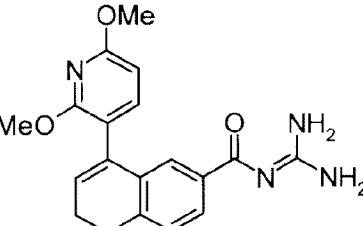
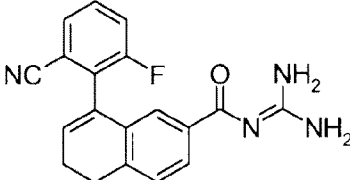
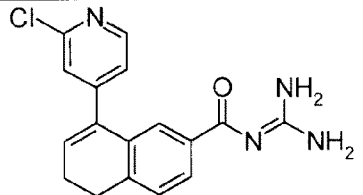
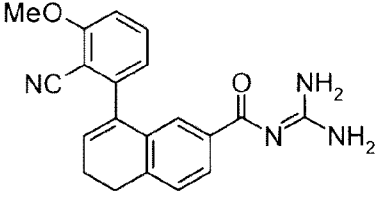
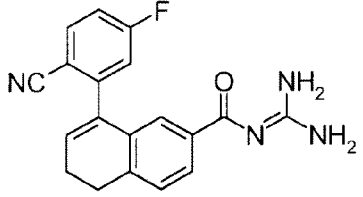
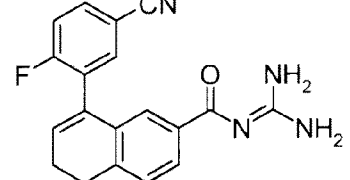
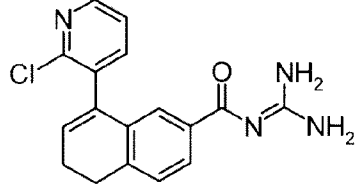
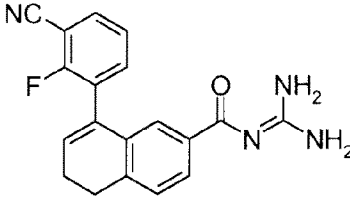
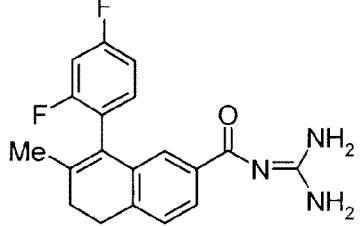
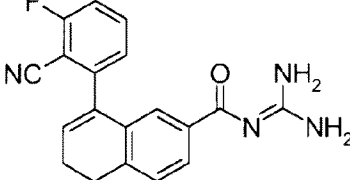
Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-145	HCl		2-152	HCl	
2-146	HCl		2-153	HCl	
2-147	HCl		2-154	HCl	
2-148	HCl		2-155	HCl	
2-149	2HCl		2-156	HCl	
2-150	2HCl		2-157	2HCl	
2-151	2HCl		2-158	HCl	

[0141] [表95]

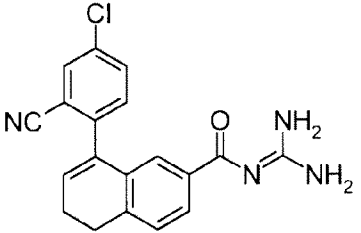
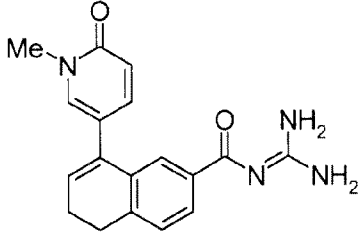
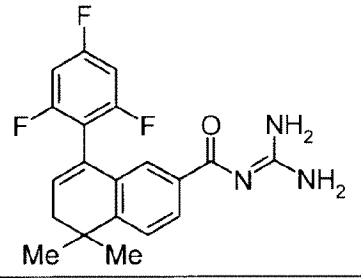
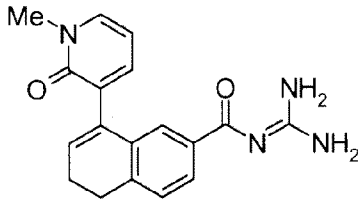
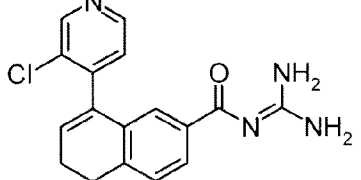
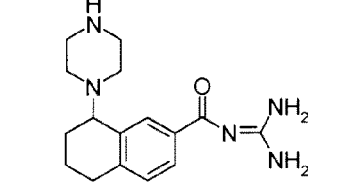
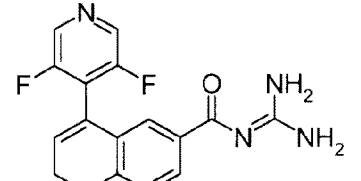
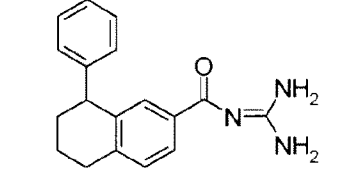
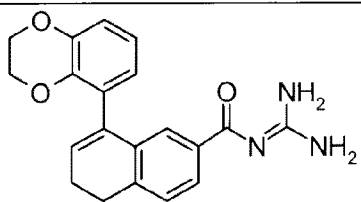
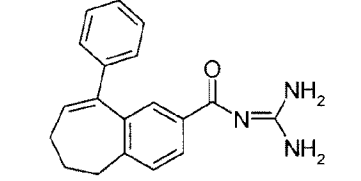
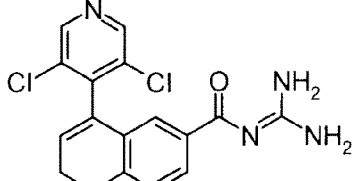
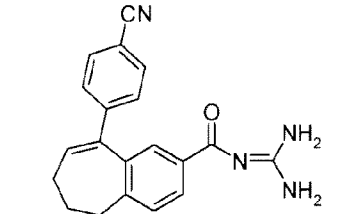
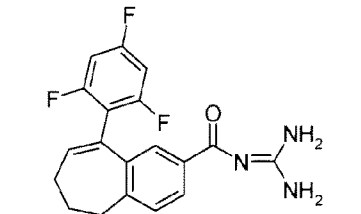
Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-159	HCl		2-165	HCl	
2-160	HCl		2-166	HCl	
2-161	HCl		2-167	HCl	
2-162	HCl		2-168	HCl	
2-163	HCl		2-169	HCl	
2-164	HCl		2-170	HCl	

[0142] [表96]

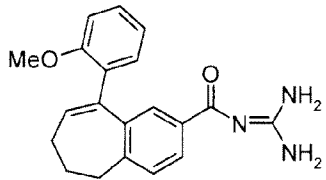
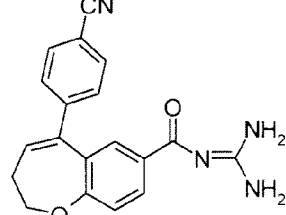
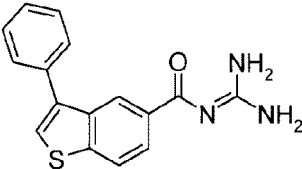
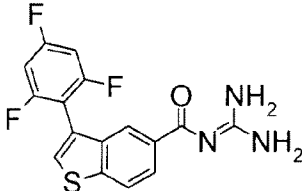
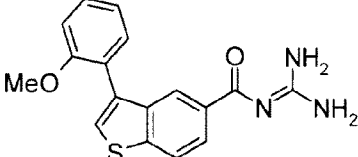
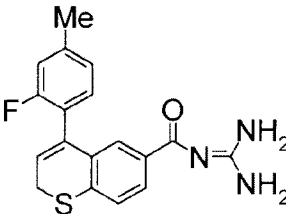
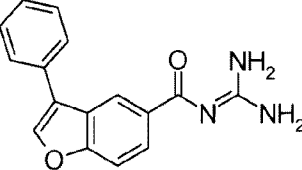
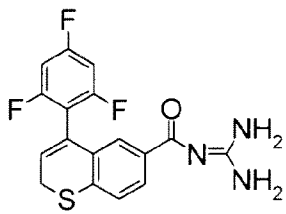
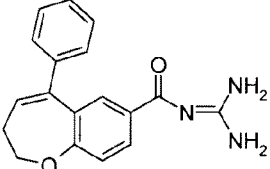
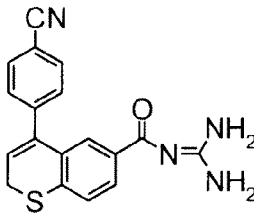
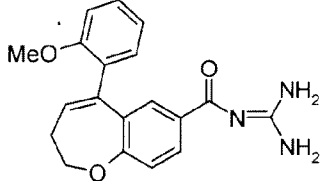
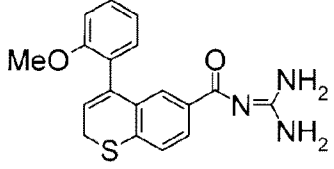
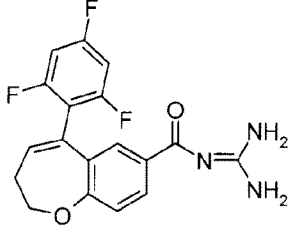


Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-171	2HCl		2-178	HCl	
2-172	HCl		2-179	HCl	
2-173	2HCl		2-180	HCl	
2-174	2HCl		2-181	HCl	
2-175	HCl		2-182	HCl	
2-176	2HCl		2-183	HCl	
2-177	HCl		2-184	HCl	

[0143] [表97]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
2-185	HCl		2-191	HCl	
2-186	HCl		2-192	HCl	
2-187	2HCl		3-01	3HCl	
2-188	2HCl		3-02	HCl	
2-189	HCl		3-03	HCl	
2-190	2HCl		3-04	HCl	
			3-05	HCl	

[0144] [表98]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
3-06	HCl		3-13	HCl	
3-07	HCl		3-14	HCl	
3-08	HCl		3-15	HCl	
3-09	HCl		3-16	HCl	
3-10	HCl		3-17	HCl	
3-11	HCl		3-18	HCl	
3-12	HCl				

[0145] [表99]

Ex	Sal	Str	Ex	Sal	Str
3-19	HCl		3-26	HCl	
3-20	HCl		3-27	HCl	
3-21	HCl		3-28	HCl	
3-22	HCl		3-29	HCl	
3-23	HCl		3-30	HCl	
3-24	HCl		3-31	HCl	
3-25	HCl		3-32	2HCl	

[0146] [表100]

Ex	Sal	Str
3-33	HCl	 <chem>Cc1sc2ccc(cc12)C(=O)N=C(N)N</chem>
3-34	HCl	 <chem>Cc1sc2ccc(cc12)C(=O)N=C(N)N</chem>
3-35	HCl	 <chem>Cc1sc2ccc(cc12)C(=O)N=C(N)N</chem>
3-36	HCl	 <chem>Cc1sc2ccc(cc12)C(=O)N=C(N)N</chem>
3-37	2HCl	 <chem>Cc1sc2ccc(cc12)C(=O)N=C(N)N</chem>
3-38	HCl	 <chem>Cc1sc2ccc(cc12)C(=O)N=C(N)N</chem>
3-39	HCl	 <chem>Cc1sc2ccc(cc12)C(=O)N=C(N)N</chem>

[0147] [表101]

Ex	Syn	Dat	Ex	Syn	Dat	Ex	Syn	Dat
1-01	1-01	FAB+:352	1-36	1-01	ESI+: 330	1-73	1-01	FAB+: 360
1-02	1-02	ESI+: 409	1-37	1-01	ESI+: 330	1-74	1-01	FAB+: 348
1-03	1-03	ESI+: 388	1-38	1-01	ESI+: 348	1-75	1-03	ESI+: 344
1-04	1-01	FAB+:322	1-39	1-01	FAB+:324	1-76	1-03	ESI+: 384
1-05	1-01	FAB+:294	1-40	1-01	ESI+:370	1-77	1-03	ESI+: 400
1-06	1-01	FAB+:324	1-41	1-01	FAB+:339	1-78	1-03	ESI+: 413
1-07	1-01	FAB+:319	1-42	1-01	FAB+: 326	1-79	1-01	ESI+: 360
1-08	1-01	ESI+: 349	1-43	1-01	FAB+: 338	1-80	1-01	FAB+: 346
1-09	1-01	FAB+: 312	1-44	1-01	ESI+: 322	1-81	1-01	FAB+: 346
1-10	1-01	FAB+: 308	1-45	1-01	ESI+: 322	1-82	1-01	FAB+: 360
1-11	1-01	FAB+: 342	1-46	1-01	FAB+: 330	1-83	1-01	ESI+: 430
1-12	1-01	FAB+: 308	1-47	1-01	ESI+: 326	1-84	1-02	ESI+: 427
	(PSyn 3)		1-48	1-01	ESI+: 337	1-85	1-01	ESI+: 366
1-13	1-01	ESI+: 328	1-49	1-01	FAB+: 337	1-86	1-01	ESI+: 342
	(PSyn 3)		1-50	1-01	ESI+: 342	1-87	1-01	ESI+: 337
1-14	1-01	FAB+:312	1-51	1-01	ESI+: 362	1-88	1-01	ESI+: 312
1-15	1-01	FAB+:362	1-52	1-01	ESI+: 362	1-89	1-01	ESI+: 376
1-16	1-01	ESI+: 328	1-53	1-01	ESI+: 348	1-90	1-01	FAB+: 336
1-17	1-01	ESI+: 324	1-54	1-01	ESI+: 346	1-91	1-01	ESI+: 342
1-18	1-01	ESI+: 339	1-55	1-01	FAB+: 346	1-92	1-01	FAB+: 342
1-19	1-01	ESI+: 348	1-56	1-01	ESI+: 396	1-93	1-01	ESI+: 364
1-20	1-01	FAB+:312	1-57	1-01	FAB+: 396	1-94	1-01	ESI+: 360
1-21	1-01	FAB+:319	1-58	1-01	ESI+: 362	1-95	1-01	ESI+: 342
1-22	1-01	FAB+:310	1-59	1-01	ESI+: 362	1-96	1-01	ESI+: 346
1-23	1-01	FAB+:339	1-60	1-01	FAB+:340	1-97	1-01	FAB+: 346
1-24	1-01	ESI+: 362	1-61	1-01	FAB+:333	1-98	1-01	FAB+: 392
1-25	1-01	ESI+: 370	1-62	1-01	ESI+: 322	1-99	1-01	FAB+: 326
1-26	1-01	FAB+:308	1-63	1-01	ESI+: 364	1-100	1-01	FAB+: 326
1-27	1-01	FAB+:338	1-64	1-01	ESI+: 358	1-101	1-01	FAB+: 344
1-28	1-01	FAB+:312	1-65	1-01	ESI+: 380	1-102	1-01	ESI+: 346
1-29	1-01	FAB+:328	1-66	1-01	ESI+: 298	1-103	1-01	ESI+: 346
1-30	1-01	FAB+:308	1-67	1-01	FAB+:362	1-104	1-01	FAB+: 362
1-31	1-01	ESI+: 310	1-68	1-03	ESI+: 438	1-105	1-01	ESI+: 358
1-32	1-01	ESI+: 330	1-69	1-03	ESI+: 450	1-106	1-01	ESI+: 340
1-33	1-01	ESI+: 330	1-70	1-01	ESI+:340	1-107	1-01	ESI+: 347
1-34	1-01	ESI+: 333	1-71	1-01	FAB+:362	1-108	1-01	ESI+: 338
1-35	1-01	ESI+: 330	1-72	1-01	ESI+:333	1-109	1-01	ESI+: 358

[0148] [表102]

