明　細　書

発明の名称 ： グアニジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬組成物、殊に血管接着タンパク質－１（以下でVAP-1と省略する）関連疾患の予防用及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用なグアニジン化合物に関する。

背景技術

[0002] VAP-1は、ヒト血漿中に豊富に存在するアミンオキシダーゼ（セミカルバジド感受性アミンオキシダーゼ、SSAO）であり（非特許文献１）、炎症部位の血管内皮および血管平滑筋中で顕著に発現の増加を示す。VAP-1の生理的な役割は最近までには解明されていないが、VAP-1遺伝子が１９９８年にクローン化され、また、VAP-1は、炎症性サイトカインによる発現の制御下で、接着分子としてリンパ球およびＮＫ細胞のローリングおよびマイグレーションを制御する膜タンパク質であることが報告されている。基質となるアミンは未知であるが、生体内の任意の部位で生成したメチルアミンであると考えられる。分子中のアミンオキシダーゼ活性に起因して生じる過酸化水素およびアルデヒドが接着活性の重要な因子であることもまた知られている。

[0003] 最近の報告は、血漿中のVAP-1酵素活性がＩ型またはＩＩ型のいずれの糖尿病患者においても増加し、この増加は網膜症合併症に罹患している糖尿病患者において特に顕著であることを実証している(非特許文献２、３)。

[0004] さらに、VAP-1は以下の疾患と関連することが報告されている：

（１）肝硬変、本態性固定性高血圧（essential stabilized hypertension）、糖尿病、関節症（特許文献１、２）、

（２）（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、（糖尿病患者における）網膜症（特許文献３）、

（３）（結合組織の）炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎

、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）；消化管の炎症性疾患または症状［クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（口内炎）および再発性アフタ口内炎］；中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）；肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患）；（慢性の）皮膚の炎症性疾患または症状（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粃糠疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、毛孔性紅色粃糠疹）；微小血管および大血管の疾患（動脈硬化、血管性網膜症、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（糖尿病および糖尿病由来の合併症）；脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患（動脈硬化および肥満）；血管疾患［アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および末梢動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）］；慢性関節炎；炎症性腸疾患；皮膚病（特許文献４、５、６、非特許文献４、５）、

（４）糖尿病（特許文献７）、

（５）SSAO媒介合併症［糖尿病（インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）］、黄斑浮腫（例えば、糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫）（特許文献８、９）、

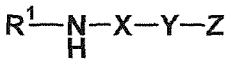
（６）肝炎、移植、など。

［0005］ よって、VAP-1酵素に作用する化合物は、上記疾患の予防及び／又は治療剤

となる可能性がある。

[0006] 一方で、特許文献９では、式（Ａ）で示した化合物がVAP-1阻害活性を有することが開示されている。

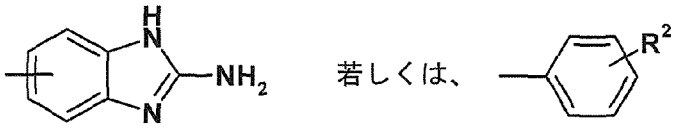
[化19]



（Ａ）

（式中、Zは、

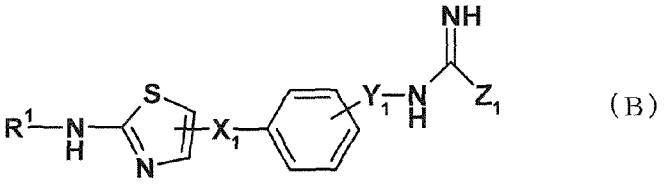
[化20]



を示し、他は当該公報参照。）

[0007] 更に、特許文献１０では、式（Ｂ）で示した化合物がVAP-1阻害活性を有することが開示されている。

[化21]

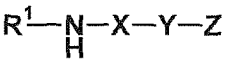


（Ｂ）

（式中、記号は当該公報参照。）

[0008] 特許文献１１では、式（Ｃ）で示した化合物がVAP-1阻害活性を有し、VAP-1関連疾患、殊に、黄斑浮腫の治療用途に有効であることが開示されている。

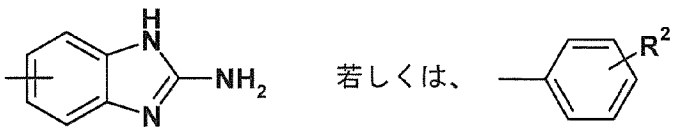
[化22]



（Ｃ）

（式中、Zは、

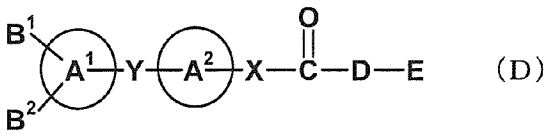
[化23]



を示し、他は当該公報参照。）

[0009] 更に、特許文献１２では、式（Ｄ）で示した化合物がVAP-1阻害活性を有することが開示されている。

[化24]

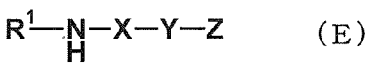


（式中、

Dは、-NR^{3}を、Eは、置換されていてもよいアミノ（optionally substituted amino）を示し、他の記号は当該公報参照。）

[0010] 特許文献１３では、式（Ｅ）で示した化合物がVAP-1阻害活性を有することが開示されている。

[化25]



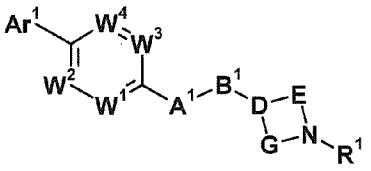
（式中、

Xは、置換されていてもよいチアゾール由来の二価の残基（divalent residue derived from optionally substituted thiazole）を、

Zは、A-B-D-Eを、Aは、置換されていてもよいベンゼン由来の二価の残基（divalent residue derived from optionally substituted benzene）若しくは置換されていてもよいチオフェン由来の二価の残基（divalent residue derived from optionally substituted thiophene）を、Bは、-$(CH_2)_l$-NR^2-CO-を、Dは、-NR^{3}を、Eは、置換されていてもよいアミノ（optionally substituted amino）を示し、他の記号は当該公報参照。）

特許文献１４では、式（Ｆ）で示した化合物がGPR119アゴニスト活性を有し、糖尿病等の治療等に有用であることが開示されている。

[化26]

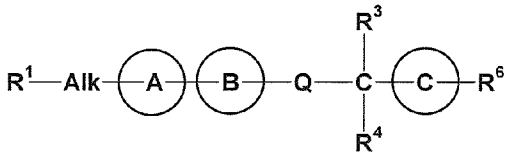


（Ｆ）

（式中記号は当該公報参照。）

特許文献１５では、式（Ｇ）で示した化合物がGPR119アゴニスト活性を有し、糖尿病等の治療等に有用であることが開示されている。

[化27]

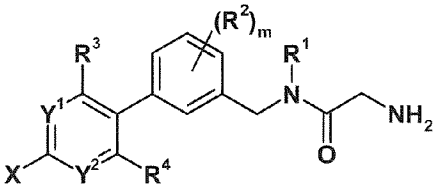


（Ｇ）

（式中記号は当該公報参照。）

特許文献１６は、本願の優先権の基礎として出願の出願後に公開された特許出願として、式（Ｈ）で示したVAP-1活性を有することが開示されている。

[化28]



（Ｈ）

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：特開昭６１－２３９８９１号公報

特許文献2：米国特許第４，８８８，２８３号公報

特許文献3：国際公開第WO ９３／２３０２３号パンフレット

特許文献4：国際公開第WO ０２／０２０９０号パンフレット

特許文献5：国際公開第WO ０２／０２５４１号パンフレット

特許文献6：米国特許出願公開第２００２／０１７３５２１号公報

特許文献7：国際公開第WO ０２／３８１５２号パンフレット

特許文献8：国際公開第WO ０２／３８１５３号パンフレット

特許文献9：国際公開第WO ０４／０６７５２１号パンフレット

特許文献10：国際公開第WO ０６／０１１６３１号パンフレット

特許文献11：国際公開第WO ０４／０８７１３８号パンフレット

特許文献12：国際公開第WO ０９／１４５３６０号パンフレット

特許文献13：国際公開第WO ０９／０９６６０９号パンフレット

特許文献14：国際公開第WO ０８／０２５８００号パンフレット

特許文献15：国際公開第WO ０８／０７０６９２号パンフレット

特許文献16：国際公開第WO １１／０３４０７８号パンフレット

非特許文献

[0012] 非特許文献1：J Neural Transm、114巻、747-749ページ、２００７年

非特許文献2：Diabetologia、42巻、233-237ページ、１９９９年

非特許文献3：Diabetic Medicine、16巻、514-521ページ、１９９９年

非特許文献4：Diabetologia、40巻、1243-1250ページ、１９９７年

非特許文献5：J Neural Transm、114巻、841-843ページ、２００７年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0013] 本発明は、医薬組成物、殊に、VAP-1関連疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として有用な化合物を提供する。

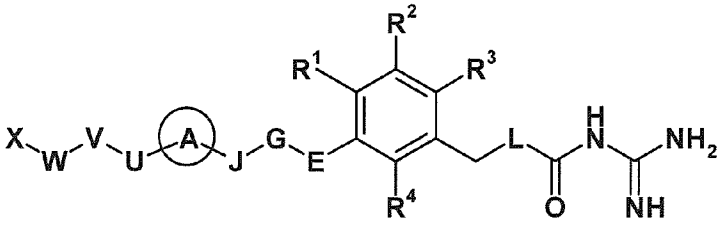
課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、VAP-1阻害活性を有する化合物について鋭意検討した結果、式（Ｉ）の化合物又はその塩が、優れたVAP-1阻害活性を示し、VAP-1関連疾患、特に糖尿病性腎症若しくは糖尿病性黄斑浮腫の予防及び／又は治療に有

用であることを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその塩、並びに、式（Ｉ）の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化29]



（Ｉ）

（式中、

Aは、置換されていてもよいアリール、又は、置換されていてもよいヘテロ環基であり、

R^1、R^2、R^3及びR^4は、互いに同一又は異なって、H、ハロゲン、又は、置換されていてもよい低級アルキルであり、

Eは、単結合、又は、置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Gは、単結合、O、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

Jは、単結合、又は、置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Lは、O、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

Uは、単結合、O、NH、N(置換されていてもよい低級アルキル)、SO_2、又は、置換されていてよい低級アルキレンであり、

Vは、単結合、O、NH、N(置換されていてもよい低級アルキル)、又は、置換されていてよい低級アルキレンであり、

Wは、単結合、SO、SO_2、又は、置換されていてよい低級アルキレンであり、

Xは、H、OH、NH_2、置換されていてもよい低級アルキル、O-(置換されていてもよい低級アルキル)、NH(置換されていてよい低級アルキル)、N(置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-SO_2-(置換されていてよい低級アルキル)、N(置換されていてもよい低級アルキル)-SO_2-(置換されていてよい低級アルキル)、置換されていてもよいシクロアルキル、O-(置換されていてもよいシクロアルキル)、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリ

ール、O-(置換されていてもよいアリール)、置換されていてもよいヘテロ環基、又は、O-(置換されていてもよいヘテロ環基)である。)

なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0015] 本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

また、本発明は、式（Ｉ）の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物、殊に、VAP-1関連疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物に関する。

更に、本発明は、VAP-1関連疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物の製造のための式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用、VAP-1関連疾患の予防及び／又は治療のための式（Ｉ）の化合物又はその塩の使用、VAP-1関連疾患の予防及び／又は治療のための式（Ｉ）の化合物又はその塩、並びに、式（Ｉ）の化合物又はその塩の有効量を患者に投与することからなるVAP-1関連疾患の予防及び／又は治療方法に関する。

発明の効果

[0016] 式（Ｉ）の化合物又はその塩は、VAP-1阻害作用を有し、VAP-1関連疾患の予防及び／又は治療剤として使用できる。

尚、VAP-1関連疾患とは、

（１）肝硬変、本態性固定性高血圧、糖尿病、関節症、

（２）（糖尿病、動脈硬化および高血圧における）内皮損傷、糖尿病および尿毒症に関連する心血管疾患、痛風および関節炎に関連する疼痛、（糖尿病患者における）網膜症、

（３）（結合組織の）炎症性疾患または症状（関節リウマチ、強直性脊椎炎、乾癬関節炎および骨関節炎または変形性関節疾患、ライター症候群、シェーグレン症候群、ベーチェット症候群、再発性多発性軟骨炎、全身性エリテマトーデス、円板状エリテマトーデス、全身性硬化、好酸球性筋膜炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、リウマチ性多発性筋痛、脈管炎、一過性の関節炎、結節

性多発性動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、混合結合組織疾患および若年性関節リウマチ）、消化管の炎症性疾患または症状［クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群（痙攣性結腸）、肝臓の線維症、口腔粘膜の炎症（口内炎）および再発性アフタ口内炎］、中枢神経系の炎症性疾患または症状（多発性硬化症、アルツハイマー病、および虚血性卒中に関連する虚血再灌流障害）、肺炎症性疾患または症状（喘息、成人呼吸促迫症候群および慢性閉塞性肺疾患）、（慢性の）皮膚の炎症性疾患または症状（乾癬、アレルギー性病変、扁平苔癬、薔薇色粃糠疹、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎および毛孔性紅色粃糠疹）、微小血管および大血管の疾患（動脈硬化、血管性網膜症、網膜症、腎症、ネフローゼ症候群および神経障害（多発性神経障害、単神経障害および自律神経障害）、足潰瘍、関節の問題および感染リスクの増加）を含む、炭水化物代謝に関連する疾患（糖尿病および糖尿病由来の合併症）、脂肪細胞の分化もしくは機能または平滑筋細胞の機能の異常に関連する疾患（動脈硬化および肥満）、血管疾患［アテローム性動脈硬化、非アテローム性動脈硬化、心筋梗塞および末梢動脈閉塞を含む虚血性心疾患、レイノー病およびレイノー現象、閉塞性血栓性血管炎（バージャー病）］、慢性関節炎、炎症性腸疾患、皮膚病、

（４）糖尿病、

（５）SSAO媒介合併症［糖尿病（インスリン依存性糖尿病（IDDM）および非インスリン依存性糖尿病（NIDDM））および血管合併症（心臓発作、狭心症、卒中、切断、失明および腎不全）］、黄斑浮腫（例えば、糖尿病性および非糖尿病性黄斑浮腫）、

（６）肝炎および移植、

からなる群から選択される疾患をいう。

発明を実施するための形態

［0017］ 以下、本発明を詳細に説明する。

［0018］ 本明細書中、「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が１から６（以後、C_{1-6}と略す）のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソ

プロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等である。別の態様としては、C_{1-4}アルキルであり、さらに別の態様としては、C_{1-3}アルキルである。

[0019] 「低級アルケニル」とは、直鎖又は分枝状のC_{2-6}のアルケニル、例えばビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、1-メチルビニル、1-メチル-2-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル等である。別の態様としては、C_{2-4}アルケニルであり、さらに別の態様としては、C_{2-3}アルケニルである。

[0020] 「低級アルキレン」とは、直鎖又は分枝状のC_{1-6}のアルキレン、例えばメチレン、ジメチレン、トリメチレン等である。別の態様としては、C_{1-4}アルキレンであり、さらに別の態様としては、C_{1-3}アルキレンである。

[0021] 「シクロアルキル」とは、C_{3-10}の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル等である。別の態様としては、C_{3-8}シクロアルキルであり、さらに別の態様としては、C_{3-6}シクロアルキルである。

[0022] 「シクロアルケニル」とは、C_{3-10}の不飽和炭化水素環基であり、芳香族炭化水素環基は含まない環基である。例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等である。別の態様としては、C_{3-8}シクロアルケニルであり、さらに別の態様としては、C_{3-6}シクロアルケニルである。

[0023] 「アリール」とは、C_{6-14}の単環～三環式芳香族炭化水素環基であり、C_{5-8}シクロアルケンとその二重結合部位で縮合した環基を包含する。例えば、フェニル、ナフチル、5-テトラヒドロナフチル、4-インデニル、1-フルオレニル等である。また、別の態様としては、フェニルである。

[0024] 「ヘテロ環」とは、ｉ）酸素、硫黄及び窒素から選択されるヘテロ原子を１～４個含有する３～８員の、別の態様としては５～７員の単環ヘテロ環、並びに、ｉｉ）当該単環ヘテロ環が、単環ヘテロ環、ベンゼン環、C_{5-8}シクロアルカン及びC_{5-8}シクロアルケンからなる群より選択される１又は２個の環と

縮環し形成される、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を１～５個含有する二～三環式ヘテロ環、から選択される環基を意味する。環原子である硫黄又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。

[0025] 「ヘテロ環」基として以下の態様が挙げられる。

（１）単環式飽和ヘテロ環基

（ａ）１～４個の窒素原子を含むもの、例えば、アゼパニル、ジアゼパニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、アゾカニル、ヘキサメチレンイミノ、ホモピペラジニル等；

（ｂ）１～３個の窒素原子、ならびに１～２個の硫黄原子および／または１～２個の酸素原子を含むもの、例えば、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾリジニル、モルホリニル、オキサゼパニル等；