Ex	Syn	Dat	Ex	Syn	Dat	Ex	Syn	Dat
1-110	1-01	ESI+: 340	1-147	1-01	ESI+: 377	2-16	1-01	FAB+: 360
1-111	1-01	ESI+: 362	1-148	1-01	ESI+: 377	2-17	1-01	FAB+: 360
1-112	1-01	ESI+: 364	1-149	1-01	ESI+: 356	2-18	1-01	FAB+:293
1-113	1-01	ESI+: 362	1-150	1-01	ESI+: 376	2-19	1-01	FAB+:298
1-114	1-01	ESI+: 360	1-151	1-01	ESI+: 356	2-20	1-01	FAB+:282
1-115	1-01	ESI+: 360	1-152	1-01	ESI+: 356	2-21	1-01	FAB+:298
1-116	1-01	ESI+: 360	1-153	1-01	ESI+: 356	2-22	1-01	ESI+: 292
1-117	1-01	ESI+: 324	1-154	1-01	ESI+: 356	2-23	1-01	FAB+:322
1-118	1-01	ESI+: 378	1-155	1-01	ESI+: 372	2-24	1-01	FAB+:298
1-119	1-01	ESI+: 376	1-156	1-01	ESI+: 333	2-25	1-01	ESI+: 317
1-120	1-01	ESI+: 376	1-157	1-01	ESI+: 351	2-26	1-01	ESI+: 317
1-121	1-01	ESI+: 402	1-158	1-01	ESI+: 351	2-27	1-01	ESI+: 317
1-122	1-01	ESI+: 348	1-159	1-01	ESI+: 351	2-28	1-01	FAB+: 334
1-123	1-01	ESI+: 384	1-160	1-01	ESI+: 351	2-29	1-01	FAB+: 334
1-124	1-01	ESI+: 400	1-161	1-01	ESI+: 343	2-30	1-01	ESI+: 335
1-125	1-01	ESI+: 336	1-162	1-01	ESI+: 345	2-31	1-01	FAB+:300
1-126	1-01	ESI+: 344	1-163	1-01	ESI+: 374	2-32	1-01	FAB+:349
1-127	1-01	ESI+: 343	1-164	1-01	ESI+: 356	2-33	1-01	FAB+:384
1-128	1-01	FAB+: 309	1-165	1-01	ESI+: 363	2-34	1-01	FAB+:322
1-129	1-01	FAB+: 344	1-166	1-01	ESI+: 314	2-35	1-01	FAB+:322
1-130	1-01	FAB+: 344	1-167	1-01	ESI+: 314	2-36	1-01	FAB+:349
1-131	1-01	FAB+: 360	2-01	2-01	ESI+: 282	2-37	1-02	ESI+: 292
1-132	1-01	ESI+: 322	2-02	1-01	ESI+: 322		(PSyn 3)	
1-133	1-01	ESI+: 309	2-03	1-01	ESI+: 310	2-38	1-01	FAB+:349
1-134	1-01	ESI+: 327	2-04	1-01	ESI+: 326	2-39	1-01	FAB+:340
1-135	1-01	ESI+: 342	2-05	1-01	ESI+: 322	2-40	1-01	ESI+: 352
1-136	1-01	ESI+: 360	2-06	1-01	ESI+: 322	2-41	1-01	ESI+: 352
1-137	1-01	ESI+: 362	2-07	1-01	FAB+: 384	2-42	1-01	ESI+: 352
1-138	1-01	ESI+: 378		(PSyn2,3)		2-43	1-01	FAB+:310
1-139	1-01	FAB+: 327	2-08	1-01	ESI+: 310	2-44	1-01	FAB+: 336
1-140	1-01	FAB+: 353	2-09	1-01	FAB+: 310	2-45	1-01	FAB+: 350
1-141	1-01	ESI+: 366	2-10	1-01	ESI+: 326	2-46	1-01	ESI+: 337
1-142	1-01	FAB+: 374	2-11	1-01	ESI+: 326	2-47	1-01	ESI+: 337
1-143	1-01	FAB+: 376	2-12	1-01	ESI+: 306	2-48	1-01	ESI+: 337
1-144	1-01	FAB+: 376	2-13	1-01	ESI+: 306	2-49	1-01	FAB+:293
1-145	1-01	FAB+: 376	2-14	1-01	ESI+: 306	2-50	1-01	ESI+: 308
1-146	1-01	FAB+: 344	2-15	1-01	FAB+: 360	2-51	1-01	ESI+: 308

[0149] [表103]

Ex	Syn	Dat	Ex	Syn	Dat	Ex	Syn	Dat
2-52	1-01	ESI+: 308	2-89	1-01	ESI+: 293	2-126	1-01	ESI+: 343
2-53	1-01	ESI+: 311	2-90	1-01	ESI+:346	2-127	1-01	ESI+: 343
2-54	1-01	ESI+: 340	2-91	1-01	ESI+:335	2-128	1-02	ESI+: 401
2-55	1-01	ESI+: 347	2-92	1-01	ESI+: 294	2-129	1-01	ESI+: 309
2-56	1-01	FAB+:306	2-93	1-01	ESI+: 299	2-130	1-01	FAB+: 311
2-57	1-01	FAB+: 335	2-94	1-01	FAB+: 358	2-131	1-01	ESI+: 340
2-58	1-01	FAB+:336	2-95	1-01	FAB+: 346	2-132	1-01	ESI+: 331
2-59	1-01	FAB+:331	2-96	1-01	ESI+:328	2-133	1-01	ESI+: 320
2-60	1-01	ESI+: 346	2-97	1-01	FAB+: 370	2-134	1-01	ESI+: 340
2-61	1-01	FAB+: 347	2-98	1-01	FAB+: 376	2-135	1-01	ESI+: 340
2-62	1-01	ESI+: 335	2-99	1-01	ESI+: 346	2-136	1-01	ESI+: 362
2-63	1-01	ESI+: 340	2-100	1-01	ESI+: 358	2-137	1-01	ESI+: 358
2-64	1-01	ESI+: 362	2-101	1-01	FAB+: 328	2-138	1-01	ESI+: 338
2-65	1-01	ESI+: 346	2-102	1-01	FAB+: 328	2-139	1-01	ESI+: 324
2-66	1-01	ESI+: 347	2-103	1-01	FAB+: 328	2-140	1-01	ESI+: 323
2-67	1-01	ESI+: 344	2-104	1-01	FAB+: 328	2-141	1-01	FAB+: 321
2-68	1-01	FAB+: 347	2-105	1-01	ESI+: 328	2-142	1-01	FAB+: 361
2-69	1-01	FAB+: 334	2-106	1-03	ESI+ 336	2-143	1-01	FAB+: 360
2-70	1-01	FAB+: 344	2-107	1-03	ESI+: 376	2-144	1-01	FAB+: 374
2-71	1-01	ESI+: 354	2-108	1-01	FAB+: 358	2-145	1-01	FAB+: 320
2-72	1-01	ESI+: 324	2-109	1-01	FAB+: 344	2-146	1-01	ESI+: 358
2-73	1-01	ESI+: 324	2-110	1-01	FAB+: 344	2-147	1-01	ESI+: 362
2-74	1-01	ESI+: 324	2-111	1-01	FAB+: 358	2-148	1-01	ESI+: 340
2-75	1-01	ESI+: 320	2-112	1-01	FAB+: 328	2-149	1-01	FAB+: 327
2-76	1-01	ESI+: 362	2-113	1-01	FAB+: 320	2-150	1-01	FAB+: 327
2-77	1-01	ESI+: 296	2-114	1-01	FAB+: 331	2-151	1-01	ESI+: 307
2-78	1-01	ESI+: 347	2-115	1-01	ESI+: 320	2-152	1-01	ESI+: 311
2-79	1-01	ESI+: 331	2-116	1-01	ESI+: 334	2-153	1-01	FAB+: 256
2-80	2-01	ESI+: 320	2-117	1-01	ESI+: 428	2-154	1-01	ESI+: 340
2-81	1-01	ESI+: 296	2-118	1-01	ESI+: 336	2-155	1-01	ESI+: 356
2-82	2-01	ESI+: 338	2-119	1-03	FAB+: 380	2-156	1-01	ESI+: 344
2-83	1-01	ESI+: 370	2-120	1-03	FAB+: 430	2-157	1-01	FAB+: 299
2-84	1-01	ESI+: 294	2-121	1-03	ESI+: 442	2-158	1-01	ESI+: 311
2-85	1-01	ESI+: 340	2-122	1-01	ESI+: 307	2-159	1-01	FAB+: 340
2-86	1-01	ESI+: 294	2-123	1-01	ESI+: 311	2-160	1-01	FAB+: 340
2-87	1-01	FAB+: 336	2-124	1-01	ESI+: 307	2-161	1-01	FAB+: 344
2-88	1-01	FAB+: 350	2-125	1-01	ESI+: 323	2-162	1-01	FAB+: 356