（ｃ）１～２個の硫黄原子を含むもの、例えば、テトラヒドロチオピラニル等；

（ｄ）１～２個の硫黄原子および１～２個の酸素原子を含むもの、例えば、オキサチオラニル等；

（ｅ）１～２個の酸素原子を含むもの、例えば、オキシラニル、オキセタニル、ジオキソラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,4-ジオキサニル等；

[0026] （２）単環式不飽和ヘテロ環基

（ａ）１～４個の窒素原子を含むもの、例えば、ピロリル、2-ピロリニル、イミダゾリル、2-イミダゾリニル、ピラゾリル、2-ピラゾリニル、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ジヒドロトリアジニル、アゼピニル等；

（ｂ）１～３個の窒素原子、ならびに１～２個の硫黄原子および／または１～２個の酸素原子を含むもの、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チア

ジアゾリル、ジヒドロチアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジニル等；

（ｃ）１～２個の硫黄原子を含むもの、例えば、チエニル、チエピニル、ジヒドロジチオピラニル、ジヒドロジチオニル、2H-チオピラニル等；

（ｄ）１～２個の硫黄原子および１～２個の酸素原子を含むもの、具体的には、ジヒドロオキサチオピラニル等；

（ｅ）１～２個の酸素原子を含むもの、例えば、フリル、ジヒドロフリル、ピラニル、2H-ピラニル、オキセピニル、ジオキソリル等；

[0027] （３）縮合多環式飽和ヘテロ環基

（ａ）１～５個の窒素原子を含むもの、例えば、キヌクリジニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナニル等；

（ｂ）１～４個の窒素原子、ならびに１～３個の硫黄原子および／または１～３個の酸素原子を含むもの、例えば、トリチアジアザインデニル、ジオキソロイミダゾリジニル等；

（ｃ）１～３個の硫黄原子および／または１～３個の酸素原子を含むもの、例えば、2,6-ジオキサビシクロ[3.2.2]オクト-7-イル等；

[0028] （４）縮合多環式不飽和ヘテロ環基

（ａ）１～５個の窒素原子を含むもの、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、テトラヒゾロベンゾイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インダゾリル、イミダゾピリジル、ジヒドロイミダゾピリジル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル、カルバゾリル、アクリジニル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、フタラジニル、ジヒドロインダゾリル、ベンゾピリミジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、ピリドピロリジニル、トリアゾロピペリジニル、9,10-ジヒドロアクリジン等；

（ｂ）１～４個の窒素原子、ならびに１～３個の硫黄原子および／または１

～３個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イミダゾチアゾリル、イミダゾチアジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、チアゾロピペリジニル、5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d][1,3]チアゾール-2-イル、10H-フェノチアジン等；

（ｃ）１～３個の硫黄原子を含むもの、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾジチオピラニル、クロマニル、ジベンゾ[b,d]チエニル等；

（ｄ）１～３個の硫黄原子および１～３個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾオキサチオピラニル、フェノキサジニル等；

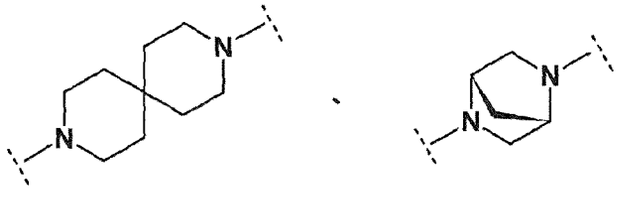
（ｅ）１～３個の酸素原子を含むもの、例えば、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、イソクロメニル、ジベンゾ[b,d]フラニル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、キサンテニル等；

など。

[0029] 尚、上記（１）～（４）の「ヘテロ環」基は、１価基で記しているが、これらは場合によっては２価以上の基を表してもよい。

[0030] 「ヘテロ環」基には、スピロ結合を有する2環式のヘテロ環基や橋かけ構造を有するヘテロ環基が含まれ、例えば、以下の環基であってもよい。

[化30]



[0031] 「単環式ヘテロ環」基とは、上記の「ヘテロ環」基のうち、（１）及び（２）のように、他の環が縮環していない１つの環構造を有するヘテロ環基をいう。

[0032] 「単環式飽和ヘテロ環」基とは、上記の「単環式ヘテロ環」基のうち、（

１）のように飽和のヘテロ環基であるものをいう。

[0033] 「含窒素ヘテロ環」基とは、上記の「ヘテロ環」基のうち、（１）（ａ）、（１）（ｂ）、（２）（ａ）、（２）（ｂ）、（３）（ａ）、（３）（ｂ）、（４）（ａ）及び（４）（ｂ）等のように、少なくとも１個の窒素原子を含んでいるものをいう。

[0034] 「含窒素単環式ヘテロ環」基とは、上記の「単環式ヘテロ環」基のうち、（１）（ａ）、（１）（ｂ）、（２）（ａ）、（２）（ｂ）等のように、少なくとも１個の窒素原子を含んでいるものをいう。

[0035] 「含窒素単環式不飽和ヘテロ環」基とは、上記の「含窒素単環式ヘテロ環」基のうち、（２）（ａ）、（２）（ｂ）等のように不飽和のヘテロ環基であるものをいう。

[0036] 「含窒素単環式飽和ヘテロ環」基とは、上記の「含窒素単環式ヘテロ環」基のうち、（１）（ａ）、（１）（ｂ）等のように飽和のヘテロ環基であるものをいう。

[0037] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

[0038] 本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を１～５個有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なっていてもよい。

[0039] 本明細書中で用いられる許容される置換基としては、以下の（a）～（n）に示される基が挙げられ、化学的に許容される基であればよい。また、別の態様としては、以下の（a）～（m）に示される基であればよい。

（a）ハロゲン。

（b）OH、O-(低級アルキル)（この低級アルキルは、OH、COOH、COO-(低級アルキル)、O-(低級アルキル)、アリール、ヘテロ環基（このヘテロ環基は、OH、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい）若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）、O-(ヘテロ環基)、又は、O-(アリール)（このアリールは、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい）。別の態様としては、OH、O-(低級アルキル)（この

低級アルキルは、COOH、COO-(低級アルキル)、O-(低級アルキル)、アリールで置換されていてもよい）、又は、O-(アリール)（このアリールは、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい）。更に別の態様としては、OH、O-(低級アルキル)、又は、O-(アリール)。更に別の態様としては、OH、又は、O-(低級アルキル)。

（c）１個又は２個の低級アルキル（この低級アルキルは、１個以上のオキソ(=O)、OH、O-(低級アルキル)、又は、アリールで置換されていてもよい）、SO_2-低級アルキル、シクロアルキル、アリール（このアリールは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）若しくはヘテロ環基で置換されていてもよいアミノ、又は、ニトロ。別の態様としては、１個又は２個の低級アルキル（この低級アルキルは、１個以上のオキソ(=O)、OH、O-(低級アルキル)、又は、アリールで置換されていてもよい）、SO_2-低級アルキル、アリール（このアリールは、COOHで置換されていてもよい）若しくはヘテロ環基で置換されていてもよいアミノ、又は、ニトロ。別の態様としては、１個又は２個の低級アルキル、SO_2-低級アルキル、アリール若しくはヘテロ環基で置換されていてもよいアミノ、又は、ニトロ。

（d）CHO、CO-(低級アルキル)（この低級アルキルは、OH、O-(低級アルキル)、又は、オキソ(=O)で置換されていてもよい）、CO-(シクロアルキル)（このシクロアルキルは、OHで置換されていてもよい）、CO-(アリール)、CO-(ヘテロ環基)（このヘテロ環基は、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい）、又は、シアノ。別の態様としては、CHO、CO-(低級アルキル)、CO-(シクロアルキル)、CO-(アリール)、CO-(ヘテロ環基)、又は、シアノ。

（e）アリール、又は、シクロアルキル。なお、これらの基は、ハロゲン、OH、COOH、COO-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)、低級アルキル（この低級アルキルは、オキソ(=O)で置換されていてもよいヘテロ環基、OH、O-(低級アルキル)、COOH、COO-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）、O-(低級アルキル)（この低級アルキルは、ヘテロ環基で置換されていてもよい）、１個又は２個の低級アルキル（この低級アルキ

ルは、１個以上のオキソ(=O)で置換されていてもよい）で置換されていてもよいアミノ、$NHSO_2$-(低級アルキル)、又は、SO_2-(低級アルキル)で置換されていてもよい。また、別の態様としては、COOH、低級アルキル（この低級アルキルは、オキソ(=O)で置換されていてもよいヘテロ環基、OH若しくはCOOHで置換されていてもよい）、O-(低級アルキル)（この低級アルキルは、ヘテロ環基で置換されていてもよい）、１個又は２個の低級アルキル（この低級アルキルは、１個以上のオキソ(=O)で置換されていてもよい）で置換されていてもよいアミノ、$NHSO_2$-(低級アルキル)、又は、SO_2-(低級アルキル)で置換されていてもよい。

（f）ヘテロ環基。別の態様としては、単環式ヘテロ環基。なお、これらのヘテロ環基及び単環式ヘテロ環基は、ハロゲン、OH、オキソ(=O)、低級アルキル（この低級アルキルは、OH、O-(低級アルキル)、オキソ(=O)で置換されていてもよい）、O-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、アリール（このアリールは、ハロゲン、COOHで置換されていてもよい）、NHCO-(低級アルキル)若しくはヘテロ環基（このヘテロ環基は、COOH、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい）で置換されていてもよい。また、別の態様としては、ハロゲン、OH、オキソ(=O)、低級アルキル（この低級アルキルは、O-(低級アルキル)、オキソ(=O)で置換されていてもよい）、O-(低級アルキル)、アリール（このアリールは、ハロゲン、COOHで置換されていてもよい）、NHCO-(低級アルキル)若しくはヘテロ環基（このヘテロ環基は、COOH、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい）で置換されていてもよい。

（g）COOH、又は、COO-(低級アルキル)。尚、COO-(低級アルキル)の低級アルキルは、アリールで置換されていてもよい。

（h）$CONH_2$、又は、CONH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、$CON(低級アルキル)_2$。また、別の態様としては、$CONH_2$、又は、CONH(低級アルキル)、$CON(低級アルキル)_2$。

（i）O-CO-(低級アルキル)、又は、O-COO-(低級アルキル)。

（j）オキソ(=O)。

（k）SO-(低級アルキル)（この低級アルキルは、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい）、SO-(シクロアルキル)、SO-(ヘテロ環基)、SO-(アリール)、SO_2-(低級アルキル)（この低級アルキルは、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい）、SO_2-(シクロアルキル)、SO_2-(ヘテロ環基)、SO_2-(アリール)、又は、１個又は２個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル。別の態様としては、SO-(低級アルキル)、SO-(シクロアルキル)、SO-(ヘテロ環)、SO-(アリール)、SO_2-(低級アルキル)、SO_2-(シクロアルキル)、SO_2-(ヘテロ環基)、SO_2-(アリール)、又は、１個又は２個の低級アルキルで置換されていてもよいスルファモイル。

（l）SO_2-NH_2、SO_2-NH(低級アルキル)、又は、SO_2-N(低級アルキル)$_2$。

（m）上記（a）から（k）に示される置換基より選択される１つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、又は、上記（a）から（k）に示される置換基より選択される１つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルケニル。別の態様としては、上記（a）から（k）に示される置換基より選択される１つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

（n）上記（a）から（l）に示される置換基より選択される１つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、又は、上記（a）から（l）に示される置換基より選択される１つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルケニル。別の態様としては、上記（a）から（l）に示される置換基より選択される１つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

[0040] Aにおける「置換されていてもよいアリール」及び「置換されていてもよいヘテロ環基」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（b）、（c）及び（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（b）及び（c）に示される基が挙げられる。

[0041] R^1、R^2、R^3及びR^4における「置換されていてもよい低級アルキル」において

許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（a）及び（m）に示される基が挙げられる。

[0042] E及びJにおける「置換されていてもよい低級アルキレン」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、（j）に示される基が挙げられる。

[0043] Gにおける「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。

[0044] Lにおける「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。

[0045] U、V及びWにおける「置換されていてもよい低級アルキレン」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、（j）に示される基が挙げられる。

[0046] U及びVにおける「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、（b）及び（c）に示される基が挙げられる。

[0047] Xにおける「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（a）に示される基が挙げられる。

[0048] Xにおける「置換されていてもよいシクロアルキル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様とし

ては、上記の（b）に示される基が挙げられる。

Xにおける「置換されていてもよいシクロアルケニル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（b）に示される基が挙げられる。

[0049] Xにおける「置換されていてもよいアリール」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（b）、（f）及び（l）に示される基が挙げられる。

[0050] Xにおける「置換されていてもよいヘテロ環基」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。

[0051] R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q13}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q23}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q43}、R^{Q51}、R^{Q52}、R^{Q53}及びR^{Q61}における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。

[0052] R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T23}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T43}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T53}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（b）、（c）、（e）、（f）、（g）及び（j）に示される基が挙げられる。

[0053] R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T23}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T43}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T53}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}における「置換されていてもよいシクロアルキル」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（m）に示される基が挙げられる。

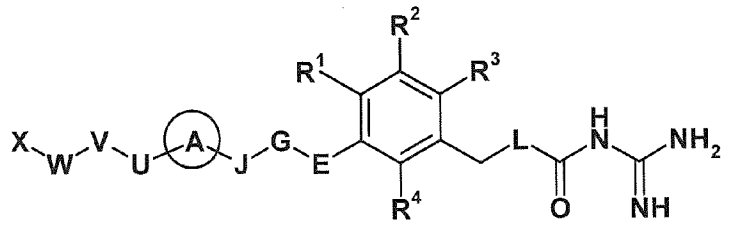
[0054] R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T23}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T43}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T53}、R^{T61}、R

R^{T62}及びR^{T63}における「置換されていてもアリール」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（a）、（g）及び（m）に示される基が挙げられる。

[0055] R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T23}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T43}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T53}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}における「置換されていてもよいヘテロ環基」において許容される置換基としては、上記の（a）～（n）に示される基が挙げられる。別の態様としては、上記の（a）～（m）に示される基が挙げられる。更に別の態様としては、上記の（a）、（b）、（d）、（g）及び（m）に示される基が挙げられる。

[0056] 本発明の別の態様としては、式（Ｉ’）で示される化合物又はその塩。

[化31]



（Ｉ’）

（式中、

Aは、置換されていてもよいアリール、又は、置換されていてもよいヘテロ環基であり、

R^1、R^2、R^3及びR^4は、互いに同一又は異なって、H、ハロゲン、又は、置換されていてもよい低級アルキルであり、

Eは、単結合、又は、置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Gは、単結合、O、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

Jは、単結合、又は、置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Lは、O、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

Uは、単結合、O、NH、N(置換されていてもよい低級アルキル)、SO_2、又は、置換されていてよい低級アルキレンであり、

Vは、単結合、O、NH、N(置換されていてもよい低級アルキル)、又は、置換さ

れていてよい低級アルキレンであり、

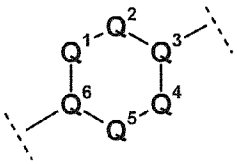
Wは、単結合、SO_2、又は、置換されていてよい低級アルキレンであり、

Xは、H、OH、NH_2、置換されていてもよい低級アルキル、O-(置換されていてもよい低級アルキル)、NH(置換されていてよい低級アルキル)、N(置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、置換されていてもよいシクロアルキル、O-(置換されていてもよいシクロアルキル)、置換されていてもよいアリール、O-(置換されていてもよいアリール)、置換されていてもよいヘテロ環基、又は、O-(置換されていてもよいヘテロ環基)である。)

[0057] 本発明の基の態様を以下に記載する。

(1) Aが、

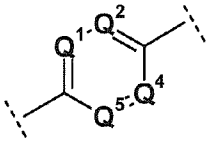
[化32]



であり、Q^1が、単結合、$CR^{Q11}R^{Q12}$、又は、NR^{Q13}であり、Q^2が、$CR^{Q21}R^{Q22}$、又は、NR^{Q23}であり、Q^3が、CR^{Q31}、又は、Nであり、Q^4が、$CR^{Q41}R^{Q42}$、又は、NR^{Q43}であり、Q^5が、単結合、$CR^{Q51}R^{Q52}$、又は、NR^{Q53}であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、Nであり、R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q13}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q23}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q43}、R^{Q51}、R^{Q52}、R^{Q53}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、H、置換されていてもよい低級アルキル、又は、O-(置換されていてもよい低級アルキル)、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q21}、R^{Q11}及びR^{Q23}、R^{Q13}及びR^{Q21}、R^{Q13}及びR^{Q23}、R^{Q13}及びR^{Q23}、R^{Q31}及びR^{Q41}、R^{Q31}及びR^{Q43}、R^{Q51}及びR^{Q61}、又は、R^{Q53}及びR^{Q61}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q61}、R^{Q13}及びR^{Q61}、R^{Q21}及びR^{Q31}、R^{Q41}及びR^{Q51}、R^{Q43}及びR^{Q51}、R^{Q41}及びR^{Q53}、又は、R^{Q43}及びR^{Q53}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}、R^{Q21}及びR^{Q22}、R^{Q41}及びR^{Q42}、R^{Q51}及びR^{Q52}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成していてもよい。

(2) Aが、

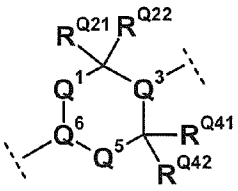
[化33]



であり、Q^1が、CR^{Q12}、又は、Nであり、Q^2が、CR^{Q22}、又は、Nであり、Q^4が、CR^{Q42}、又は、Nであり、Q^5が、CR^{Q52}、又は、Nであり、R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、互いに同一又は異なって、H、置換されていてもよい低級アルキル、又は、O-(置換されていてもよい低級アルキル)である。

（３）Aが、

[化34]



であり、Q^1が、単結合、又は、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、CR^{Q31}、又は、Nであり、Q^5が、単結合、又は、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、N、ここで、Q^3及びQ^6のいずれか一方はNであり、R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、H、置換されていてもよい低級アルキル、又は、O-(置換されていてもよい低級アルキル)、あるいは、R^{Q51}及びR^{Q61}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}、R^{Q21}及びR^{Q22}、R^{Q41}及びR^{Q42}、R^{Q51}及びR^{Q52}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成してもよい。

（４）R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、Hである。

（５）R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、H、あるいは、R^{Q51}及びR^{Q61}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成してもよい。別の態様としては、R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、Hである。

（６）Q^1が、Nであり、Q^2が、CR^{Q22}であり、Q^4が、CR^{Q42}であり、Q^5が、Nである。

（７）Q^1が、CR^{Q12}であり、Q^2が、CR^{Q22}であり、Q^4が、CR^{Q42}であり、Q^5が、Nである。

（８）Q^1が、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、Nである。

（９）Q^1が、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、Nである。

（１０）Q^1が、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、CR^{Q61}である。

（１１）Q^1が、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、CR^{Q31}であり、Q^5が、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、Nである。

（１２）Q^1が、単結合であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、単結合であり、Q^6が、CR^{Q61}である。

（１３）R^1、R^2、R^3及びR^4が、互いに同一又は異なって、H、又は、ハロゲンである。別の態様としては、R^1、R^2及びR^3が、Hであり、R^4が、ハロゲンである。更に別の態様としては、R^1、R^2及びR^3が、Hであり、R^4が、Fである。

（１４）Eが、単結合である。

（１５）Eが、オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキレンである。

（１６）Gが、単結合である。

（１７）Gが、Oである。

（１８）Gが、NHである。

（１９）Jが、単結合である。

（２０）Jが、置換されていてもよい低級アルキレンである。

（２１）Lが、Oである。

（２２）Lが、NHである。

（２３）Uが、単結合である。

（２４）Uが、Oである。

（２５）Uが、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)である。

（２６）Vが、単結合である。

（２７）Vが、オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキレンである。

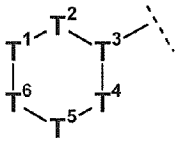
（２８）Wが、単結合である。

（２９）Wが、置換されていてもよい低級アルキレンである。

（３０）Xが、H、OH、又は、NH_2である。

（３１）Xが、

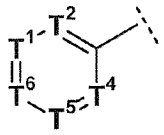
[化35]



であり、T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$、又は、NR^{T23}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$、又は、NR^{T43}であり、T^5が、単結合、$(CR^{T51}R^{T52})_m$、又は、NR^{T53}であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T23}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T43}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T53}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互いに同一又は異なって、H、OH、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロ環基、O-(置換されていてもよい低級アルキル)、NH(置換されていてもよい低級アルキル)、N(置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH(置換されていてもよいアリール)、N(置換されていてもよいアリール)$_2$、SO_2-(置換されていてもよい低級アルキル)、又は、SO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)、あるいは、R^{T11}及びR^{T61}、R^{T11}及びR^{T63}、R^{T13}及びR^{T61}、R^{T13}及びR^{T63}、R^{T21}及びR^{T31}、R^{T23}及びR^{T31}、R^{T41}及びR^{T51}、R^{T43}及びR^{T51}、R^{T41}及びR^{T53}、又は、R^{T43}及びR^{T53}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{T11}及びR^{T12}、R^{T21}及びR^{T22}、R^{T41}及びR^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}、又は、R^{T61}及びR^{T62}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、mが、1、又は、2である。

（３２）Xが、

[化36]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、OH、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロ環基、-O-(置換されていてもよい低級アルキル)、NH-(置換されていてもよい低級アルキル)、N(置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-(置換されていてもよいアリール)、N(置換されていてもよいアリール)$_2$、SO_2-(置換されていてもよい低級アルキル)、又は、SO_2-(置換されていてもよいシクロアルキル)である。

（３３）R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、ハロゲン、又は、置換されていてもよい低級アルキルである。別の態様としては、R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、Hである。更に別の態様としては、R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、又は、OHである。

（３４）R^{T13}、R^{T23}、R^{T43}、R^{T53}が、Hである。

（３５）R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、又は、O-(置換されていてもよい低級アルキル)である。別の態様としては、R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル、又は、O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)である。更に別の態様としては、R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、メチル、メトキシメチル、又は、2-メトキシエトキシである。更に別の態様としては、R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}及びR^{T52}が、Hである。

（３６）R^{T62}が、Hである。

（３７）R^{T62}が、ハロゲン、OH、置換されていてもよい低級アルキル、又は、O-(置換されていてもよい低級アルキル)である。

（３８）R^{T62}が、OH、低級アルキル（この低級アルキルは、O-(低級アルキル)若しくはCOOHで置換されていてもよい）、又は、O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)である。

（３９）R^{T63}が、CO-(置換されていてもよいC_{1-5}アルキル)、CO-(置換されていてもよいシクロアルキル)、CO-(置換されていてもよいアリール)、CO-(置換されていてもよい含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)、CON(置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、又は、SO_2-(置換されていてもよい低級アルキル)である。別の態様としては、R^{T63}が、CO-(O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式不飽和ヘテロ環で置換されていてもよいC_{1-5}アルキル)、CO-(シクロアルキル)、CO-(アリール)、CO-(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)、CON(低級アルキル)$_2$、又は、SO_2-(低級アルキル)である。更に別の態様としては、R^{T63}が、CO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいC_{1-5}アルキル)、CO-(シクロアルキル)、CO-(アリール)、CO-(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)、CON(低級アルキル)$_2$、又は、SO_2-(低級アルキル)である。更に別の態様としては、R^{T63}が、CO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいC_{1-5}低級アルキル)、CO-(シクロアルキル)、又は、SO_2-(低級アルキル)である。更に別の態様としては、R^{T63}が、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、2-エトキシ-1-オキソエチル、2-メトキシ-1-オキソエチル、3-メトキシ-1-オキソプロピル、3-メトキシ-2,2-ジメチル-1-オキソプロピル、シクロプロピルカルボニル、ベンゾイル、ピリジン-3-イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニル、又は、エチルスルホニルである。更に別の態様としては、R^{T63}が、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、2-エトキシ-1-オキソエチル、2-メトキシ-1-オキソエチル、3-メトキシ-1-オキソプロピル、シクロプロピルカルボニル、ベンゾイル、ピリジン-3-イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニル、又は、エチルスルホニルである。更に別の態様としては、R^{T63}が、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、2-エ

トキシ-1-オキソエチル、シクロプロピルカルボニル、ベンゾイル、ピリジン-3-イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、又は、メチルスルホニルである。

（４０）T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、単結合、$(CR^{T51}R^{T52})_m$、又は、NR^{T53}であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、R^{T21}及びR^{T31}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{T11}及びR^{T12}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよい。

（４１）T^1が、単結合、又は、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、単結合、又は、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、NR^{T63}である。

（４２）T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}であり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、NR^{T63}である。

（４３）T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}であり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、Oである。

（４４）T^1が、単結合であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}であり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、Oである。

（４５）T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、Oである。

（４６）T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$である。

（４７）T^1が、単結合であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、単結合であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$である。

（４８）T^1が、単結合であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$である。

（４９）T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、NR^{T63}である。

（５０）T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}であり、T^4が

、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$である。

（５１）T^1が、Nであり、T^2が、CR^{T22}であり、T^4が、CR^{T42}であり、T^5が、Nであり、T^6が、CR^{T62}である。

（５２）T^1が、CR^{T12}であり、T^2が、CR^{T22}であり、T^4が、Nであり、T^5が、CR^{T52}であり、T^6が、CR^{T62}である。

（５３）T^1が、CR^{T12}であり、T^2が、CR^{T22}であり、T^4が、CR^{T42}であり、T^5が、Nであり、T^6が、CR^{T62}である。

（５４）T^1が、CR^{T12}であり、T^2が、CR^{T22}であり、T^4が、CR^{T42}であり、T^5が、CR^{T52}であり、T^6が、Nである。

（５５）mが、1である。

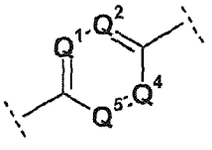
（５６）mが、2である。

本発明の基の別の態様を以下に記載する。

（５７）

Aが、

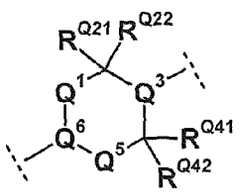
[化37]



であり、Q^1が、CR^{Q12}、又は、Nであり、Q^2が、CR^{Q22}、又は、Nであり、Q^4が、CR^{Q42}、又は、Nであり、Q^5が、CR^{Q52}、又は、Nであり、R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、互いに同一又は異なって、H、低級アルキル、O-(低級アルキル)、又は、N(低級アルキル)$_2$であり、あるいは、

Aが、

[化38]



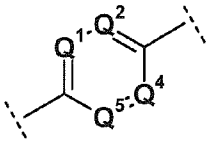
であり、Q^1が、単結合、又は、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、CR^{Q31}、又は、Nであり、Q^5が、単結合、又は、$(CR^{Q51}R^{Q52})_a$であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、N、ここで、Q^3及びQ^6のいずれか一方はNであり、

R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、H、OH、低級アルキル、あるいは、R^{Q51}及びR^{Q61}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成してもよく、aが、1、又は、2である。

（５８）

（５８－１）Aが、

[化39]



であり、Q^1が、CR^{Q12}、又は、Nであり、Q^2が、CR^{Q22}、又は、Nであり、Q^4が、CR^{Q42}、又は、Nであり、Q^5が、CR^{Q52}、又は、Nであり、R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、互いに同一又は異なって、H、低級アルキル、O-(低級アルキル)、又は、N(低級アルキル)$_2$である。

（５８－２）前記（５７）及び（５８－１）において、R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、Hである。

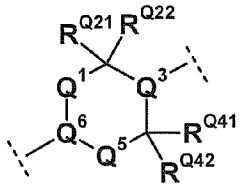
（５８－３）前記（５７）及び（５８－１）～（５８－２）において、Q^1が、Nであり、Q^2が、CR^{Q22}であり、Q^4が、CR^{Q42}であり、Q^5が、Nである。

（５８－４）前記（５７）及び（５８－１）～（５８－２）において、Q^1が、CR^{Q12}であり、Q^2が、CR^{Q22}であり、Q^4が、CR^{Q42}であり、Q^5が、Nである。

（５９）

（５９－１）Aが、

[化40]



であり、Q^1が、単結合、又は、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、CR^{Q31}、又は、Nであり、Q^5が、単結合、又は、$(CR^{Q51}R^{Q52})_a$であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、N、ここで、Q^3及びQ^6のいずれか一方はNであり、

R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、H、OH、又は、低級アルキル、あるいは、R^{Q51}及びR^{Q61}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成してもよく、aが、1、又は、2である。

（５９－２）前記（５７）及び（５９－１）において、aが、1である。

（５９－３）前記（５７）及び（５９－１）～（５９－２）において、R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、H、あるいは、R^{Q51}及びR^{Q61}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成してもよい。

（５９－４）前記（５７）及び（５９－１）～（５９－３）において、Q^1が、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、Nである。

（５９－５）前記（５７）及び（５９－１）～（５９－３）において、Q^1が、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、Nである。

（５９－６）前記（５７）及び（５９－１）～（５９－３）において、Q^1が、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、CR^{Q61}である。

（５９－７）前記（５７）及び（５９－１）～（５９－３）において、Q^1が、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、CR^{Q31}であり、Q^5が、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、Nである。

（５９－８）前記（５７）及び（５９－１）～（５９－３）において、Q^1が、単結合であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、単結合であり、Q^6が、CR^{Q61}である。

（６０）

（６０－１）Xが、

H、

OH、

NH_2、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、

O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、

NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、

N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、

NH-SO_2-(低級アルキル)、

N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、

以下のG^{XA1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XA1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XA1}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、又は、

以下のG^{XA1}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XA1}群は、

i）ハロゲン、

ii）OH、

iii）ハロゲン；OH；O-(OH、アリール、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；NH_2；NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；NH(ヘテロ環基)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいアリール；O-(低級アルキル)、オキソ(=O)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)若しくは低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ

環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iv) O-(OH、O-(低級アルキル)、アリール、ヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

vi) $N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)_2$、

vii) NH-(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、

viii) OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

ix) ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

x) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

xi) O-(ヘテロ環基)、

xii) SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

xiii) SO_2-(シクロアルキル)、

xiv) SO_2-(アリール)、

xv) $NHSO_2$-(低級アルキル)、又は、

xvi) オキソ(=O)である。

（６０－２）Xが、

H、

OH、

NH_2、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、

O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、

NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、

N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、

NH-SO_2-(低級アルキル)、

N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、

以下のG^{XA2}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XA2}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XA2}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、又は、

以下のG^{XA2}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XA2}群は、

i) ハロゲン、

ii) OH、

iii) ハロゲン；OH；O-(OH、フェニル、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；NH_2；NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；NH(含窒素単環式ヘテロ環基)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル；O-(低級アルキル)、オキソ(=O)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)若しくは低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iv) O-(OH、O-(低級アルキル)、フェニル、含窒素単環式ヘテロ環基(この含窒素単環式ヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

vi) N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、

vii) NH-(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、

viii) OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

ix) ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

x) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

xi) O-(単環式飽和ヘテロ環基)、

xii) SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

xiii) SO_2-(シクロアルキル)、

xiv) SO_2-(フェニル)、

xv) $NHSO_2$-(低級アルキル)、又は、

xvi) オキソ(=O)である。

（６０－３）Xが、

H、

OH、

NH_2、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、

O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、

NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、

N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、

NH-SO_2-(低級アルキル)、

N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、

以下のG^{XA3}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XA3}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XA3}群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、

O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル)、又は、

以下のG^{XA3}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XA3}群は、

i) ハロゲン、

ii) OH、

iii) ハロゲン；OH；O-(OH、フェニル、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；NH_2；NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；NH(チアゾリル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル；O-(低級アルキル)、オキソ(=O)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)若しくは低級アルキルでそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、フラニル、チアゾリル、モルホニル、アゼチジニル、オキサゾリジニル若しくはピリジル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iv) O-(OH、O-(低級アルキル)、フェニル、ピペリジニル若しくはモルホニル

(このピペリジニル若しくはモルホニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

vi) $N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)_2$、

vii) NH-(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル)、

viii) OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

ix) ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、

x) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

xi) O-(テトラヒドロピラニル)

xii) SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

xiii) SO_2-(シクロアルキル)、

xv) SO_2-(フェニル)、

xv) $NHSO_2$-(低級アルキル)、又は、

xvi) オキソ(=O)である。

（６０－４）Xが、

H、

OH、

NH_2、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、

O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、

NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、

N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、

NH-SO_2-(低級アルキル)、

N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、

OH若しくはO-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

O-(シクロアルキル)、

OH若しくはO-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)、ヘテロ環基（このヘテロ環基は、オキソ(=O)で置換されていてもよい）若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(ヘテロ環基で置換されていてもよい低級アルキル)；ヘテロ環基；NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$；$NHSO_2$-(低級アルキル)；及びSO_2-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、又は、

以下のG^{XA4}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XA4}群は、

i) ハロゲン、

ii) OH、

iii) ハロゲン；OH；O-(OH、アリール、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；NH_2；NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；NH(ヘテロ環基)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよ

いアリール；O-(低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)若しくは低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iv) O-(OH、O-(低級アルキル)、アリール、ヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

vi) NH-(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、

vii) OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

viii) ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

ix) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

x) O-(ヘテロ環基)、

xi) SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

xii) SO_2-(シクロアルキル)、

xiii) SO_2-(アリール)、又は、

xiv) オキソ(=O)である。

（６０－５）Xが、

H、

OH、

NH_2、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、

O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、

NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、

N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、

NH-SO_2-(低級アルキル)、

N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

O-(シクロアルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)、含窒素単環式ヘテロ環基（この含窒素単環式ヘテロ環基は、オキソ(=O)で置換されていてもよい）若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(含窒素単環式ヘテロ環基で置換されていてもよい低級アルキル)；含窒素単環式ヘテロ環基；NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$；NHSO_2-(低級アルキル)；及びSO_2-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、又は、