Ex	Syn	Dat	Ex	Syn	Dat	Ex	Syn	Dat
2-163	1-01	ESI+: 338	2-186	1-01	ESI+: 374	3-17	1-01	ESI+:335
2-164	1-01	ESI+: 334	2-187	1-01	ESI+: 327	3-18	1-01	ESI+:340
2-165	1-01	FAB+: 390	2-188	1-01	ESI+: 329	3-19	1-01	ESI+: 335
2-166	1-01	FAB+: 365	2-189	1-01	ESI+: 350	3-20	1-01	ESI+: 356
2-167	1-01	FAB+: 324	2-190	1-01	ESI+: 361	3-21	1-01	ESI+: 356
2-168	1-01	ESI+: 344	2-191	1-01	ESI+: 323	3-22	1-01	ESI+: 344
2-169	1-01	ESI+: 344	2-192	1-01	ESI+: 323	3-23	1-01	ESI+: 344
2-170	1-01	FAB+: 350	3-01	3-01	FAB+: 302	3-24	1-01	ESI+: 326
2-171	1-01	ESI+: 332	3-02	1-01	ESI+:294	3-25	1-01	ESI+: 314
2-172	1-01	ESI+: 336	3-03	1-01	FAB+:306	3-26	1-01	ESI+: 314
2-173	1-01	ESI+: 353	3-04	1-01	FAB+:331	3-27	1-01	ESI+: 344
2-174	1-01	ESI+: 327	3-05	1-01	FAB+:360	3-28	1-01	FAB+: 344
2-175	1-01	ESI+: 335	3-06	1-01	FAB+:336	3-29	1-01	FAB+: 312
2-176	1-01	FAB+: 327	3-07	1-01	ESI+: 296	3-30	1-01	ESI+: 332
2-177	1-01	ESI+: 342	3-08	1-01	ESI+: 326	3-31	1-01	ESI+: 350
2-178	1-01	ESI+: 372	3-09	1-01	ESI+: 280	3-32	1-01	ESI+: 297
2-179	1-01	ESI+: 358	3-10	1-01	FAB+:308	3-33	1-01	ESI+: 340
2-180	1-01	ESI+: 335	3-11	1-01	FAB+:338	3-34	1-01	ESI+: 376
2-181	1-01	ESI+: 347	3-12	1-01	FAB+:362	3-35	1-01	FAB+: 328
2-182	1-01	ESI+: 335	3-13	1-01	FAB+:333	3-36	1-01	ESI+: 370
2-183	1-01	ESI+: 335	3-14	1-01	ESI+: 350	3-37	1-01	ESI+: 297
2-184	1-01	ESI+: 335	3-15	1-01	ESI+342	3-38	1-01	ESI+: 321
2-185	1-01	ESI+: 351	3-16	1-01	FAB+:364	3-39	1-01	ESI+: 351

[0151] [表105]

Ex	Dat (NMR-DMSO-d <sup>6</sup> )
1-01	1.49 (6H, s), 3.66 (3H, s), 5.79 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.03-7.06 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.40-7.45 (1H, m), 8.11-8.13 (1H, m), 8.45 (2H, brs), 8.66 (2H, brs), 9.10 (1H, brs)
1-09	5.00 (2H, d, J = 3.8 Hz), 6.01 (1H, t, J = 3.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.08-8.10 (1H, m), 8.42 (2H, brs), 8.58 (2H, brs), 11.72 (1H, brs)
1-12	2.10 (3H, s), 5.00-5.16 (2H, m), 5.86 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.24-7.38 (3H, m), 8.12 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 8.42 (2H, brs), 8.61 (2H, brs), 11.77 (1H, brs)
1-13	5.00-5.18 (2H, m), 5.98 (1H, t, J = 3.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.37-7.62 (4H, m), 8.17 (1H, dd, J = 8.5, 2.3 Hz), 8.46 (2H, brs), 8.66 (2H, brs), 11.86 (1H, brs)
1-16	5.01 (2H, d, J = 3.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 3.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.52-7.55 (3H, m), 8.10-8.13 (1H, m), 8.45 (2H, brs), 8.63 (2H, brs), 11.81 (1H, brs)
1-17	3.81 (3H, s), 4.98 (2H, d, J = 3.8 Hz), 5.95 (1H, t, J = 3.8 Hz), 7.01-7.05 (3H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.09-8.12 (1H, m), 8.43 (2H, brs), 8.60 (2H, brs), 11.74 (1H, brs)
1-19	5.10 (2H, d, J = 3.6 Hz), 6.18 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.31-7.38 (3H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.43 (2H, brs), 8.64 (2H, brs), 11.85 (1H, brs)
1-27	1.47 (3H, d, J = 6.5 Hz), 3.66 (3H, s), 5.22-5.28 (1H, m), 5.81 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.94-6.96 (1H, m), 7.02-7.06 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.41-7.45 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 8.51 (2H, brs), 8.73 (2H, brs), 9.11 (1H, brs)
1-35	5.12 (2H, d, J = 3.6 Hz), 6.17 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23-7.29 (3H, m), 7.53-7.61 (1H, m), 8.12-8.15 (1H, m), 8.44 (2H, brs), 8.62 (2H, brs), 11.81 (1H, brs)
1-47	2.39 (3H, s), 5.05 (2H, d, J = 3.6 Hz), 6.02 (1H, t, J = 3.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 2.2 Hz), 8.14-8.16 (1H, m), 8.47 (2H, brs), 8.64 (2H, brs), 11.83 (1H, brs)
1-51	5.07-5.10 (2H, m), 6.00-6.03 (1H, m), 7.01-7.04 (1H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.55-7.79 (3H, m), 8.07 (2H, brs), 8.42 (2H, brs), 9.10 (1H, brs)

[0152] [表106]

Ex	Dat (NMR-DMSO-d <sup>6</sup> )
1-66	3.89 (3H, s), 4.92 (2H, d, J = 3.6 Hz), 6.01-6.04 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.88 (1H, brs), 8.08-8.09 (2H, m), 8.53 (2H, brs), 8.75 (2H, brs), 11.92 (1H, s)
1-69	3.75 (3H, s), 4.54 (2H, d, J = 9.0 Hz), 5.12 (2H, d, J = 4.0 Hz), 6.13-6.23 (1H, m), 6.84-7.07 (4H, m), 7.18-7.35 (4H, m), 7.48-7.62 (1H, m), 8.10-8.27 (1H, m), 8.94-9.28 (2H, m), 9.75-9.90 (1H, brs), 11.85-12.00 (1H, brs)
1-71	1.47 (3H, d, J = 6.7 Hz), 5.29-5.35 (1H, m), 6.11 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33-7.38 (3H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.46 (2H, brs), 8.70 (2H, brs), 11.94 (1H, brs)
1-73	3.85 (3H, s), 5.09 (2H, d, J = 3.6 Hz), 6.10 (1H, t, J = 3.6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, brs), 8.16 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.49 (2H, brs), 8.68 (2H, brs), 11.90 (1H, brs)
1-75	2.88 (3H, d, J = 4.8 Hz), 5.11 (2H, d, J = 3.2 Hz), 6.14-6.20 (1H, m), 6.95-7.09 (1H, m), 7.16-7.36 (3H, m), 7.49-7.65 (1H, m), 8.10-8.27 (1H, m), 8.67-9.12 (2H, m), 9.34-9.51 (1H, m), 11.84-12.01 (1H, m)
1-96	5.13 (2H, d, J = 3.5 Hz), 6.10 (1H, t, J = 3.5 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36-7.43 (1H, m), 7.45-7.59 (2H, m), 8.05-8.13 (1H, m), 8.40 (2H, brs), 8.55 (2H, brs), 11.71 (1H, brs)
1-144	1.41-1.55 (3H, m), 5.20-5.36 (1H, m), 5.94 (1H, brs), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.94-8.02 (1H, m), 8.36 (2H, brs), 8.42 (2H, brs), 11.50 (1H, brs)
2-03	2.38-2.44 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 6.23 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.47-7.48 (2H, m), 8.08-8.10 (1H, m), 8.48 (2H, brs), 8.65 (2H, brs), 11.88 (1H, brs)
2-04	2.39-2.44 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 6.26 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.36-7.47 (2H, m), 7.48-7.50 (4H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.49 (2H, brs), 8.67 (2H, brs), 11.90 (1H, brs)
2-06	2.41-2.42 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.62 (3H, s), 6.08 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.00-7.04 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 8.03-8.06 (1H, m), 8.45 (2H, brs), 8.63 (2H, brs), 11.79 (1H, brs)
2-13	2.34 (3H, s), 2.37-2.43 (2H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 6.20 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.15 (1H, s), 7.19 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.13-8.15 (1H, m), 8.53 (2H, brs), 8.71 (2H, brs), 11.96 (1H, brs)

[0153] [表107]

Ex	Dat (NMR-DMSO-d <sup>6</sup> )
2-27	2.47-2.51 (2H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 6.32 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.17-7.18 (1H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.12-8.14 (1H, m), 8.50 (2H, brs), 8.66 (2H, brs), 11.93 (1H, brs)
2-31	1.39-1.50 (2H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 2.21-2.25 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.87-3.90 (2H, m), 5.98-6.00 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.11 (1H, s), 8.45 (2H, brs), 8.86 (2H, brs), 12.08 (1H, brs)
2-37	2.36 (3H, s), 2.38-2.46 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.25 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.30-7.54 (7H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 8.10-8.50 (4H, m), 11.14 (1H, brs)
2-39	2.71-2.77 (2H, m), 3.15-3.19 (2H, m), 3.68 (3H, s), 7.03-7.10 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 8.01 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.45 (2H, brs), 8.62 (2H, brs), 11.80 (1H, brs)
2-43	2.73-2.79 (2H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 7.26-7.41 (3H, m), 7.42-7.51 (4H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39 (2H, brs), 8.45 (2H, brs), 11.59 (1H, brs)
2-53	2.41-2.47 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 6.34 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m), 8.22-8.23 (1H, m), 8.49 (2H, brs), 8.69 (2H, brs), 11.95 (1H, brs)
2-54	2.40-2.42 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 3.64 (3H, s), 6.08 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.82-6.86 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.39-7.41 (1H, m), 8.06-8.09 (1H, m), 8.49 (2H, brs), 8.69 (2H, brs), 11.90 (1H, brs)
2-59	1.72 (3H, s), 2.41-2.51 (2H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 7.0 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.39-7.43 (3H, m), 7.93 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.01-8.04 (1H, m), 8.45 (2H, brs), 8.66 (2H, brs), 11.86 (1H, brs)
2-60	2.46-2.51 (2H, m), 2.96 (2H, t, J = 8.1 Hz), 6.32 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.14-8.16 (1H, m), 8.55 (2H, brs), 8.76 (2H, brs), 12.07 (1H, brs)
2-61	2.43-2.50 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.72 (3H, s), 6.17 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.89-7.91 (1H, m), 8.05-8.07 (1H, m), 8.47 (2H, brs), 8.66 (2H, brs), 11.86 (1H, brs)
2-64	2.47-2.53 (2H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 6.17-6.20 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.40-7.55 (3H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.43 (2H, brs), 8.58 (2H, brs), 11.78 (1H, brs)
2-65	2.42-2.47 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 6.30-6.33 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.47-7.67 (3H, m), 8.00-8.06 (1H, m), 8.44 (2H, brs), 8.59 (2H, brs), 11.80 (1H, brs)

[0154] [表108]

Ex	Dat (NMR-DMSO-d <sup>6</sup> )
2-67	2.43-2.48 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.29 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.28 (1H, s), 7.37-7.54 (4H, m), 8.10-8.13 (1H, m), 8.50 (2H, brs), 8.68 (2H, brs), 11.93 (1H, brs)
2-70	2.35-2.57 (2H, m), 2.85-3.03 (2H, m), 6.16 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.28-7.36 (1H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.49 (2H, brs), 8.68 (2H, brs), 11.92 (1H, brs)
2-76	2.40-2.57 (2H, m), 2.96 (2H, t, J = 8.1 Hz), 6.35 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.23 (1H, brs), 7.42-7.54 (3H, m), 8.00-8.08 (1H, m), 8.45 (2H, brs), 8.61 (2H, brs), 11.84 (1H, brs)
2-77	2.31-2.36 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.88 (3H, s), 6.25 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.44 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.56 (1H, s), 7.83 (1H, brs), 7.97 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.56 (2H, brs), 8.77 (2H, brs), 11.99 (1H, s)
2-90	2.73-2.79 (2H, m), 3.15-3.19 (2H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.41-7.57 (3H, m), 8.01-8.03 (1H, m), 8.44 (2H, brs), 8.61 (2H, brs), 11.84 (1H, brs)
2-94	2.44-2.51 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.1 Hz), 3.84 (3H, s), 6.26 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.14-8.17 (1H, m), 8.55 (2H, brs), 8.73 (2H, brs)
2-95	2.43-2.51 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0 Hz), 6.31 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.38-7.49 (3H, m), 8.09-8.12 (1H, m), 8.51 (2H, brs), 8.76 (2H, brs), 12.04 (1H, brs)
2-96	2.75-2.78 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.30-7.35 (4H, m), 7.46 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.97-8.00 (1H, m), 8.41 (2H, brs), 8.53 (2H, brs), 11.71 (1H, brs)
2-105	2.43-2.57 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 8.3 Hz), 6.32 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.07-7.32 (3H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 8.12-8.20 (1H, m), 8.53 (2H, brs), 8.71 (2H, brs), 11.99 (1H, brs)
2-119	2.34-2.46 (2H, m), 2.91 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.29 (3H, s), 3.35-3.55 (4H, m), 3.63 (3H, s), 6.00-6.14 (1H, m), 6.92-7.46 (6H, m), 8.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.74-9.34 (2H, m), 9.52 (1H, brs), 11.99 (1H, s)
2-131	2.38-2.55 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.61 (3H, d, J = 1.0 Hz), 6.15-6.24 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.12-7.25 (3H, m), 7.27-7.36 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.46 (2H, brs), 8.65 (2H, brs), 11.85 (1H, brs)
2-154	2.40-2.56 (2H, m), 2.94 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.69 (3H, s), 6.11 (1H, t, J = 4.5 Hz), 6.86-6.94 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.08-7.14 (1H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 8.04 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.44 (2H, brs), 8.60 (2H, brs), 11.77 (1H, brs)

Ex	Dat (NMR-DMSO-d <sup>6</sup> )
2-188	2.45-2.57 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 8.1 Hz), 6.49 (1H, t, J = 4.5 Hz), 7.27 (1H, brs), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.02-8.07 (1H, m), 8.43 (2H, brs), 8.60 (2H, brs), 8.66 (2H, s), 11.85 (1H, brs)
3-02	1.72-2.12 (4H, m), 2.85-3.01 (2H, m), 4.21-4.24 (1H, m), 7.07 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 (1H, s), 7.98-8.0 (1H, m), 8.50 (2H, brs), 8.67 (2H, brs), 9.10 (1H, brs)
3-05	1.99-2.07 (2H, m), 2.17-2.24 (2H, m), 2.78-2.81 (2H, m), 6.47 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.24 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04-8.06 (1H, m), 8.46 (2H, brs), 8.62 (2H, brs), 11.87 (1H, brs)
3-08	3.74 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.89 (1H, s), 8.15-8.20 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (2H, brs), 8.69 (2H, brs), 11.96 (1H, brs)
3-09	7.44 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.54 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.89-7.92 (3H, m), 8.12-8.15 (1H, m), 8.54 (2H, brs), 8.57 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.80 (2H, brs), 12.24 (1H, brs)
3-12	2.50-2.82 (2H, m), 4.37-4.40 (2H, m), 6.33 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.30-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, m), 8.11-8.14 (1H, m), 8.41 (2H, brs), 8.58 (2H, brs), 9.09 (1H, brs)
3-33	2.38 (3H, s), 3.72 (3H, s), 7.08-7.16 (1H, m), 7.20-7.31 (2H, m), 7.46-7.53 (1H, m), 7.78-7.83 (1H, m), 7.97-8.05 (1H, m), 8.17 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.44 (2H, brs), 8.49 (2H, brs), 11.65 (1H, brs)