以下のG^{XA5}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XA5}群は、

i）ハロゲン、

ii）OH、

iii）ハロゲン；OH；O-(OH、フェニル、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O

)で置換されていてもよい低級アルキル)；NH_2；NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；NH(含窒素単環式ヘテロ環基)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル；O-(低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)若しくは低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iv) O-(OH、O-(低級アルキル)、フェニル、含窒素単環式ヘテロ環基(この含窒素単環式ヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

vi) NH-(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、

vii) OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

viii) ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

ix) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

x) O-(単環式飽和ヘテロ環基)、

xi) SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

xii) SO_2-(シクロアルキル)、

xiii) SO_2-(フェニル)、又は、

xiv) オキソ(=O)である。

（６０－６）Xが、

H、

OH、

NH_2、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、

O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、

NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、

N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、

NH-SO_2-(低級アルキル)、

N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

O-(シクロアルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)、オキサゾリジニル（このオキサゾリジニル基は、オキソ(=O)で置換されていてもよい）若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(モルホニルで置換されていてもよい低級アルキル)；ピリジル：モルホニル；NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$；NHSO$_2$-(低級アルキル)；及びSO_2-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、

O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル)、又は、

以下のG^{XA6}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XA6}群は、

i）ハロゲン、

ii）OH、

iii）ハロゲン；OH；O-(OH、フェニル、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；NH_2；NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；NH(チアゾリル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル；O-(低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)若しくは低級アルキルでそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、フラニル、チアゾリル、モルホニル、アゼチジニル若しくはピリジル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iv）O-(OH、O-(低級アルキル)、フェニル、ピペリジニル若しくはモルホニル(このピペリジニル若しくはモルホニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v）NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

vi）NH-(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル)、

vii）OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

viii）ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、

ix）OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されて

いてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

x) O-(テトラヒドロピラニル)

xi) SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

xii) SO_2-(シクロアルキル)、

xiii) SO_2-(フェニル)、又は、

xiv) オキソ(=O)である。

（６１）

（６１－１）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XB1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XB1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XB1}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XB1}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XB1}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；アリール；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、アリール、ヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

vii) O-(ヘテロ環基)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x)オキソ(=O)である。

（６１－２）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XB2}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XB2}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XB2}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XB2}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XB2}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；フェニル；低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、フェニル、含窒素単環式飽和ヘテロ環基(この含窒素単環式飽和ヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級

アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、

vii) O-(単環式飽和ヘテロ環基)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である。

（６１－３）前記（６１－２）において、vi)が、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい含窒素単環式ヘテロ環基である。

（６１－４）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XB3}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XB3}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XB3}群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

以下のG^{XB3}群より選択される基でぞれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2-ジヒドロピリジル、チアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、又は、ベンゾチアゾリルであり、

G^{XB3}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；フェニル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、フェニル、ピペリジニル(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、又は、テトラヒドロピラニル、

vii) O-(テトラヒドロピラニル)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である。

（６１－５）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XB4}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XB4}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XB4}群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

以下のG^{XB4}群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又は、モルホリニルであり、

G^{XB4}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；フェニル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、フェニル、ピペリジニル(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又は、オキサゼパニル、

vii) O-(テトラヒドロピラニル)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である。

（６１－６）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、
前記G^{XB4}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、
前記G^{XB4}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、
前記G^{XB4}群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、
前記G^{XB4}群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2-ジヒドロピリジル、チアゾリル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、又は、ベンゾチアゾリルである。

（６１－７）Xが、H、
低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、
OH若しくはO-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、
OH若しくはO-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、
OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(低級アルキル)；及びヘテロ環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、
以下のG^{XB5}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、
G^{XB5}群は、
i) OH、
ii) OH；O-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；$N(低級アルキル)_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；アリール；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、
iii) O-(O-(低級アルキル)若しくはヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換され

ていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

vii) O-(ヘテロ環基)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x)オキソ(=O)である。

（６１－８）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(低級アルキル)；及び含窒素単環式不飽和ヘテロ環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XB6}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XB6}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；フェニル；低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテ

ロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式飽和ヘテロ環基(この含窒素単環式飽和ヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、

vii) O-(単環式飽和ヘテロ環基)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である。

（６１－９）前記（６１－８）において、vi)が、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい含窒素単環式ヘテロ環基である。

（６１－１０）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アル

キル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(低級アルキル)；及びピリジルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

以下のG^{XB7}群より選択される基でぞれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2-ジヒドロピリジル、チアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、又は、ベンゾチアゾリルであり、

G^{XB7}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；$N(低級アルキル)_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；フェニル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)若しくはピペリジニル(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、又は

、テトラヒドロピラニル、

vii) O-(テトラヒドロピラニル)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である。

（６１－１１）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(低級アルキル)；及びピリジルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

以下のG^{XB8}群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピリジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、又は、モルホリニルであり、

G^{XB8}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；フェニル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)若しくはピペリジニル(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級

アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又は、オキサゼパニル、

vii) O-(テトラヒドロピラニル)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である。

（６１－１２）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(低級アルキル)；及びピリジルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

前記G^{XB8}群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2-ジヒドロピリジル、チアゾリル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、又は、ベンゾチアゾリルである。

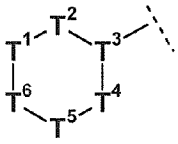
（６２）

（６２－１）Xが、OH、NH_2、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、

O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-SO_2-(低級アルキル)、N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、又は、O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、あるいは、

Xが、

[化41]



であり、

T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、O、又は、NR^{T13}であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$、O、又は、NR^{T23}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$、又は、Oであり、T^5が、単結合、$(CR^{T51}R^{T52})_m$、又は、NR^{T53}であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、O、S、SO_2、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、

H、OH、低級アルキル（この低級アルキルは、OH、NH_2、NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）、O-(低級アルキル)、又は、含窒素単環式飽和ヘテロ環基であり、

R^{T13}、R^{T23}及びR^{T53}が、互いに同一又は異なって、H、又は、低級アルキル（この低級アルキルは、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）であり、

R^{T61}が、H、OH、又は、ハロゲンであり、

R^{T62}が、H、OH、ハロゲン、低級アルキル（この低級アルキルは、OH、ハロゲン、O-(OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH_2、NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、O-(低級アル

キル)で置換されていてもよい含窒素単環式飽和ヘテロ環基若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい)、O-(OH、O-(低級アルキル)、アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、SO_2-(低級アルキル)、SO_2-(アリール)、又は、ヘテロ環基（このヘテロ環基は、OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）であり、

R^{T63}が、H、

OH；O-(低級アルキル)；アリール（このアリールは、O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(アリールで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)；NH_2；NH(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；NH(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

低級アルキルで置換されていてもよい含窒素単環式不飽和ヘテロ環基、

OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)であり、あるいは、

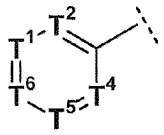
R^{T21}及びR^{T31}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T11}及びR^{T12}、R^{T21}及びR^{T22}、R^{T41}及びR^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}、又は、R^{T61}及びR^{T62}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、

mが、1、又は、2であり、あるいは、

Xが、

[化42]



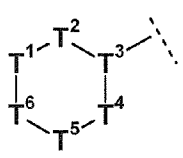
であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、OH若しくはオキサゾリジニル（このオキサゾリジニル基は、オキソ(=O)で置換されていてもよい）で置換されていてもよい低級アルキル、O-(含窒素単環式飽和ヘテロ環基で置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-SO_2-(低級アルキル)、SO_2-(低級アルキル)、又は、含窒素単環式飽和ヘテロ環基である。

（６２－２）Xが、OH、NH_2、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-SO_2-(低級アルキル)、N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、又は、O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル)、あるいは、

Xが、

[化43]



であり、

T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、O、又は、NR^{T13}であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$、O、又は、NR^{T23}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$、又は、Oであり、T^5が、単結合、$(CR^{T51}R^{T52})_m$、又は、NR^{T53}であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、O、S、SO_2、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、

H、OH、低級アルキル（この低級アルキルは、OH、NH_2、NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）、O-(低級アルキル)、又は、モルホリニルであり、

R^{T13}、R^{T23}及びR^{T53}が、互いに同一又は異なって、H、又は、低級アルキル（この低級アルキルは、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）であり、

R^{T61}が、H、OH、又は、ハロゲンであり、

R^{T62}が、H、OH、ハロゲン、低級アルキル（この低級アルキルは、OH、ハロゲン、O-(OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH_2、NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、O-(低級アルキル)で置換されていてもよいアゼチジニル、モルホリニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい)、O-(OH、O-(低級アルキル)、フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいフェニル)、SO_2-(低級アルキル)、SO_2-(フェニル)、又は、低級アルキル（この低級アルキルは、OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）若しくはオキソ(=O)でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ジヒドロベンゾイミダゾリニル、又は、ジヒドロイミダゾピリジルであり、

R^{T63}が、H、

OH；O-(低級アルキル)；フェニル（このフェニルは、O-(低級アルキル)、COO

H若しくはCOO-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)；NH_2；NH(低級アルキル)；$N(低級アルキル)_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、ピリジル、又は、フラニル；NH(チアゾリル) ；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

低級アルキルで置換されていてもよいピリジル、

OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい） ；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、

SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)であり、あるいは、

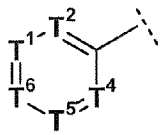
R^{T21}及びR^{T31}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T11}及びR^{T12}、R^{T21}及びR^{T22}、R^{T41}及びR^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}、又は、R^{T61}及びR^{T62}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、

mが、1、又は、2であり、あるいは、

Xが、

[化44]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

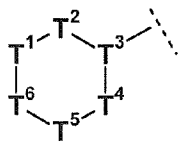
R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、OH若しくはオキサゾリジニル（このオキサゾリジニル基は、オキソ(=O)で置換されていてもよい）で置換されていてもよい低級アルキル、O-(モルホリニルで置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-SO_2-(低級アルキル)、SO_2-(低級アルキル)、又は、モルホリニルである。

（６３）

（６３－１）Xが、低級アルキル、O-(低級アルキル)、又は、O-(シクロアルキル)、あるいは、

Xが、

[化45]



であり、

T^1が、単結合、又は、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$、O、又は、NR^{T23}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、単結合、又は、$(CR^{T51}R^{T52})_m$、であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、又は、OHであり、

R^{T23}が、H、又は、CO-(C_{1-5}アルキル)であり、

R^{T61}が、Hであり、

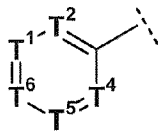
R^{T62}が、Hであり、

R^{T63}が、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、CO-(OH、オキソ(=O)、O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式不飽和ヘテロ環で置換されていてもよいC_{1-5}アルキル)、CO-(OHで置換されていてもよいシクロアルキル)、CO-(アリール)、CO-(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)、CO-O-(C_{1-5}アルキル)、CONH(低級アルキル)、CON(低級アルキル)$_2$、CONH(シクロ

アルキル)、SO_2-(低級アルキル)、又は、SO_2-(シクロアルキル)であり、mが、1、又は、2であり、あるいは、

Xが、

[化46]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、又は、O-(低級アルキル)である。

（６３－２）

（６３－２－１）前記（６３－１）において、

R^{T63}が、CO-(O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式不飽和ヘテロ環で置換されていてもよいC_{1-5}アルキル)、CO-(シクロアルキル)、CO-(アリール)、CO-(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)、CON(低級アルキル)$_2$、又は、SO_2-(低級アルキル)である。

（６３－２－２）前記（６３－１）において、R^{T63}が、CO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいC_{1-5}アルキル)、CO-(シクロアルキル)、CO-(アリール)、CO-(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)、CON(低級アルキル)$_2$、又は、SO_2-(低級アルキル)である。

（６３－２－３）前記（６３－１）において、R^{T63}が、CO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいC_{1-5}低級アルキル)、CO-(シクロアルキル)、又は、SO_2-(低級アルキル)である。

（６３－２－４）前記（６３－１）において、R^{T63}が、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、2-エトキシ-1-オキソエチル、2-メトキシ-1-オキソエチル、3-メトキシ-1-オキソプロピル、3-メトキシ-2,2-ジメチル-1

-オキソプロピル、シクロプロピルカルボニル、ベンゾイル、ピリジン-3-イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニル、又は、エチルスルホニルである。

（６３－２－５）前記（６３－１）において、R^{T63}が、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、2-エトキシ-1-オキソエチル、2-メトキシ-1-オキソエチル、3-メトキシ-1-オキソプロピル、シクロプロピルカルボニル、ベンゾイル、ピリジン-3-イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニル、又は、エチルスルホニルである。

（６３－２－６）前記（６３－１）において、R^{T63}が、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、2-エトキシ-1-オキソエチル、シクロプロピルカルボニル、ベンゾイル、ピリジン-3-イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、又は、メチルスルホニルである。

（６３－３）

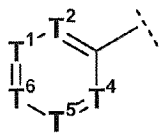
（６３－３－１）前記（６３－１）～（６３－２）において、R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、又は、OHである。

（６３－３－２）前記（６３－１）～（６３－２）において、R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、Hである。

（６３－４）前記（６３－１）～（６３－３）において、R^{T23}が、Hである。

（６３－５）前記（６３－１）～（６３－４）におけるXの

[化47]



が、T^1が、CR^{T12}であり、T^2が、CHであり、T^4が、CHであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CHであり、

R^{T12}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、又は、O-(低級アルキル)である。

（６３－６）

（６３－６－１）前記（６３－１）～（６３－５）において、T^1が、単結合、又は、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、単結合、又は、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、NR^{T63}である。

（６３－６－２）前記（６３－１）～（６３－５）において、T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}であり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、NR^{T63}である。

（６３－７）前記（６３－１）～（６３－６）において、mが、1である。

（６４）

（６４－１）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

以下のG^{XC1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XC1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XC1}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XC1}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XC1}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、アリール、ヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v）シクロアルキル、

vi）OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

vii）O-(ヘテロ環基)、

viii）SO_2-(低級アルキル)、

ix）SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x）オキソ(=O)である。

（６４－２）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

以下のG^{XC2}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XC2}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XC2}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XC2}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XC2}群は、

i）OH、

ii）OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii）O-(O-(低級アルキル)、フェニル、含窒素単環式飽和ヘテロ環基（この含窒素単環式飽和ヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv）NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v）シクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、

vii) O-(テトラヒドロピラニル)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)

である。

（６４－３）前記（６４－２）で、G^{XC2}群のvi)が、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい含窒素単環式ヘテロ環基である。

（６４－４）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

以下のG^{XC3}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XC3}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XC3}群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

以下のG^{XC3}群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2-ジヒドロピリジル、チアゾリル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、又は、ベンゾチアゾリルであり、

G^{XC3}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；$N(低級アルキル)_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換され

ていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、フェニル、ピペリジニル(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) シクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、又は、テトラヒドロピラニル、

vii) O-(テトラヒドロピラニル)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である。

（６４－５）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

以下のG^{XC4}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XC4}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XC4}群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

以下のG^{XC4}群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2-ジヒドロピリジル、ピペリジニル、ピリジル、ピリミジニル、又は、イミダゾ[1,2-a]ピリジルであり、

G^{XC4}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、フェニル、ピペリジニル(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) シクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又は、オキサゼパニル、

vii) O-(テトラヒドロピラニル)、

viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である。

（６４－６）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

OH若しくはO-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

OH若しくはO-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アル

キル；O-(低級アルキル)；及びヘテロ環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XC5}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XC5}群は、

i) OH；O-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

ii) O-(O-(低級アルキル)若しくはヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iii) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) シクロアルキル、

v) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

vi) O-(ヘテロ環基)、

vii) SO_2-(低級アルキル)、

viii) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

ix) オキソ(=O)である。

（６４－７）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(低級アルキル)；及び含窒素単環式不飽和ヘテロ環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XC6}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XC6}群は、

i) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

ii) O-(O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式飽和ヘテロ環基（この含窒素単環式飽和ヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iii) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) シクロアルキル、

v) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、

vi) O-(テトラヒドロピラニル)、

vii) SO_2-(低級アルキル)、

viii) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

ix) オキソ(=O)

である。

（６４－８）前記（６４－７）で、G^{XC6}群のv)が、

v) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級ア

ルキル)；及びオキソ(=0)からなる群より選択される基で置換されていてもよい含窒素単環式ヘテロ環基である。

（６４－９）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(低級アルキル)；及びピリジルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

以下のG^{XC7}群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2-ジヒドロピリジル、チアゾリル、アゼチジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、又は、ベンゾチアゾリルであり、

G^{XC7}群は、

i) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=0)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

ii) O-(O-(低級アルキル)若しくはピペリジニル(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iii) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) シクロアルキル、

v) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=0)で置換されてい

てもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサゼパニル、又は、テトラヒドロピラニル、

vi) O-(テトラヒドロピラニル)、

vii) SO_2-(低級アルキル)、

viii) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

ix) オキソ(=O)である。

（６４－１０）Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

OH若しくはO-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルケニル、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(低級アルキル)；及びピリジルからなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル、又は、

以下のG^{XC8}群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1,2-ジヒドロピリジル、アゼチジニル、ピペリジニル、ピリジル、ピリミジニル、又は、イミダゾ[1,2-a]ピリジルであり、

G^{XC8}群は、

i) OH；O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

ii) O-(O-(低級アルキル)若しくはピペリジニル(このピペリジニル基は、シ

クロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iii) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) シクロアルキル、

v) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又は、オキサゼパニル、

vi) O-(テトラヒドロピラニル)、

vii) SO_2-(低級アルキル)、

viii) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

ix) オキソ(=O)である。

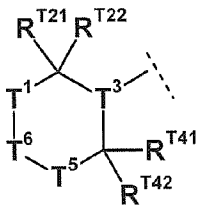
（６５）

（６５－１）Xが、

H、低級アルキル、又は、O-(低級アルキル)、あるいは、

Xが、

[化48]