## [0156] (試験例)

本発明化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

試験例1 ヒト5-HT<sub>5A</sub> 受容体強制発現HEK293細胞の取得

ヒト5-HT<sub>5A</sub> 受容体 (Genbank AF498985) のORF (open reading frame; 蛋白質コード領域) をヒト海馬cDNAライブラリーよりクローニングしたのちpCR2.1ベクター (Invitrogen) に挿入し、そのプラスミドを持った大腸菌を大量培養した。次に、ヒト5-HT<sub>5A</sub> 受容体全長cDNA配列解析し、発現ベクターであるpCDNA3.1ベクター (Invitrogen) に組み替え大量培養した。ヒト胎児腎由来株化細胞HEK293細胞 (ATCC) を播種し、上記で得られた発現プラスミド (1 μg) をLIPOFECTAMINE 2000 (Invitrogen; 2 μl) とともに加え、HEK293細胞に遺伝子を導入した後、薬剤耐性マーカーであるGeneticin (G418 sulfate 500 μg/ml; 関東化学) で発現細胞の選別をした。この様にして作製された

当該遺伝子を発現する組換え細胞をD-MEM(ダルベッコ改変イーグル培地, シグマ), 10% FCS(Fetal calf serum: 牛胎児血清), 1% Pc./Sm(ペニシリン/ストレプトマイシン, Invitrogen社), 500  $\mu$ g/ml G418 培地により3日間培養を行った。以上の実験操作は、公知の方法(Sambrook, J. et al, Molecular Cloning-A Laboratory Manual”, Cold Spring Harbor laboratory, NY, 1989)等の遺伝子操作実験マニュアルや試薬等に添付の指示書に従った。

[0157] 試験例2 ヒト5-HT<sub>5A</sub> 受容体結合阻害試験

(1)ヒト5-HT<sub>5A</sub> 受容体強制発現HEK293細胞からの膜調製

ヒト5-HT<sub>5A</sub> 受容体強制発現HEK293細胞をF500プレートで培養し、スクレイパーでかきとった。遠心後、沈殿物を集め、インキュベーションバッファー(50mM トリス (HCl) PH7.4, 10mM MgSO<sub>4</sub>, 0.5mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸))を加えた。ホモジナイズ後、さらに遠心し、沈殿物にインキュベーションバッファーを加えよく懸濁させた。この操作を繰り返した後、タンパク濃度を測定し、膜調製完了とした。

[0158] (2)ヒト5-HT<sub>5A</sub> 受容体結合阻害実験

被検化合物および100  $\mu$  Mの5-CT(5-カルボキサミドトリプタミン)のDMSO溶液を2  $\mu$ l/ウェルで96ウェルプレートに加え、インキュベーションバッファーに懸濁し、200  $\mu$ g/mlに調製したヒト5-HT<sub>5A</sub> 受容体強制発現HEK293細胞膜を100  $\mu$ l/ウェルで加えた。室温で15分インキュベーション後、[<sup>3</sup>H]5-CT溶液(2nM [<sup>3</sup>H]5-CT, インキュベーションバッファー)を100  $\mu$ l/ウェルで加えた。

別途、100  $\mu$ lを液体シンチレーションバイアルに分注し、アクアゾールII(Aquasol II:登録商標)を2ml加え攪拌した後、液体シンチレーションカウンターで放射活性を測定した。37°Cで60分インキュベーションを行った。反応混合物を0.2% ポリエチレンイミンで前処理した96 ウェル GF/C フィルタープレートに吸引し、氷冷50mM トリス (pH7.5) バッファーで6回洗浄した。GF/C フィルタープレートを乾燥させた。

マイクロシンチPS(MicroscintTMPS:登録商標)を40  $\mu$ l/ウェルで添加した。トッパカウントにてGF/C フィルタープレート上に残存する放射活性を測定した。

各実験における被検化合物による[<sup>3</sup>H]5-CT結合阻害活性は、DMSOのみを加えた時の放射活性を0%、1  $\mu$  M 5-CTを加えた時の放射活性を100%阻害として、IC<sub>50</sub> 値を

算出した。別途、スキッチャード解析より求めた $[^3\text{H}]5\text{-CT}$ の $K_d$ 値より、 $K_i$ 値を以下の式より算出した。

$$K_i = IC_{50} (1 + \text{添加したリガンド濃度} / K_d (4.95\text{nM}))$$

本試験の結果、本発明医薬の有効成分である化合物(I)は強いヒト5-HT<sub>5A</sub>受容体結合阻害活性を有することが判明した。

例えば、実施例1-14の化合物は0.97nMの $K_i$ 値を、実施例2-56の化合物は2.3nMの $K_i$ 値を示した。実施例1-05～1-13、1-16～1-20、1-22、1-30～1-36、1-42～1-45、1-47、1-51、1-54、1-55、1-59～1-64、1-67、1-71、1-73～1-75、1-81、1-82、1-91、1-92、1-96、1-102、1-103、1-111～1-113、1-118、2-02～2-04、2-06、2-09、2-11～2-13、2-19、2-21、2-25、2-37、2-39、2-43、2-48、2-51、2-52、2-54、2-55、2-59、2-60、2-67、2-70、2-72～2-76、2-85、2-91、2-95、2-96、2-99、2-101、2-105、2-110、2-134、2-135、2-137～2-139、2-143、2-144、2-154～2-156、2-158、2-163、2-164、2-166、2-168、2-170、2-177、2-178、3-08、3-12、3-14、3-16、3-21～3-23、3-25、3-26、3-29、3-30、3-33、3-35の化合物は0.3nMから3nMの範囲内の $K_i$ 値を示した。

また、実施例1-03、1-15、1-21、1-23～1-29、1-37～1-41、1-46、1-48、1-50、1-52、1-53、1-56～1-58、1-65、1-68～1-70、1-72、1-76、1-79、1-80、1-85、1-86、1-88～1-90、1-93～1-95、1-97～1-101、1-105、1-109、1-114～1-117、1-121、1-126、1-129～1-132、1-135～1-138、1-142～1-145、1-148～1-151、1-162～1-164、1-166、1-167、2-01、2-05、2-08、2-10、2-14～2-18、2-20、2-22～2-24、2-26～2-29、2-31、2-32、2-34、2-38、2-40～2-42、2-46、2-47、2-49、2-50、2-53、2-57、2-58、2-61、2-63～2-65、2-69、2-71、2-78、2-79、2-81、2-82、2-87、2-90、2-94、2-100、2-102～2-104、2-106～2-109、2-111～2-113、2-115、2-118～2-122、2-124～2-127、2-130～2-133、2-136、2-140、2-141、2-145～2-149、2-151～2-153、2-157、2-159～2-162、2-165、2-169、2-171、2-173、2-174、2-176、2-179、2-180、2-182～2-184、2-186～2-188、2-190、3-02、3-05、3-07、3-10、3-11、3-13、3-15、3-17、3-19、3-20、3-24、3-27、3-28、3-31、3-38、3-39の化合物は、3nMから30nMの範囲内の $K_i$ 値を示した。



また、実施例1-01, 1-04, 1-49, 1-66, 1-83, 1-87, 1-104, 1-110, 1-119, 1-120, 1-122~1-125, 1-127, 1-128, 1-133, 1-134, 1-139~1-141, 1-146, 1-147, 1-152~1-161, 1-165, 2-07, 2-30, 2-33, 2-35, 2-36, 2-44, 2-45, 2-62, 2-66, 2-68, 2-77, 2-80, 2-86, 2-88, 2-89, 2-93, 2-97, 2-98, 2-114, 2-116, 2-117, 2-123, 2-142, 2-150, 2-167, 2-175, 2-181, 2-185, 2-189, 2-191, 3-01, 3-03, 3-04, 3-06, 3-09, 3-18, 3-32, 3-34, 3-36, 3-37の化合物は30nMから300nMの範囲内のKi値を示した。