であり、

T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^5が、単結合、又は、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^6が、単結合、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互い

に同一又は異なって、

H、

OH、

O-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

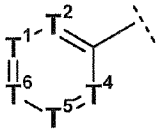
SO_2-(シクロアルキル)、あるいは、

R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、あるいは、

Xが、

[化49]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(O-(低級アルキル)若しくはヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されてい

てもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

NH-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

シクロアルキル、

OH；ハロゲン；O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、又は、

O-(ヘテロ環基)であり、あるいは、

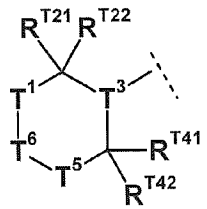
Xが、モルホリニル若しくはNH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいチアゾリル、ベンゾチアゾリル、又は、低級アルキルで置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジルである。

（６５－２）Xが、

H、低級アルキル、又は、O-(低級アルキル)、あるいは、

Xが、

[化50]



であり、T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^5が、単結合、又は、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^6が、単結合、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、

O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル、低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；及び

オキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

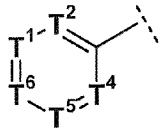
SO_2-(シクロアルキル)、

あるいは、R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、あるいは、

Xが、

[化51]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式飽和ヘテロ環基(この含窒素単環式飽和ヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

NH-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

シクロアルキル、

OH；ハロゲン；O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、又は、

O-(単環式ヘテロ環基)であり、あるいは、

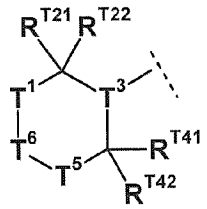
Xが、モルホリニル若しくはNH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいチアゾリル、ベンゾチアゾリル、又は、低級アルキルで置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジルである。

（６５－３）Xが、

H、低級アルキル、又は、O-(低級アルキル)、あるいは、

Xが、

[化52]



であり、T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^5が、単結合、又は、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^6が、単結合、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、

O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；$N(低級アルキル)_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい含窒素単環式ヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

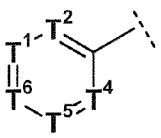
SO_2-(シクロアルキル)、

あるいは、R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、あるいは、

Xが、

[化53]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式飽和ヘテロ環基(この含窒素単環式飽和ヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

NH-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

シクロアルキル、

OH；ハロゲン；O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アル

キル)からなる群より選択される基で置換されていてもよい含窒素単環式ヘテロ環基、又は、

O-(単環式飽和ヘテロ環基)、

であり、あるいは、

Xが、モルホリニル若しくはNH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいチアゾリル、ベンゾチアゾリル、又は、低級アルキルで置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジルである。

（６５－４）Xが、

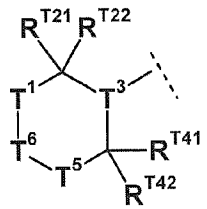
H、

低級アルキル、又は、

O-(低級アルキル)、あるいは、

Xが、

[化54]



であり、T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^5が、単結合、又は、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^6が、単結合、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、

O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、1,2-ジヒドロピリジル、ピリジル、又は、テトラヒドロピラニル、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)、

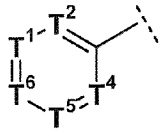
あるいは、R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、

あるいは、

Xが、

[化55]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(O-(低級アルキル)若しくはピペリジニル(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

NH-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

シクロアルキル、

OH；ハロゲン；O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよ

い低級アルキル；及びO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又は、オキサゼパニル、又は、

O-(テトラヒドロピラニル)

であり、あるいは、

Xが、モルホリニル若しくはNH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいチアゾリル、ベンゾチアゾリル、又は、低級アルキルで置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジルである。

（６５－５）Xが、

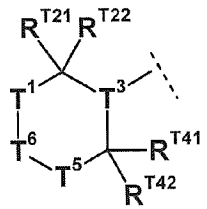
H、

低級アルキル、又は、

O-(低級アルキル)、あるいは、

Xが、

[化56]



であり、T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^5が、単結合、又は、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^6が、単結合、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、

O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロ

ピラニル；及びオキソ(=0)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(フェニル若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキル)、

OH若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=0)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、1,2-ジヒドロピリジル、又は、ピリジル、

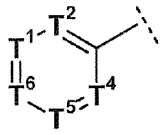
SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)、

あるいは、R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=0)を形成していてもよく、あるいは、

Xが、

[化57]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(O-(低級アルキル)若しくはピペリジニル)(このピペリジニル基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=0)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

NH-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

シクロアルキル、

OH；ハロゲン；O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい、ピリジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、又は、オキサゼパニル、又は、

O-(テトラヒドロピラニル)

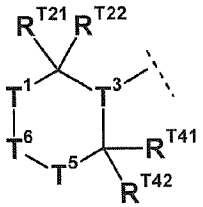
であり、あるいは、

Xが、モルホリニル若しくはNH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいチアゾリル、ベンゾチアゾリル、又は、低級アルキルで置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジルである。

（６６）

（６６－１）前記（６５－１）～（６５－５）において、Xが、

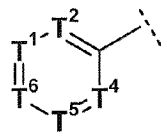
[化58]



、又は、

Xが、

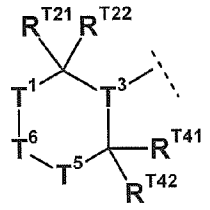
[化59]



である。

（６６－２）前記（６５－１）～（６５－５）において、Xが、

[化60]



である。

（６６－３）前記（６６－１）～（６６－２）において、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、

O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)、

あるいは、R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよい。

（６６－４）前記（６６－１）～（６６－２）において、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、

O-(フェニルで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい1,2-ジヒドロピリジル、又は、ピリジル、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)、

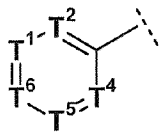
あるいは、R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよい。

（６６－５）

前記（６５－１）～（６５－５）において、Xが、

[化61]



である。

（６７）

（６７－１）前記（６６－１）～（６６－４）において、

T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^3が、CR^{T31}であり、T^5が、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、

H、又は、低級アルキルであり、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、

R^{T63}が、O-(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)、あるいは、

R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよい。

（６７－２）前記（６７－１）において、

R^{T63}が、O-(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよい含窒素単環式不飽和ヘテロ環基；単環式飽和ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい含窒素単環式ヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)である。

（６７－３）前記（６７－１）～（６７－２）において、

R^{T63}が、O-(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロプロピル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよい1,2-ジヒドロピリジル、又は、ピリジル、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロプロピル)である。

（６７－４）

（６７－４－１）前記（６６－１）～（６６－４）、及び、（６７－１）～（６７－３）において、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}及びR^{T42}が、Hであり、

R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、低級アルキル、又は、O-(低級アルキル)であり、

R^{T61}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、OH、O-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、又は、単環式ヘテロ環基であり、

R^{T13}が、H、又は、低級アルキルであり、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、あるいは、

R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよい。

（６７－４－２）前記（６６－１）～（６６－４）、及び、（６７－１）～（６７－３）において、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}及びR^{T42}が、Hであり、

R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、低級アルキル、又は、O-(低級アルキル)であり、

R^{T61}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、OH、O-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、又は、単環式飽和ヘテロ環基であり、

R^{T13}が、H、又は、低級アルキルであり、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、あるいは、

R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよい。

（６７－４－３）前記（６６－１）～（６６－４）、及び、（６７－１）～（６７－３）において、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}及びR^{T42}が、Hであり、

R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、低級アルキル、又は、O-(低級アルキル)であり、

R^{T61}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、OH、O-(フェニル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、又は、テトラヒドロピラニルであり、

R^{T13}が、H、又は、低級アルキルであり、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、あるいは、

R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよい。

（６７－５）前記（６７－１）～（６７－３）において、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}及びR^{T62}が、Hであり、

R^{T13}が、H、又は、低級アルキルであり、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、あるいは、

R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよい。

（６７－６）前記（６７－１）～（６７－５）において、

T^{1}が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^{3}が、CR^{T31}であり、T^{5}が、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^{6}が、NR^{T63}である。

（６７－７）前記（６７－１）～（６７－５）において、

T^{1}が、NR^{T13}であり、T^{3}が、CR^{T31}であり、T^{5}が、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^{6}が、$CR^{T61}R^{T62}$である。

（６８）Eが、単結合、又は、オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキレンである。

（６９）

（６９－１）Gが、単結合、O、NH、又は、N(低級アルキル)である。

（６９－２）Gが、単結合、O、又は、NHである。

（７０）Jが、単結合、又は、低級アルキレンである。

（７１）

（７１－１）Lが、O、NH、又は、N(低級アルキル)である。

（７１－２）Lが、O、又は、NHである。

（７２）

（７２－１）Uが、単結合、O、NH、N(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、SO_2、又は、オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンである。

（７２－２）Uが、単結合、O、NH、N(低級アルキル)、SO_2、又は、オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンである。

（７２－３）Uが、単結合、O、又は、低級アルキレンである。

（７２－４）Uが、単結合、O、NH、又は、N(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)である。

（７２－５）Uが、単結合、又は、Oである。

（７３）

（７３－１）Vが、単結合、O、NH、N(低級アルキル)、又は、OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンである。

（７３－２）Vが、単結合、O、N(低級アルキル)、又は、オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンである。

（７３－３）Vが、単結合、O、又は、低級アルキレンである。

（７３－４）Vが、単結合、又は、OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンである。

（７３－５）Vが、単結合、O、又は、オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキレンである。

（７３－６）Vが、単結合、又は、オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキレンである。

（７４）

（７４－１）Wが、単結合、SO、SO_2、又は、低級アルキレンである。

（７４－２）Wが、単結合、SO、又は、SO_2である。

（７４－３）Wが、単結合、又は、低級アルキレンである。

（７４－４）Wが、単結合である。

（７５）

R^1、R^2、R^3及びR^4が、互いに同一又は異なって、H、ハロゲン、又は、低級アルキルである。

（７６）R^{T61}が、Hである。

[0058] また、本発明化合物（Ｉ）の別の態様としては、上記（１）～（５６）に記載の基のうち、矛盾しない二又はそれ以上の組み合わせからなる化合物又はその塩があげられ、具体的には、以下の化合物又はその塩があげられる。

（７７）Aが、（１）である式（Ｉ）の化合物。

（７８）Aが、（２）である式（Ｉ）の化合物。

（７９）R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、（４）である（７７）～（７８）記載の化合物。

（８０）Q^1、Q^2、Q^4及びQ^5が、（６）である（７７）～（７９）記載の化合物。

（８１）R^1、R^2、R^3及びR^4が、（１３）である（７７）～（８０）記載の化合物。

（８２）Eが、（１４）である（７７）～（８１）記載の化合物。

（８３）Gが、（１６）である（７７）～（８２）記載の化合物。

（８４）Jが、（１９）である（７７）～（８３）記載の化合物。

（８５）Lが、（２１）である（７７）～（８４）記載の化合物。

（８６）Uが、（２４）である（７７）～（８５）記載の化合物。

（８７）Vが、（２７）である（７７）～（８６）記載の化合物。

（８８）Wが、（２８）である（７７）～（８７）記載の化合物。

（８９）Xが、（３１）である（７７）～（８８）記載の化合物。

（９０）R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、（３３）である（８９）記載の化合物。

（９１）R^{T63}が、（３９）である（８９）～（９０）記載の化合物。

（９２）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４０）である（８９）～（９１）記載

の化合物。

（９３）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４１）である（８９）～（９１）記載の化合物。

（９４）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４２）である（８９）～（９１）記載の化合物。

（９５）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４３）である（８９）～（９１）記載の化合物。

（９６）mが、（５５）である（８９）～（９５）記載の化合物。

（９７）mが、（５６）である（８９）～（９５）記載の化合物。

（９８）Aが、（３）である式（Ｉ）の化合物。

（９９）R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q13}、R^{Q31}、R^{Q51}、R^{Q52}、R^{Q53}及びR^{Q61}が、（５）である（７７）、又は、（９８）記載の化合物。

（１００）Q^1、Q^3、Q^5及びQ^6が、（９）である（７７）、又は、（９８）～（９９）記載の化合物。

（１０１）Q^1、Q^3、Q^5及びQ^6が、（１２）である（７７）、又は、（９８）～（９９）記載の化合物。

（１０２）R^1、R^2、R^3及びR^4が、（１３）である（９８）～（１０１）記載の化合物。

（１０３）Eが、（１４）である（９８）～（１０２）記載の化合物。

（１０４）Gが、（１６）である（９８）～（１０３）記載の化合物。

（１０５）Jが、（１９）である（９８）～（１０４）記載の化合物。

（１０６）Lが、（２１）である（９８）～（１０５）記載の化合物。

（１０７）Uが、（２３）である（９８）～（１０６）記載の化合物。

（１０８）Vが、（２６）である（９８）～（１０７）記載の化合物。

（１０９）Wが、（２８）である（９８）～（１０８）記載の化合物。

（１１０）Xが、（３１）である（９８）～（１０９）記載の化合物。

（１１１）R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、（３３）である（１１０）記載の化合物。

（１１２）R^{T63}が、（３９）である（１１０）～（１１１）記載の化合物。

（１１３）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４０）である（１１０）～（１１２）記載の化合物。

（１１４）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４１）である（１１０）～（１１２）記載の化合物。

（１１５）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４２）である（１１０）～（１１２）記載の化合物。

（１１６）mが、（５５）である（１１０）～（１１５）記載の化合物。

（１１７）mが、（５６）である（１１０）～（１１５）記載の化合物。

また、本発明化合物（Ｉ）の更に別の態様としては、上記（１）～（５６）及び（７６）に記載の基のうち、矛盾しない二又はそれ以上の組み合わせからなる化合物又はその塩があげられ、具体的には、以下の化合物又はその塩があげられる。

（１１８）R^{T61}が、（７６）である（７７）～（１１７）記載の化合物。

（１１９）R^{T62}が、（３６）～（３８）である（７７）～（１１７）、又は、（１１８）記載の化合物。

[0059] また、本発明化合物（Ｉ）の更に別の態様としては、上記（１）～（７６）に記載の基のうち、矛盾しない二又はそれ以上の組み合わせからなる化合物又はその塩があげられ、具体的には、以下の化合物又はその塩があげられる。

（１２０）Aが、（１）、又は、（５７）である式（Ｉ）の化合物。

（１２１）Aが、（２）、又は、（５８）である式（Ｉ）の化合物。

（１２２）R^1、R^2、R^3及びR^4が、（１３）、又は、（７５）である（１２０）～（１２１）記載の化合物。

（１２３）Eが、（１４）、（１５）、又は、（６８）である（１２０）～（１２２）記載の化合物。

（１２４）Gが、（１６）、（１７）、（１８）、又は、（６９）である（１２０）～（１２３）記載の化合物。

（１２５）Jが、（１９）、（２０）、又は、（７０）である（１２０）～（１２４）記載の化合物。

（１２６）Lが、（２１）、（２２）、又は、（７１）である（１２０）～（１２５）記載の化合物。

（１２７）Uが、（２３）、（２４）、（２５）、又は、（７２）である（１２０）～（１２６）記載の化合物。

（１２８）Vが、（２６）、（２７）、又は、（７３）である（１２０）～（１２７）記載の化合物。

（１２９）Wが、（２８）、（２９）、又は、（７４）である（１２０）～（１２８）記載の化合物。

（１３０）Xが、（６０）、又は、（６１）である（１２０）～（１２９）記載の化合物。

（１３１）Xが、（３１）、又は、（６２）～（６３）である（１２０）～（１２９）記載の化合物。

（１３２）R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、（３３）である（１３１）記載の化合物。

（１３３）R^{T61}が、（７６）である（１３１）～（１３２）記載の化合物。

（１３４）R^{T62}が、（３６）～（３８）である（１３１）～（１３３）記載の化合物。

（１３５）R^{T63}が、（３９）である（１３１）～（１３４）記載の化合物。

（１３６）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４０）である（１３１）～（１３５）記載の化合物。

（１３７）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４１）である（１３１）～（１３５）記載の化合物。

（１３８）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４２）である（１３１）～（１３５）記載の化合物。

（１３９）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４３）である（１３１）～（１３５）記載の化合物。

（１４０）mが、（５５）である（１３１）～（１３９）記載の化合物。

（１４１）mが、（５６）である（１３１）～（１３９）記載の化合物。

（１４２）Aが、（３）、又は、（５９）である式（Ｉ）の化合物。

（１４３）R^1、R^2、R^3及びR^4が、（１３）、又は、（７５）である（１２０）、又は、（１４２）記載の化合物。

（１４４）Eが、（１４）、（１５）、又は、（６８）である（１２０）、又は、（１４２）～（１４３）記載の化合物。

（１４５）Gが、（１６）、（１７）、（１８）、又は、（６９）である（１２０）、又は、（１４２）～（１４４）記載の化合物。

（１４６）Jが、（１９）、（２０）、又は、（７０）である（１２０）、又は、（１４２）～（１４５）記載の化合物。

（１４７）Lが、（２１）、（２２）、又は、（７１）である（１２０）、又は、（１４２）～（１４６）記載の化合物。

（１４８）Uが、（２３）、（２４）、（２５）、又は、（７２）である（１２０）、又は、（１４２）～（１４７）記載の化合物。

（１４９）Vが、（２６）、（２７）、又は、（７３）である（１２０）、又は、（１４２）～（１４８）記載の化合物。

（１５０）Wが、（２８）、（２９）、又は、（７４）である（１２０）、又は、（１４２）～（１４９）記載の化合物。

（１５１）Xが、（６０）、（６１）、又は、（６４）である（１２０）、又は、（１４２）～（１５０）記載の化合物。

（１５２）Xが、（３１）、（６５）～（６７）である（１２０）、又は、（１４２）～（１５０）記載の化合物。

（１５３）R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、（３３）である（１５２）記載の化合物。

（１５４）R^{T61}が、（７６）である（１５２）～（１５３）記載の化合物。

（１５５）R^{T62}が、（３６）～（３８）である（１５２）～（１５４）記載の化合物。

（１５６）R^{T63}が、（３９）である（１５２）～（１５５）記載の化合物。

（１５７）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４０）である（１５２）～（１５６）記載の化合物。

（１５８）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４１）である（１５２）～（１５６）記載の化合物。

（１５９）T^1、T^2、T^3、T^4、T^5及びT^6が、（４２）である（１５２）～（１５６）記載の化合物。

（１６０）mが、（５５）である（１５２）～（１５９）記載の化合物。

（１６１）mが、（５６）である（１５２）～（１５９）記載の化合物。

[0060] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

1-カルバミミドイル-3-{3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル}ウレア、

2-フルオロ-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-{2-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

N-{4-[2-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)アミノ]メチル}フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセタミド、

2-フルオロ-3-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-[4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-(4-{4-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)プロパン酸、

2-フルオロ-3-{4-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{4-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン

-5-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-(4-{2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ピペラジン-1-イル)ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
3-{2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリミジン-5-イル}-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、
3-(2-{[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}ピリミジン-5-イル)-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-(2-{[1-(ピリジン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}ピリミジン-5-イル)ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{4-[(trans-4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
3-[4-(エチルスルフォニル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、
3-{4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、
1-(3-{2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリミジン-5-イル}-2-フルオロベンジル)-3-カルバミミドイルウレア、
2-フルオロ-3-[4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-[4-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{3-[(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1

-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-(3-{[6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}アゼチジン-1-イル)ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-{3-[(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メトキシ]アゼチジン-1-イル}-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{4-[6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{3-[(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{4-[5-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{4-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-イル]-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-{3-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]アゼチジン-1-イル}-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{3-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{3-[1-(3-メトキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アゼチジン-1-

イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、又は、
2-フルオロ-3-{4-[2-(メトキシメチル)ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート。

[0061] 式（Ｉ）の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式（Ｉ）の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式（Ｉ）の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式（Ｉ）の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0062] さらに、本発明は、式（Ｉ）で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。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。

[0063] また、式（Ｉ）の化合物の塩とは、式（Ｉ）の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合がある。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、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、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、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0064] さらに、本発明は、式（Ｉ）の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0065] （製造法）

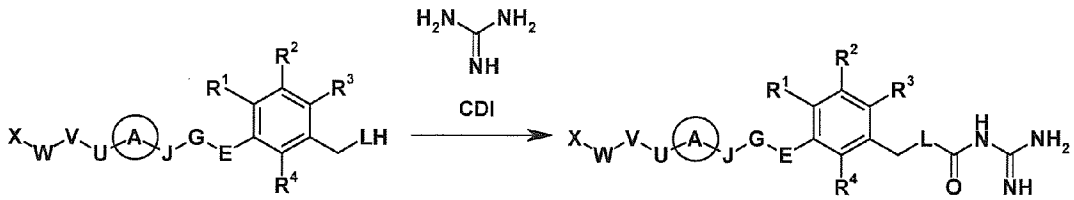
式（Ｉ）の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜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なったあと、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、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式（Ｉ）の化合物を用いてさらに反応を行な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、式（Ｉ）の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。また、化合物によっては、以下の各製法の順番を変更して実施してもよい。

[0066] （第１製法）

[化62]



（２９） （Ｉ）

本発明化合物（Ｉ）は、1,1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）存在下での化合物（２９）とグアニジンとの縮合反応により得られる。

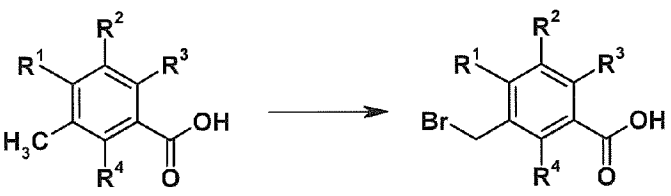
この反応では、化合物（２９）と等量若しくは過剰量のグアニジンを用い、これらの混合物を、CDIの存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃～60℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン若しくはクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMSO、EtOAc、アセトニトリル又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジ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、DBU等の有機塩基、又は、水素化ナトリウム、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ことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

〔文献〕

Synthesis 2006, 4, 629-632

[0067] （原料合成１）

[化63]



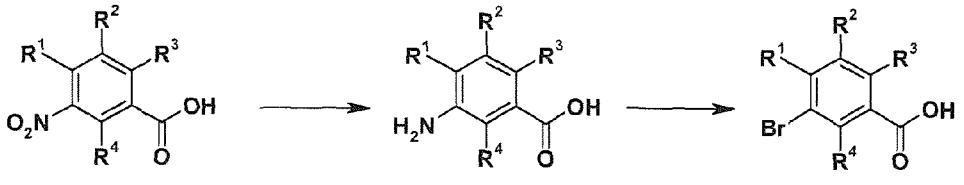
（１） （２）

化合物（２）は、化合物（１）のブロモ化反応により得ることができる。

ブロモ化反応は、化合物（１）と等量若しくは過剰量のブロモ化試薬を用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流、好ましくは-20℃から200℃、更に好ましくは-10℃から150℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。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、メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及びこれらの混合物が挙げられる。塩化アルミニウム($AlCl_3$)や三フッ化ホウ素(BF_3)等のルイス酸の存在下、若しくはα,α'-アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）等のラジカル開始剤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。ブロモ化試薬の例としては、臭素(Br_2)の他、N-ブロモスクシンイミド等が挙げられる。

[0068] （原料合成２）

[化64]



（３） （４） （４２）

化合物（４）は、化合物（３）の還元反応により得ることができる。

この反応では、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から80℃で、化合物（３）を等量若しくは過剰量の還元剤で、または触媒量若しくは過剰量の金属触媒を用いて通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルス

ルホキシド、酢酸エチル及びこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては、亜鉛、鉄、スズ等の金属還元剤、その他、下記文献中の還元剤が好適に用いられる。またはパラジウム、白金等の金属触媒を用いた反応では、水素源として水素ガス雰囲気下若しくはギ酸アンモニウムが用いられる。

〔文献〕

M. Hudlicky著、「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph :188)」、ACS、1996年

R. C. Larock著、「Comprehensive Organic Transformations」、第2版、VCH Publishers, Inc.、1999年

T. J. Donohoe著、「Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)」、Oxford Science Publications、2000年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

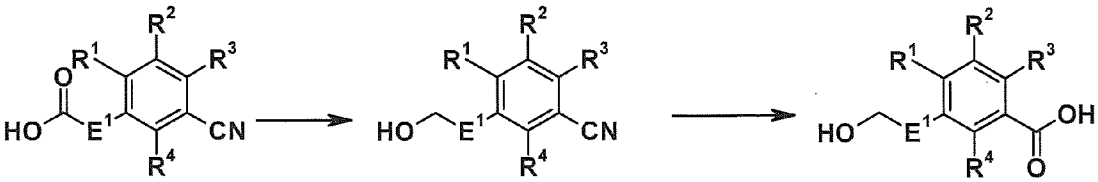
化合物（４２）は、化合物（４）をザンドマイヤー反応に付することにより得ることができる。

この反応は、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から80℃で、化合物（４）を等量若しくは過剰量のハロゲン化水素及び亜硝酸ナトリウム存在下で、通常0.1時間～3日間処理し、化合物（４）をジアゾニウム塩に変換する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル及びこれらの混合物が挙げられる。次に、得られた化合物（４）のジアゾニウム塩を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から80℃、当量若しくは過剰量のハロゲン化銅(I)存在下で通常0.1時間～3日間処理することで、化合物（４２）を得ることができる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、メタノール、エタノール、2-プロパノール等

のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル及びこれらの混合物が挙げられる。また、ここで用いられるハロゲン化銅(I)の例としては、塩化銅(I)、臭化銅(I)が挙げられる。

[0069] （原料合成３）

[化65]



（５） （６） （７）

（式中、E^1は、E中の置換されていてもよい低級アルキレンのうち炭素原子数が一つ少ない置換されていてもよい低級アルキレンを示す。）

化合物（６）は、化合物（５）の還元反応により得ることができる。この還元反応では、化合物（５）をエステルに変換若しくはCDIと処理した後に、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-78℃から120℃で、等量若しくは過剰量の還元剤で、通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、或いはこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等が好適に用いられる。

化合物（７）は、化合物（６）の加水分解反応により得ることができる。

この加水分解反応では、反応に不活性な溶媒中、室温から加熱下、好ましくは25℃から120℃で、化合物（６）を等量若しくは過剰量の酸または塩基で、通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水或いは

これらの混合物が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸等が好適に用いられる。塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等が好適に用いられ、過酸化水素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。

〔文献〕

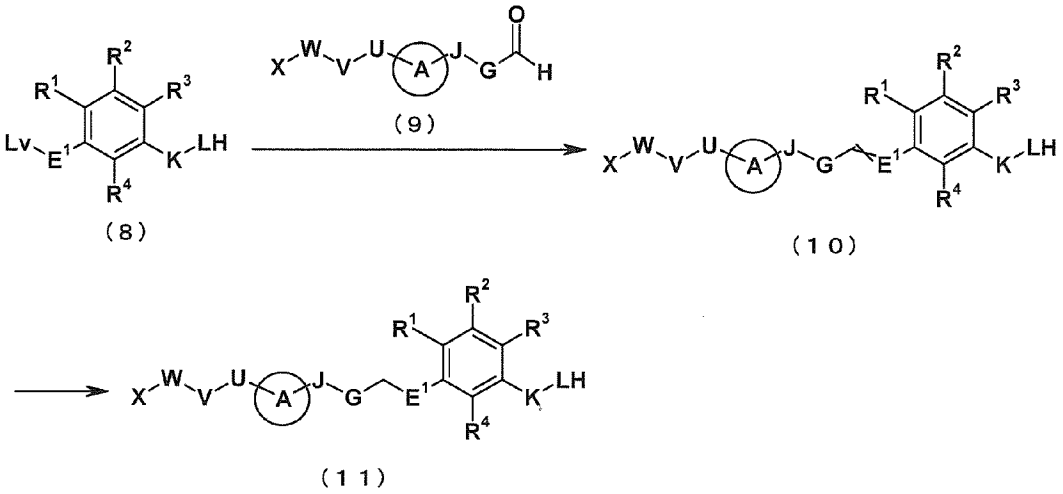
B. M. Trost著、「Comprehensive Organic Synthesis」、第7巻、1991年

M. Hudlicky著、「Oxidation in Organic Chemistry (ACS Monograph :186)」、ACS、1990年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」17巻(2005年)(丸善)

[0070] （原料合成４）

[化66]



（式中、Lvは、脱離基を、Kは、CH_2、又は、C(=O)を示し、KがC(=O)のとき、Lは0を示す。）

化合物（１０）は、化合物（８）をウィッティヒ反応に付することにより合成できる。ここで、脱離基Lvの例としては、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ基等が含まれる。

この反応では、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から150℃で、化合物（８）を等量若しくは過剰量のリン化合物の存在下で、通常0.1時間～3日間処理し、化合物（８）をホスホニウム塩に変換する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテ

ル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド或いはこれらの混合物が挙げられる。リン化合物としては、例えば、アルキルトリフェニルホスホニウム塩が好適に用いられ、より具体的には、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウム　クロリド、(メチルチオメチル)トリフェニルホスホニウム　クロリド等があげられる。その後、化合物（８）のホスホニウム塩と化合物（９）を、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃から80℃で、通常0.1時間～3日間処理し、化合物（１０）に変換する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド或いはこれらの混合物が挙げられる。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、n-ブチルリチウム、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の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。

化合物（１１）は、化合物（１０）の水素添加反応により得ることができる。

この反応では、水素雰囲気下、好ましくは常圧から3気圧で、反応に不活性な溶媒中、化合物（１０）を金属触媒存在下で、通常1時間～5日間撹拌する。この反応は、通常、冷却下から加熱下、好ましくは室温から50℃で行われる。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、水、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド及びこれらの混合物が挙げられる。金属触媒としては、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等のパラジウム触媒、白金板、酸化白金等の白金触媒、還元ニッケル、ラネーニッケル等のニッケル触媒、テトラキストリフェニルホス

フィンクロロロジウム等のロジウム触媒、還元鉄等の鉄触媒等が好適に用いられる。水素ガスの代わりに、化合物（１０）に対し等量～過剰量のギ酸またはギ酸アンモニウムを水素源として用いることもできる。

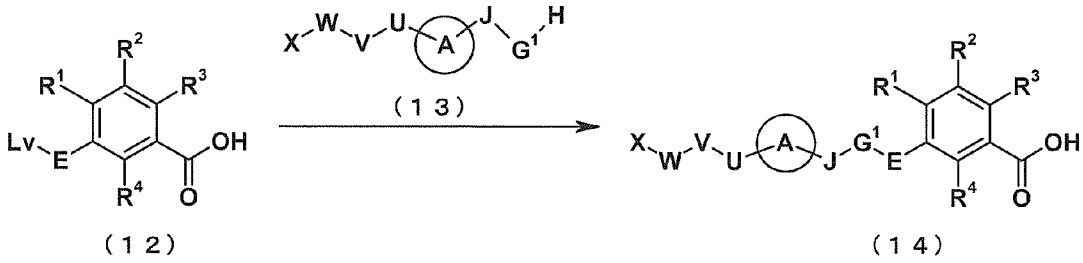
〔文献〕

M. Hudlicky著、「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph :188)」、ACS、1996年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」19巻(2005年)(丸善)

[0071] （原料合成５）

[化67]



（式中、G^1は、O、NH、N(置換されていてもよい低級アルキル)を示す。）

化合物（１４）は、化合物（１２）と化合物（１３）の置換反応により得ることができる。

この反応では、化合物（１２）と等量若しくは化合物（１３）を用い、これらの混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流、好ましくは0℃から200℃、更に好ましくは60℃から150℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。マイクロウェーブの照射下で反応を行うことが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。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、メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、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、又はナトリウム　tert-ブトキシド、炭酸カリウム、ビス(メチルシリル)ナトリウムアミド、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。

また、上記反応は、特に限定はされないが、例えばウルマン反応やブッフバルト・ハートウィグ反応等に使用されるような触媒を用いて行うこともできる。ここで用いられる触媒は、特に限定はされないが、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等と4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサンテン(Xantphos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(SPhos)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(XPhos)等を適宜組み合わせて用いることができる。

〔文献〕

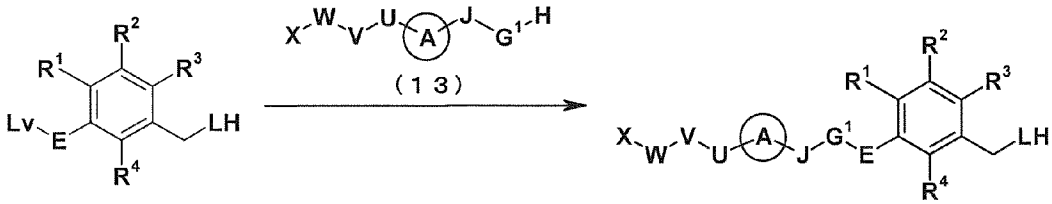
S. R. Sandler及びW. Karo著、「Organic Functional Group Preparations」、第2版、第1巻、Academic Press Inc.、1991年

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

Synthesis 2006, 4, 629-632

[0072] (原料合成６)

[化68]

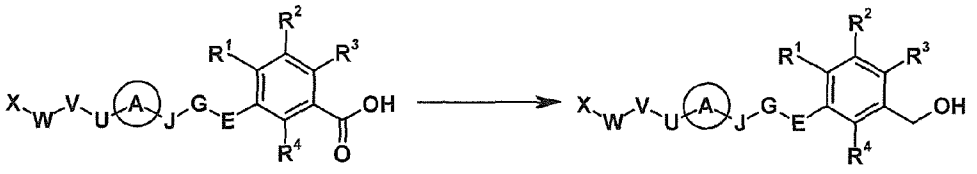


(１５)　(１６)

化合物(１６)は、化合物(１５)と化合物(１３)の置換反応により得ることができる。この反応は、原料合成５の置換反応と同様の条件を用いて実施できる。

[0073] （原料合成７）

[化69]