以上のことから、化合物(I)が5-HT<sub>5A</sub>受容体親和性を有することが確認された。

[0159] 試験例3 マウスの運動量を増加させる薬物(メタンフェタミン、MK-801)に対する各種薬剤の評価 (放出赤外線運動量測定法)

化合物(I)の統合失調症に対する改善効果を、メタンフェタミン(以下MAPと略)及びMK-801により症状を惹起したモデルにおいて、化合物投与下で抑制された運動量を測定することにより評価した。

(1) 動物

種: 雄ICRマウス

(2) 操作手順

飼育ケージから動物を取り出し被験化合物を経口投与したのち飼育用ケージに入れた。30分後に、測定用ケージに入れて、被験化合物単独の運動量を測定した。さらに30~90分後、動物を取り出し運動量を増加させる薬物(MAP;1mg/kgまたはMK-801;0.3mg/kg、ともに生理食塩水に溶解)を腹腔内投与し、赤外線センサーによる運動量測定装置(CompACT AMS 室町機械)を用いて一定時間(60分間)の運動量を測定した。

(3) 解析

ノーマルマウス(生理食塩水投与マウス)と運動量を増加させる薬剤を投与したマウスにおいては、それぞれの間隔においてスチューデントT検定(Student's T test)で判定した。被験化合物を投与した群においては、溶媒(vehicle)群とダネット検定(Dunnett's T test)をおこない、検定した。判定は、有意に(P<0.05)差があったときに効果があるとした。

本試験の結果、本発明化合物はマウスの運動量増加を抑制した。例えば、実施例2-37の化合物は、メタンフェタミンにより誘発された過活動を0.03mg/kgの投与量で有意に抑制した。実施例1-47の化合物は、MK-801により誘発された過活動を0.1mg/kgの投与量で、実施例2-06の化合物は、0.03mg/kgの投与量で、各々有意に抑制した。

以上のことから、化合物(I)が統合失調症に改善効果を有することが確認された。

[0160] 試験例4 マウスでのスコポラミン誘発またはMK-801誘発自発交替行動に対する改善効果

化合物(I)の認知障害に対する改善効果を、短期学習障害のモデルとして周知の首記の試験法により評価した。

(1) 動物

種: 雄ddYマウス

(2) 測定方法

被験化合物の経口投与後10~30分後に、0.5 mg/kgスコポラミンまたは0.15 mg/kg MK-801 (ノーマル群においては生理食塩水)を腹腔内投与し、その20分後に試験を行った。なお、ノーマル群(生理食塩水を投与した群)と対照群(0.5 mg/kgスコポラミンまたは0.15 mg/kg MK-801を投与した群)においては、被験化合物投与時に溶媒(vehicle)を経口投与した。

3方向に同じ長さのアームをもつ迷路(Y-maze)のアームの一端にマウスを入れて8分間自由に探索させ、この間のアームへのエントリー数をカウントした。また、連続して3つの異なるアームにエントリーした場合を自発交替行動(Spontaneous alternation behavior)とし、この行動数の総エントリー数に対する割合を自発交替率(Alternation rate)として、以下の式により算出した。

$$\text{自発交替率(\%)} = \text{自発交替行動数} / (\text{総エントリー数} - 2) \times 100$$

(3) データ解析

自発交替率(\%)においてノーマル群と対照群の間に有意な差(スチューデントT検定)が認められた場合、スコポラミンまたはMK-801投与による学習障害成立と判断した。対照群に対する被験化合物投与群のダネット検定を行うことで、被験化合物の学習

障害作用の有無を判定した。各検定において、 $p < 0.05$ で有意な差とした。

試験の結果、本発明化合物はマウスの自発交替行動を抑制させた。例えば、実施例2-37の化合物は、スコポラミン誘発の自発交替率を0.03mg/kgの投与量で有意に改善させた。

本試験の結果、化合物(I)が認知障害に効果を有することが確認された。

[0161] 試験例5 ラットでのPCP誘発プレパルス抑制 (Prepulse inhibition:PPI)の障害に対する改善効果

ヒトに音刺激を与えると驚愕反応が起こるが、健常人では、この驚愕反応は、その音刺激に先行して弱い音刺激を与えることにより抑制される。統合失調症の患者では同様にこの抑制機能が低下している。ラットにPCP(フェンサイクリジン)を投与すると、ヒトの統合失調症と似た症状が起きることが知られている。このモデルを用いて、化合物(I)の統合失調症の認知障害に含まれる情報処理障害に対する改善効果を、評価した。

化合物(I)の統合失調症に対する改善効果を、病態モデルとして公知のPCP誘発プレパルス抑制障害モデルにより評価した。具体的には、「ニューロサイコファーマコロジー (Neuropsychopharmacology, 1989;2:61-66, Mansbach, R.S. and Geyer, M.A.)及びブレインリサーチ (Brain Research, 1998;781:227-235)」記載の方法に従った。本試験の結果、化合物(I)はPCPプレパルス抑制(PPI)の障害を改善することが判明した。

本試験の結果、化合物(I)が統合失調症の認知障害に含まれる情報処理障害にも効果を有することが確認された。

[0162] 試験例6 老齢ラットの水迷路学習障害における薬剤の評価

化合物(I)の認知症に対する改善効果を、病態モデルとして公知の水迷路学習障害モデルにより評価した。具体的には、「ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティックス (J Pharmacol Exp Ther, 1996;279:1157-73, Yamazaki M. et al.)」記載の方法に従った。

本試験の結果、化合物(I)が認知症に効果を有することが確認された。

[0163] 試験例7 DBA/2マウスの強制水泳試験における薬剤の評価

化合物(I)のうつに対する改善効果を、評価モデルとして公知の強制水泳試験により評価した。具体的には、「ビヘイビオール ブレイン リサーチ (Behav Brain Res. 2005;156(1):153-162, Ducottet C. et al.)」記載方法に従った。

本試験の結果、化合物(I)がうつに効果を有することが確認された。

[0164] 以上の試験結果から、本発明の化合物は、5-HT<sub>5A</sub> 受容体の関与する疾患の治療または予防、特に、認知症、統合失調症(陽性症状、陰性症状、認知障害、気分障害等の症状を含む)、双極性障害、注意欠陥多動性障害、神経症(パニック障害、強迫性障害など)、自閉症、気分障害(不安障害、うつ病性障害)、睡眠障害、神経変性疾患、脳梗塞の治療または予防に有効であることがわかる。

[0165] 化合物(I)またはその塩の1種または2種以上を有効成分として含有する製剤は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、または、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0166] 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種または2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/またはメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等のような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により糖衣または胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤またはエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水またはエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶

化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水溶性または非水溶性の溶液剤、懸濁剤または乳濁剤を含有する。水溶性の溶液剤としては、例えば注射用蒸留水または生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、またはポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、または溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解または懸濁して使用することもできる。

[0167] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性または非水溶性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏またはローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリンアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体または半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入または吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独でまたは処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液または懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回または多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末または粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカンまたは二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールス

プレー等の形態であってもよい。

- [0168] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～100 mg/kg、好ましくは0.0001～10 mg/kg、更に好ましくは0.0001～1 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.00001～1 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、外用剤や経粘膜剤としては、体重当たり約0.0001～10 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。製剤中の有効成分の含有量としては、0.0001～50%、より好ましくは0.001～50%である。

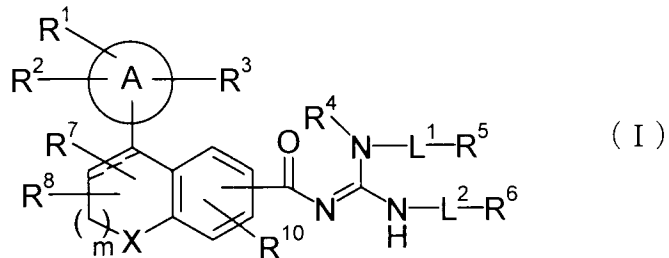
#### 産業上の利用可能性

- [0169] 本発明化合物は、強力な5-HT<sub>5A</sub>受容体調節作用と、これに基づく良好な薬理作用を有するという利点がある。本発明の医薬組成物は、5-HT<sub>5A</sub>受容体の関与する疾患の治療または予防、特に、認知症、統合失調症、双極性障害、注意欠陥多動性障害の治療または予防に利用できる。