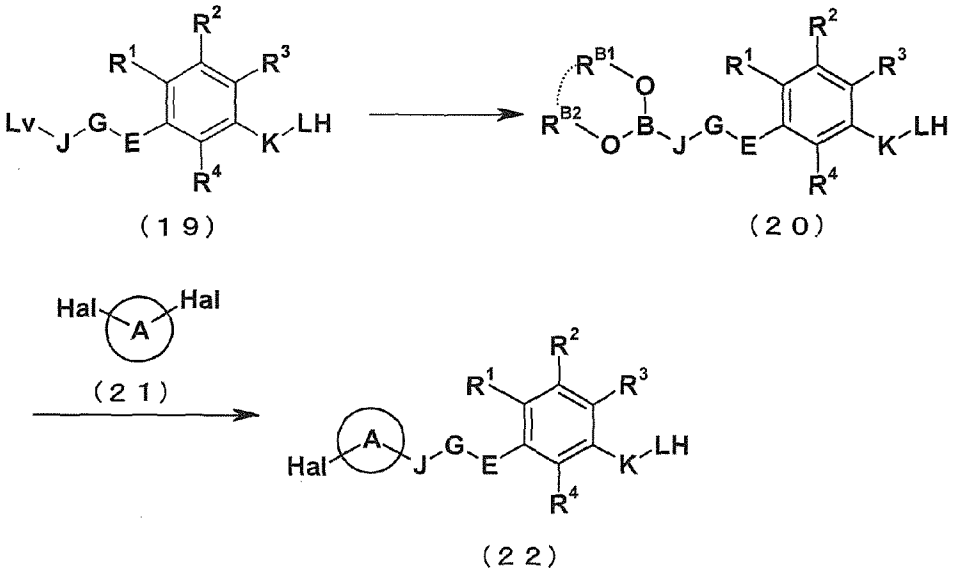


（１７） （１８）

化合物（１８）は、化合物（１７）の還元反応により得ることができる。本反応は、原料合成３と同様の反応条件を用いて実施できる。本反応における還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等を用いることができる。

[0074] （原料合成８）

[化70]



（１９） （２０）

（２１）

（２２）

（R^{B1}及びR^{B2}は、互いに同一又は異なって、H、又は、低級アルキル、あるいは、R^{B1}及びR^{B2}が一体となって低級アルキレンを示す。）

化合物（２０）は、化合物（１９）のボロン酸エステル化反応により得ることができる。

この反応では、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-20℃～60℃で、化合物（１９）及び等量若しくは過剰量のとボロン酸エステル

化試薬との混合物を有機金属化合物の存在下で通常0.1時間～5日間撹拌する。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、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、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、DMF、DMSO、EtOAc、アセトニトリル又は水、及びこれらの混合物が挙げられる。ボロン酸エステル化試薬の例としては、ホウ酸トリイソプロピル、ホウ酸トリブチル等が挙げられる。本反応に用いられる有機金属化合物の例としては、n-ブチルリチウム等の有機リチウム化合物が挙げられる。

更に、化合物（２２）は、化合物（２０）と化合物（２１）とのカップリング反応により得ることができる。

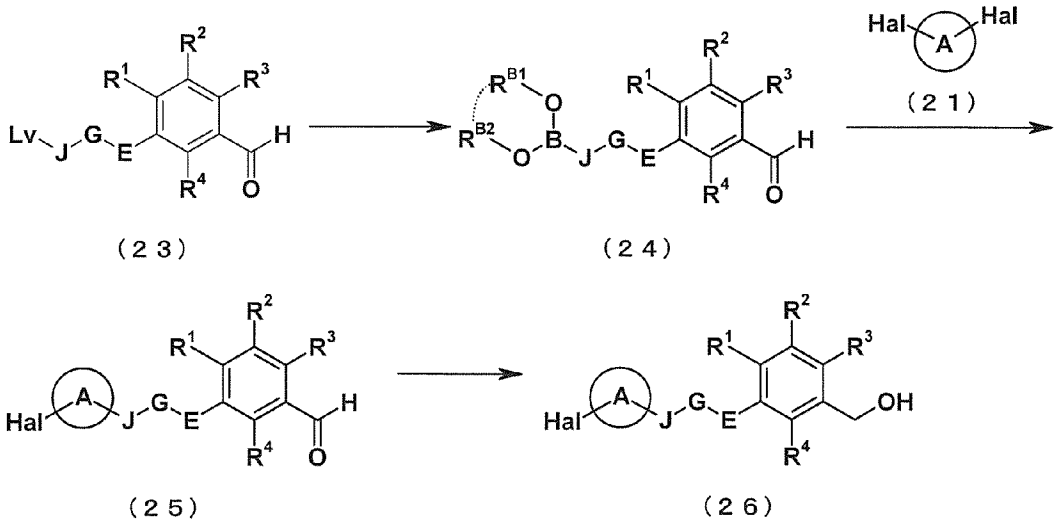
この反応では、化合物（２０）と等量若しくは過剰量の化合物（２１）の混合物を、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から80℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、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、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カ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。

また、上記反応は、特に限定されないが、例えば鈴木-宮浦クロスカップリング反応に使用されるような触媒を用いて行うこともできる。ここで用いられる触媒は、特に限定はされないが、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)、酢酸パラジウム(ＩＩ)、ジクロロ[1,1’-ビス(ジフェニル

ホスフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ＩＩ)、塩化ビストリフェニルホスフィンパラジウム(ＩＩ)等を用いることができる。また、金属パラジウム（0）を用いてカップリング反応を行うこともできる。

[0075] （原料合成９）

[化71]



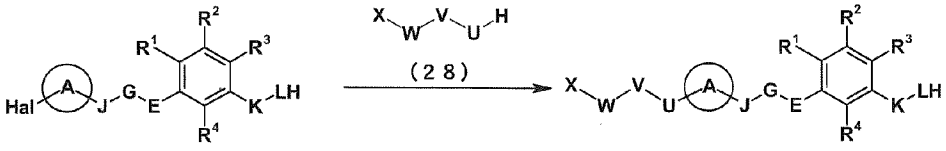
化合物（２４）は、化合物（２３）のボロン酸エステル化反応により得ることができる。この反応は、前述の原料合成８と同様の反応条件を用いて実施できる。

化合物（２５）は、化合物（２４）と化合物（２１）とのカップリング反応により得ることができる。この反応は、前述の原料合成８と同様の反応条件を用いて実施できる。

更に、化合物（２６）は、化合物（２５）の還元反応により得ることができる。この還元反応では、反応に不活性な溶媒中、冷却下から加熱下、好ましくは-78℃から120℃で、等量若しくは過剰量の還元剤で、化合物（２５）を通常0.1時間～3日間処理する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、或いはこれらの混合物が挙げられる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等が好適に用いられる。

[0076] （原料合成１０）

[化72]

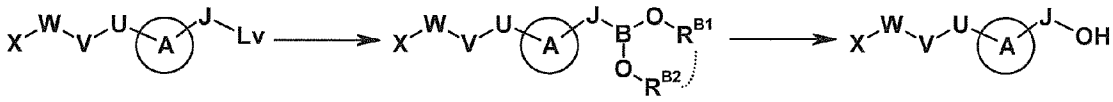


（２７） （２８） （２９）

化合物（２９）は、化合物（２７）と化合物（２８）の置換反応により得ることができる。この反応では、原料合成５と同様の反応条件を用いて実施できる。

[0077] （原料合成１１）

[化73]



（２９） （３０） （３１）

化合物（３０）は、化合物（２９）のボロン酸エステル化反応により得ることができる。この反応は、前述の原料合成８と同様の反応条件を用いて実施できる。

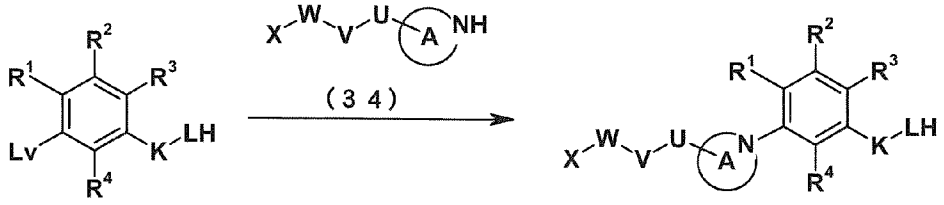
化合物（３１）は、化合物（３０）の加水分解反応により得ることができる。

この反応では、化合物（３０）と等量若しくは過剰量の水の混合物を、酸化剤の存在下で、反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、好ましくは0℃から80℃において、通常0.1時間～5日間撹拌する。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、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、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。酸化剤としては、過ホウ酸ナ

トリウム・６水和物、過酸化水素水等が挙げられる。

[0078] （原料合成１２）

[化74]



（３３） （３４） （３５）

（式中、

[化75]

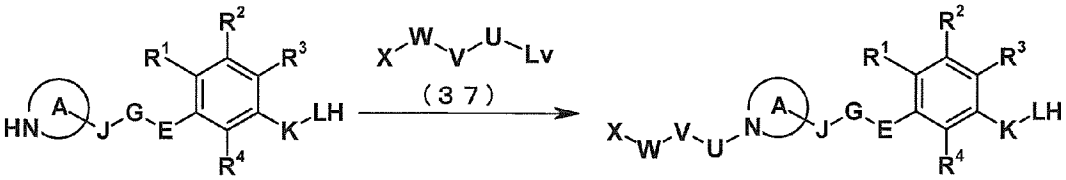


は、置換されていてもよい含窒素ヘテロ環基を、当該置換基としては、Aにおける置換されていてもよいヘテロ環基において許容される置換基を示す。）

化合物（３５）は、化合物（３３）と化合物（３４）の置換反応により得ることができる。この反応は、原料合成５の置換反応と同様の条件を用いて実施できる。

[0079] （原料合成１３）

[化76]

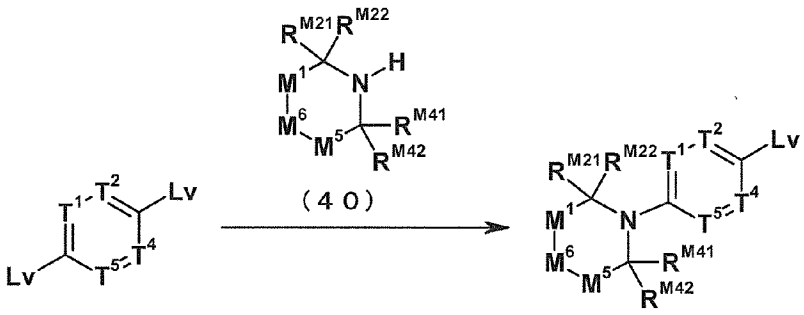


（３６） （３７） （３８）

化合物（３８）は、化合物（３６）と化合物（３７）の置換反応により得ることができる。この反応は、原料合成５の置換反応と同様の条件を用いて実施できる。

[0080] （原料合成１４）

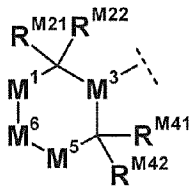
[化77]



（３９）　（４０）　（４１）

（ここで、

[化78]



は、M^1が、単結合、又は、$CR^{M11}R^{M12}$であり、M^3が、CR^{M31}、又は、Nであり、M^5が、単結合、又は、$(CR^{M51}R^{M52})_n$であり、M^6が、$CR^{M61}R^{M62}$、O、又は、NR^{M63}であり、ここで、M^3及びM^6のいずれか一方はNであり、R^{M11}、R^{M12}、R^{M21}、R^{M22}、R^{M31}、R^{M41}、R^{M42}、R^{M51}、R^{M52}、R^{M61}、R^{M62}及びR^{M63}が、互いに同一又は異なって、H、OH、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、O-(置換されていてもよい低級アルキル)、又は、SO_2-(置換されていてもよい低級アルキル)、あるいは、R^{M21}及びR^{M31}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{M11}及びR^{M12}、R^{M21}及びR^{M22}、R^{M41}及びR^{M42}、R^{M51}及びR^{M52}、R^{M61}及びR^{M62}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、nが、1、又は、2である）

化合物（３７）のうち化合物（４１）は、化合物（３９）と化合物（４０）の置換反応により得ることができる。この反応は、原料合成５の置換反応と同様の条件を用いて実施できる。

[0081] 式（Ｉ）の化合物は、遊離化合物、その塩、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。式（Ｉ）の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すこと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なわれる。

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製造でき、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、ラセミ体の一般的な光学分割法（例えば、光学活性な塩基又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）により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0082] 式（Ｉ）の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0083] 試験例１：ヒトVAP-1酵素（SSAO）活性に対する阻害効果

ヒトVAP-1酵素（SSAO）（参考文献：J Exp Med. 1998 Jul 6;188(1):17-27.）活性を、人工基質として^{14}C-ベンジルアミンを用いて放射化学ー酵素アッセイによって測定した。ヒトVAP-1酵素（SSAO）安定発現CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞を1 %NP-40を含有する50mMリン酸バッファーにてホモジネート後、遠心上清を取得し酵素懸濁液とした。酵素懸濁液を、96ウェルマイクロプレート中で、本発明化合物とともに、室温で30分プレインキュベートした。次いで、酵素懸濁液を、最終体積50 mLで、^{14}C-ベンジルアミン（最終濃度1×10^{-5} mol/L）とともに、37℃で1時間インキュベートした。酵素反応を、2 mol/L（50μL）クエン酸を加えて終了させた。酸化産物を、200μLトルエンシンチレーター中に直接抽出し、その放射活性をシンチレーション分光計で測定した。

試験例２：ラットVAP-1酵素（SSAO）活性に対する阻害効果

ラットVAP-1酵素（SSAO）（参考文献：Biol Pharm Bull. 2005 Mar;28(3):413-8.）活性を、人工基質として^{14}C-ベンジルアミンを用いて放射化学ー酵素アッセイによって測定した。ラットVAP-1酵素（SSAO）安定発現CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞を1 %NP-40を含有する50mMリン酸バッファーにてホモジネート後、遠心上清を取得し酵素懸濁液とした。酵素懸濁液を、96ウェルマイクロプレート中で、本発明化合物とともに、室温で30分プレイン

キュベートした。次いで、酵素懸濁液を、最終体積50 mLで、^{14}C-ベンジルアミン（最終濃度1×10^{-5} mol/L）とともに、37℃で1時間インキュベートした。酵素反応を、2 mol/L（50μL）クエン酸を加えて終了させた。酸化産物を、200μLトルエンシンチレーター中に直接抽出し、その放射活性をシンチレーション分光計で測定した。

これらの結果を表１に示す。尚、阻害活性はIC_{50}（nmol/L）値で表した。また、表中のExは、実施例番号を示す。

[0084] [表1]

Ex	human (nM)	rat (nM)
11	5.2	2.2
29	7.2	1.9
52	23	1.7
63	3.4	1.1
74	5.3	1.8
81	9.7	3.9
83	25	1.9
105	14	2.6
110	32	1.4
118	29	1.7
126	15	0.53
157	49	2.1
178	33	4.4
220	25	1
273	19	0.95
293	19	0.97
300	19	1.7
304	34	6.6
316	11	0.9

Ex	human (nM)	rat (nM)
322	51	22
335	11	2
551	14	1.8
552	25	5.5
553	20	3
554	21	0.97
555	20	3.5
556	2.7	1.3
557	11	1.6
558	23	1.2
559	4.3	0.81
560	9	1.4
561	9.6	1.6
562	14	1.4
563	20	1.5
564	19	1.5
565	19	2.5
566	6.3	1.2
567	4.3	0.81

[0085] これらの試験より、本発明化合物のヒト及びラットのVAP-1に対する阻害活性は非常に高いことが確認された。

試験例３：ラット血漿中VAP-1酵素（SSAO）活性に対する阻害効果

8週から12週令のWistar雄性ラットを用い，20時間絶食後，被検薬を経口投与（0.3mg/kg）した。投与直前および投与後1 h、3 h、6 hおよび12 h若しく

は24 h後に尾静脈よりヘパリン採血を実施した。得られた血液は、14000 rpmで5分間遠心処理して血漿を分離し、得られた血漿中のVAP-1酵素活性をラジオエンザイムアッセイ法により測定した。

ラジオエンザイムアッセイ法は、合成基質である^{14}C-ベンジルアミン（10 μM）を用い，得られた血漿と37℃で反応させ，生成する代謝産物をトルエン/酢酸エチル混合物により抽出した。その放射活性を測定し血漿中VAP-1酵素活性とした。被検薬の効果は、投与直前の血漿中VAP-1活性に対し，被検薬投与後のVAP-1活性より抑制率（%）を算出した。尚、表中のExは、実施例番号を示す。

参考文献：Diabetologia (1997) 40 1243-1250

[0086]

[表2]

Ex	Inhibition Ratio (%)				
	1h	3h	6h	12h	24h
11	64	70	63		12
29	46	60	58		22
52	90	68	52	37	
63	83	87	80	68	
74	79	74	81		40
81	78	78	78	53	
83	34	66	86	53	
105	22	38	31		6
110	96	96	95		75
118	87	86	88		59
126	98	97	97		69
157	95	91	80		39
178	63	73	67	80	
220	80	80	84		27
273	55	74	54		19
293	59	83	72		60
300	92	93	88		85
304	52	56	56		18
316	91	99	98	91	
322	40	55	50	38	
335	82	84	86	83	
551	68	59	51		5
552	93	81	75		24
553	67	57	50		40
554	99	100	87		72
555	67	69	54		27
556	55	70	46		19
557	53	71	56		22
558	84	87	81		62
559	86	89	82		59
560	89	91	84		58
561	91	92	85		64
562	79	81	78		37
563	69	77	70		43
564	89	90	85		59
565	77	83	71		47
566	75	74	70		38
567	86	89	82		59