## 請求の範囲

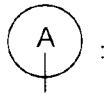
[1] 下記一般式(I)で示される二環式アシルグアニジン誘導体またはその塩。

[化11]



(式中の記号は以下の意味を示す、

[化12]



フェニル、シクロアルキル、単環または二環式ヘテロアリール、単環式含酸素飽和ヘテロ環基または単環式含窒素飽和ヘテロ環基、

$R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ :同一または互いに異なって、H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲン低級アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}$ -ハロゲン低級アルキル、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SO}_2$ -低級アルキル、 $-\text{NR}^b\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、低級アルキレン- $\text{OR}^a$ 、低級アルキレン- $\text{NR}^b\text{R}^c$ 、低級アルキレン-CN、フェニル、 $-\text{O}$ -フェニル、または、 $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になってオキソ或いは $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、

$n$ :1、2または3、

$R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ :同一または互いに異なって、Hまたは低級アルキル、

$R^7$ 及び $R^8$ :同一または互いに異なって、H、低級アルキル、ハロゲン、低級アルキレン- $\text{OR}^a$ 、または、 $R^7$ と $R^8$ が一緒になってオキソ、ここに、 $R^7$ と $R^8$ は一緒になって $\text{C}_{2-5}$ アルキレン鎖を形成し、それらが結合する炭素原子とともに $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル環を形成してもよい、

点線:結合または不存在であって、実線と一緒にあって当該部位の環結合が一重結合または二重結合であることを示す、

$X$ :O、Sまたは $\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、

$R^{9a}$ 及び $R^{9b}$ :同一または互いに異なって、Hまたは低級アルキル、

$m$ :0、1または2、

$R^4$ :Hまたは低級アルキル、

$L^1$ 及び $L^2$ :同一または互いに異なって、結合または低級アルキレン、

$R^5$ 及び $R^6$ :同一または互いに異なって、H、 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、フェニルまたはシクロアルキル、当該 $R^5$ は、 $R^4$ 及び $L^1$ 並びにそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、単環式含窒素ヘテロ環基を形成してもよい、ここに、フェニル、シクロアルキル及び単環式含窒素ヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲンまたは $-OR^a$ で置換されていてもよい、及び、

$R^{10}$ :H、ハロゲンまたは $-OR^a$ 。)

- [2]  $R^4$ 及び $R^5$ がHであり、 $R^6$ が、H、メチルまたはメキシであり、 $L^1$ 及び $L^2$ が結合である請求の範囲1記載の化合物又はその塩。
- [3]  $R^6$ が、Hである請求の範囲2記載の化合物又はその塩。
- [4] Aがフェニルまたはピリジルである請求の範囲3載の化合物又はその塩。
- [5] Xが $CR^{9a}R^{9b}$ である請求の範囲4載の化合物又はその塩。
- [6] XがOである請求の範囲4載の化合物又はその塩。
- [7] N-(ジアミノメチレン)-4-(4-フルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2-メチルフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、4-(2-クロロフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メキシフェニル)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、4-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-メチル-2H-クロメン-6-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(4-フルオロフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2-メキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミ



ノメチレン)-8-(3-メチルフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(2-シアノフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-フェニル-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-7-フルオロ-8-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(4-シアノフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-7-メチル-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、8-(4-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-N-(ジアミノメチレン)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2,6-ジフルオロフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-((1E)-アミノ[(2-メトキシエチル)アミノ]メチレン)-8-(2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-8-(3,5-ジフルオロピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロナフタレン-2-カルボキサミド、N-(ジアミノメチレン)-3-(2-メトキシフェニル)-1-ベンゾチオフェン5-カルボキサミド、及び、N-(ジアミノメチレン)-3-(2-メトキシフェニル)-2-メチル-1-ベンゾチオフェン5-カルボキサミドからなる群より選択される請求の範囲1記載の化合物又はその塩。

- [8] 請求の範囲1記載の化合物又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
- [9] 5-HT<sub>5A</sub> 受容体調節剤である、請求の範囲8記載の医薬組成物。
- [10] 認知症、統合失調症、双極性障害又は注意欠陥多動性障害の予防又は治療剤である請求の範囲9に記載の医薬組成物。
- [11] 認知症、統合失調症、双極性障害又は注意欠陥多動性障害の予防又は治療剤の製造のための、請求の範囲1に記載の誘導体又はその塩の使用。
- [12] 請求の範囲1に記載の誘導体又はその塩の治療有効量を患者に投与することを含

む、認知症、統合失調症、双極性障害又は注意欠陥多動性障害の予防又は治療方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/064257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C279/22(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/352(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D295/12(2006.01)i, C07D307/52(2006.01)i, C07D311/04(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C279/22, A61K31/341, A61K31/352, A61K31/495, A61P25/28, A61P43/00, C07D295/12, C07D307/52, C07D311/04		
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 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Caplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, A	WO 2008/096791 A1 (Astellas Pharma Inc.), 14 August, 2008 (14.08.08), Claims	1-11
A	WO 2007/018168 A1 (Astellas Pharma Inc.), 15 February, 2007 (15.02.07), Claims	1-11
A	WO 2005/080322 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 September, 2005 (01.09.05), Claims	1-11
A	WO 2005/082871 A2 (ABBOTT GMBH & CO. KG.), 09 September, 2005 (09.09.05), Claims	1-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 06 October, 2008 (06.10.08)		Date of mailing of the international search report 14 October, 2008 (14.10.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/JP2008/064257

WO 2008/096791 A1	2008.08.14	(Family: none)
WO 2007/018168 A1	2007.02.15	EP 1923387 A1
WO 2005/080322 A1	2005.09.01	NO 200601149 A BR 200506139 A AU 2005214249 A1 MX 2006002391 A1 EP 1728784 A1 CN 1842517 A KR 2007000389 A IN 200601180 P1
WO 2005/082871 A2	2005.09.09	DE 102004008141 A1 EP 1716127 A2 JP 2007-523113 A MX 2006009434 A1 US 2007/0299074 A1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2008/064257

**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.: 12

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 12 pertains to a method for treatment of a human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Rule 39.1(iv), to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C279/22(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/352(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D295/12(2006.01)i, C07D307/52(2006.01)i, C07D311/04(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. C07C279/22, A61K31/341, A61K31/352, A61K31/495, A61P25/28, A61P43/00, C07D295/12, C07D307/52, C07D311/04

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	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008年

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

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E, A	WO 2008/096791 A1 (アステラス製薬株式会社) 2008.08.14 特許請求の範囲	1-11
A	WO 2007/018168 A1 (アステラス製薬株式会社) 2007.02.15 特許請求の範囲	1-11
A	WO 2005/080322 A1 (山之内製薬株式会社) 2005.09.01 特許請求の範囲	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

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

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

国際調査を完了した日

06.10.2008

国際調査報告の発送日

14.10.2008

国際調査機関の名称及びあて先  
 日本国特許庁 (ISA/J P)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4H

9547

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 請求の範囲の番号
A	WO 2005/082871 A2 (ABBOTT GMBH & CO. KG) 2005.09.09 特許請求の範囲	1-11

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

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

1.  請求の範囲 1 2 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲12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.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

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

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、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。



WO 2008/096791	A1	2008. 08. 14	ファミリーなし	
WO 2007/018168	A1	2007. 02. 15	EP 1923387	A1
WO 2005/080322	A1	2005. 09. 01	NO 200601149	A
			BR 200506139	A
			AU 2005214249	A1
			MX 2006002391	A1
			EP 1728784	A1
			CN 1842517	A
			KR 2007000389	A
			IN 200601180	P1
WO 2005/082871	A2	2005. 09. 09	DE 102004008141	A1
			EP 1716127	A2
			JP 2007-523113	A
			MX 2006009434	A1
			US 2007/0299074	A1