試験例４：糖尿病ラットのアルブミン尿に対する効果

7～8週齢(絶食時の体重200～250g以内) のSDラットを用い、20時間絶食の後、2 mmol/l クエン酸緩衝液(pH 4.5)にて調製したstreptozotocin (STZ)60 mg/ml/kgを腹腔内投与した。同時に，コントロールラットには同量の2 mmol/l クエン酸緩衝液(pH 4.5)注入した。血糖値は比色定量法を用いて測定し，STZ処理の3日目に血糖値が350 mg/dlの値を示したラットを糖尿病発症と診断した。

被検物質はSTZ処理後毎日４週間与えた。４週間の被検物質処理後，代謝ケージを用いて24時間採尿を実施した。

4週間後の尿中アルブミン排泄量は，コントロール群は、67 (mg/gCr)、STZ群は、236 (mg/gCr)であり，尿中アルブミン排泄量はコントロール群に対しSTZ群では3.5倍に増加した。これに対し、実施例11の化合物を0.3mg/kg、1日1回経口投与した結果は、103(mg/gCr)であり、コントロール群に対し1.5倍まで減少した。

また、実施例557の化合物における試験では、4週間後の尿中アルブミン排泄量は，コントロール群が、45 (mg/gCr)、STZ群が、234 (mg/gCr)であり、尿中アルブミン排泄量はコントロール群に対しSTZ群では5.2倍に増加した。これに対し実施例557の化合物を0.3mg/kg、1日1回経口投与した結果は、105 (mg/gCr)であり、コントロール群に対し2.3倍まで減少した。

試験例５：糖尿病ラットの眼透過性に対する効果

7週齢(絶食時の体重200～250g以内) のLongEvansラットを用い、20時間絶食の後，2 mmol/l クエン酸緩衝液(pH 4.5)にて調製したstreptozotocin (STZ)60 mg/ml/kgを腹腔内投与する。同時に，コントロールラットには同量の2 mmol/l クエン酸緩衝液(pH 4.5)注入する。血糖値は比色定量法を用いて測定し，STZ処理の3日目に血糖値が350 mg/dlの値を示したラットを糖尿病発症と診断する。

被検物質はSTZ処理後毎日2週間与える。2週間の被検物質処理後，最終投与日から24時間後に網膜血管の透過性を調べる。網膜透過性は40 mg/ml/kg EvansBlueDye溶液を尾静脈内投与した2h後における網膜内への色素の漏出を基

に調べる。評価指標となる透過性はEvansBlueDye網膜濃度/血漿濃度比で表す。EvansBlueDye濃度の測定はプレートリーダーを用いて吸光度を測定して実施する。

[0087] 上記試験の結果、式（Ｉ）の化合物のうちいくつかは、ラットに対する経口投与試験においても持続的に血中VAP-1活性を阻害することが確認された。従って、VAP-1関連疾患等の治療等に使用できる。

[0088] 本明細書において、熱分析測定は以下の手順で行った。

（示差走査熱量計分析（DSC分析））

DSC分析は、TA Instrument製 Q1000を用いて行った。試料およそ2mgを専用のアルミニウム製サンプルパンに充填し、窒素雰囲気下（50mL/分）において、測定範囲を室温～300℃とし、昇温速度10℃/分で試料とリファレンス（空のアルミニウム製サンプルパン）との間に発生する熱量変化を連続的に測定し記録した。なお、データ処理を含む装置の取り扱いは、各装置で指示された方法及び手順に従った。

[0089] また、DSCにおける吸熱オンセット温度の値に用いられる「付近」の語は、おおよそその吸熱オンセット（補外開始）の温度の値であることを意味し、好ましくはその値の前後2℃の範囲にあればよいことを意味し、さらに好ましくはその値の前後1℃の範囲にあればよいことを意味する。

[0090] 式（Ｉ）の化合物又はその塩の１種又は２種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、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、又は、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。

[0091] 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種又は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、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又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、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又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、例えば精製水又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。

[0092] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。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、又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、殺菌剤の配合又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、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0093] 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、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0094] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又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、適当な吸入又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、化合物を単独で又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又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、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又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又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。

[0095] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは0.1～30 mg/kg、更に好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回～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0.0001～10 mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0096] 式（Ｉ）の化合物は、前述の式（Ｉ）の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0097] 以下、実施例に基づき、式（Ｉ）の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、以下に示される具体的実施例及び製造例の製造法のみに限定されるものではなく、式（Ｉ）の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0098] 尚、実施例、製造例及び後記表中において、以下の記号を用いる場合がある。

Rf：製造例番号、

Ex：実施例番号、

Data：物理化学的データ、

ESI+：ESI-MS（陽イオン）におけるm/z値を示し、特に明記する場合を除き$[M+H]^+$ピークを示す、

APCI/ESI+：APCI-MS（陽イオン）及びESI-MS（陽イオン）におけるm/z値を示し、特に明記する場合を除き[M+H]$^+$ピークを示す、

FAB+：FAB-MS（陽イオン）におけるm/z値を示し、特に明記する場合を除き[M+H]$^+$ピークを示す、

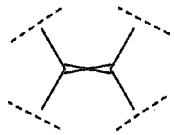
EI：EI-MS（陽イオン）におけるm/z値を示し、特に明記する場合を除き[M]ピークを示す、

NMR-DMSO-d_6：DMSO-d_6中の^{1}H-NMRにおけるδ（ppm）、

NMR-$CDCl_3$：$CDCl_3$中の^{1}H-NMRにおけるδ（ppm）、

本明細書中で、

[化79]



は、その二重結合がE体とZ体の異性体の混合物であることを意味する、

Structure：構造式（構造式中にHCl、PAやL-TAと記載されている場合は、当該酸と塩を形成していることを意味する。また、酸の前に数字が記載されている場合は、その数字の価数の塩を形成することを意味し、例えば、2HClは、2塩酸塩を形成することを意味する）、

cis：構造式中の立体構造がcisの関係にあることを意味する、

trans：構造式中の立体構造がtransの関係にあることを意味する、

Syn：製造法（数字のみの場合は同様に製造した実施例番号を、数字の前にRがある場合は同様に製造した製造例番号をそれぞれ示す。）、

L-TA：L-酒石酸、

HCl：塩酸、

PA：リン酸、

Boc：tert-ブトキシカルボニル基、

CDI：1,1'-カルボニルジイミダゾール

DMSO：ジメチルスルホキシド、

THF：テトラヒドロフラン、

EtOAc：酢酸エチル、

$MgSO_4$：無水硫酸マグネシウム、

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド、

Na_2SO_4：無水硫酸ナトリウム、

MeOH：メタノール、

EtOH：エタノール

$CHCl_3$：クロロホルム、

NMP：N-メチル-2-ピロリドン、

WSC：1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、

TEA：トリエチルアミン、

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン、

MeCN：アセトニトリル、

TFA：トリフルオロ酢酸、

DME：1,2-ジメトキシエタン、

DBU：ジアザビシクロウンデセン、

TBAF：テトラブチルアンモニウム　フルオリド

BINAP：1,1'-ビナフタレン-2,2'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)

$Pd_2(dba)_3$：トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム

$NaBH_4$：水素化ホウ素ナトリウム

DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル

DCE：1,2-ジクロロエタン

MsCl：メタンスルホニル　クロリド

TBSCl：tert-ブチルジメチルクロロシラン

Boc_2O：ジ - tert - ブチルジカルボナート

DMAP：4-(ジメチルアミノ)ピリジン

$iPrNH_2$：イソプロピルアミン、

NaH：水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）、

NaOH：水酸化ナトリウム、

IPA：イソプロピルアルコール、

$NaHCO_3$：炭酸水素ナトリウム、

CH_2Cl_2：ジクロロメタン、

NH_3：アンモニア、

M：mol/L。

[0099] 製造例12

4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボラン-2-イル)フェニル]モルホリン（300 mg）、(3-ブロモフェニル）メタノール（233 mg）、DME（6 ml）及び水（3 ml）の混合物に、テトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（36 mg）及び炭酸ナトリウム（330 mg）を加え、80℃にて終夜攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に水と$CHCl_3$を加え、有機層を$MgSO_4$で乾燥した後、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（EtOAc/ヘキサン/$CHCl_3$）にて精製し、[4'-(モルホリン-4-イル)ビフェニル-3-イル]メタノール（242 mg）を得た。

[0100] 製造例32

アルゴン雰囲気下、(2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)ボラン酸（700 mg）、tert-ブチル 4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート（100 mg）、トルエン（15 ml）及びEtOH（5 ml）の混合物に炭酸ナトリウム（1000 mg）とテトラキス（トリフェニルフォスフィン）パラジウム（170 mg）を加え、80℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製した。得られた精製物をEtOHに混合し、$NaBH_4$（120 mg）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た後、EtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、tert-ブチル 4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート（637 mg）を得た。

[0101] 製造例33

(3-ブロモフェニル)メタノール（10 g）をジオキサン（100 ml）と混合し、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン（15 g）、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（1.2 g）及び酢酸カリウム（15.8 g）を加え、８０℃で１日攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（ヘキサン/EtOAc）で精製し、[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メタノール（12.5 g）を得た。

[0102] 製造例38

4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)モルホリン（2 g）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン（2.5 g）、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（180 mg）、酢酸カリウム（2.5 g）及びジオキサン（20 ml）の混合物を、アルゴン雰囲気下、80℃で終夜攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層を$MgSO_4$にて乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（10 ml）と水（10 ml）に混合し、過ホウ酸ナトリウム・三水和物（3.5 g）を加え、室温にて終夜攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。水層をEtOAcにて抽出し、有機層を$MgSO_4$にて乾燥し、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/EtOAc）にて精製して、2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-オール（610 mg）を得た。

[0103] 製造例39

エチル [3-(ブロモメチル)フェニル]アセタート（4.56 g）、ジオキサン（70 ml）及び水（10 ml）の混合物に、炭酸カルシウム（11 g）を加え、８０℃で６時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾

燥し、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/EtOAc）で精製した。得られた精製物をEtOH（50 ml）に混合し、1M NaOH水溶液（35 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸（35 ml）を加え、減圧下濃縮した。得られた残渣にMeOHとNa_2SO_4を加え、不溶物をろ過によって除去した。ろ液を減圧下濃縮して、[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]酢酸（1.9 g）を得た。

[0104] 製造例41

[(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン（6.5 g）を原料に用い、製造例228と同様の反応条件で、塩基に炭酸セシウムを使用して1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-イル ベンゾアート（4.5 g）を製造した。

[0105] 製造例42

アルゴン雰囲気下、[(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン（2 g）とエチル ピペリジン-4-カルボキシラート（16 g）をトルエン（30 ml）に混合し、$Pd_2(dba)_3$（150 mg）、BINAP（300 mg）及び炭酸セシウム（3.2 g）を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcを加え、セライトをろ過補充剤に用いてろ過を行った。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をTHF（30 ml）に混合し、1M TBAF/THF溶液（12 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（ヘキサン/EtOAc）で精製し、エチル 1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキシラート（1.02 g）を得た。

[0106] 製造例44

tert-ブチル [(3-エチニル-2-フルオロベンジル)オキシ]ジメチルシラン（1 g）をTHF（20 ml）に混合し、-78℃で1.65 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液（2.5 ml）を滴下し、-78℃で30分間撹拌した。同温でクロロギ酸ベンジル（774 mg）を滴下し、室温まで昇温しながら終夜撹拌した。0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、$CHCl_3$で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗

浄し、Na_2SO_4で乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）で精製し、ベンジル 3-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]プロプ-2-イオナート（1.41 g）を得た。

[0107] 製造例45

tert-ブチル {2-[(クロロアセチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]エチル}カルバマート（6.86 g）をTHF（70 ml）に混合し、0℃で水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）（1.4 g）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、$CHCl_3$で抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン/MeOH）で精製し、tert-ブチル 3-オキソ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシラート（5.25 g）を得た。

[0108] 製造例48

({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}メチル)(トリフェニル)ホスホニウム ヨージド（6.0 g）を原料に用い、製造例581と同様条件で、塩基にリチウム ビス(トリメチルシリル)アミドを使用して、ベンジル tert-ブチル 4,4'-(Z)-エテン-1,2-ジイルジピペリジン-1-カルボキシラート（2.5 g）を製造した。

[0109] 製造例50

1-ベンジル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)ピリジニウム ブロミド（1.9 g）をMeOH（35 ml）に混合し、$NaBH_4$（850 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にアセトン（6 ml）を加え、室温で30分間攪拌後、活性炭を（1g ）加え、室温で30分間攪拌した。セライトをろ過補助剤に用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣にEtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をMeOH（35 ml）に混合し、ギ酸アンモニウム（3 g）及び10%パラジウム炭素（400 mg）を加え、50℃で4時間撹拌した。セライトでろ過し、ろ液を減

圧下濃縮した。残渣にEtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)ピペリジン（1.01 g）を得た。

[0110] 製造例54

4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)ピリジン（1.1 g）をTHF（12 ml）に混合し、臭化ベンジル（1.4 g）を加え、室温で終夜攪拌した。析出した固体をろ取し、1-ベンジル-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメトキシ)ピリジニウム ブロミド（1.9 g）を得た。

[0111] 製造例57

2-フルオロ-3-メチル安息香酸（4 g）、THF（55 ml）及びtert-ブタノール（55 ml）を混合し、室温でBoc_2O（7.5 g）およびDMAP（1.0 g）を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を濃縮し、EtOAcおよび水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（ヘキサン/EtOAc）で精製し、tert-ブチル 2-フルオロ-3-メチルベンゾアート（5.46 g）を得た。

[0112] 製造例58

tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシラート（4.0 g）とピリジン-4-オール（1.8 g）をTHF（50 ml）に混合し、トリフェニルホスフィン（6.23 g）を加えた。1.9 MのDIAD/トルエン溶液（12.5 ml）を滴下し、55℃で終夜攪拌した。反応混合物にトリフェニルホスフィン（5 g）、1.9 MのDIAD/トルエン溶液（10 ml）を加え、55℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、EtOAcと0.5M塩酸を加え、分液操作を行った。水層に4M NaOH水溶液を加えてpH 10付近にした後、$CHCl_3$で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、tert-ブチル 3-(ピリジン-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシラート（4.2 g）を得た。

[0113] 製造例60

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-オール（200 mg）とピリジン-4-オール（65 mg）をTHF（3 ml）に混合し、トリフェニルホスフィン（250 mg）を加えた。反応混合物に1.9MのDIAD/トルエン溶液（0.5ml）を滴下し、55℃で終夜攪拌した。続いて反応混合物に1M TBAF/THF溶液（1 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、ジエチルエーテルと1M塩酸を加えた。分液操作で有機層を分離し、さらにジエチルエーテルで2回水層を洗浄した。水層に4M NaOH水溶液を加えてpHを10付近にした後、$CHCl_3$で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、{2-フルオロ-3-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)ピペリジン-1-イル]フェニル}メタノール（84 mg）を得た。

[0114] 製造例62

tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシラート（3.0 g）をTHF（30 ml）に混合し、水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）（600 mg）を加え、室温で10分間攪拌した。臭化ベンジル（2.5 ml）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をDCE（30 ml）に混合し、TFA（15 g）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、3-(ベンジルオキシ)アゼチジン（2.2 g）を得た。

[0115] 製造例63

tert-ブチル 4-[(メチルスルホニル)オキシ]ピペリジン-1-カルボキシラート（1.1g）と2-メチルピリジン-3-オール（500 mg）と炭酸カリウム（1.7 g）及びDMF（10 ml）を混合し、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製した。得られた精製物をDCE（10 ml）に混合し、TFA（4.5 g）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、

$CHCl_3$と1M NaOH水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮し、2-メチル-3-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリジン（355 mg）を得た。

[0116] 製造例67

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン（500 mg）をジオキサン（15 ml）に混合し、メチル 5-ブロモピリジン-2-カルボキシラート（399 mg）、酢酸パラジウム（35 mg）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリ-イソプロピル-1,1'-ビフェニル（147 mg）及びリン酸カリウム（981 mg）を加えて、100℃で48時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、$CHCl_3$及びセライトを加えてろ過し、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(EtOAc/ヘキサン)で精製し、メチル 5-{4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル}ピリジン-2-カルボキシラート（310 mg）を得た。

[0117] 製造例69

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール（908 mg）をジクロロメタン（15ml）に混合し、0℃でTEA（1.1 g）、DMAP（799 mg）及びMsCl（749 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水及びEtAOcを加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し1'-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-1',2',3',6'-テトラヒドロ-3,4'-ビピリジン（477 mg）を得た。

[0118] 製造例70

5-ヨード-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン（1.14 g）、tert-ブチル 3-オキソピペラジン-1-カルボキシラート（941 mg）、rel-(1R,2R)-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（223 mg）、ヨウ化銅（149 mg）、リン酸カリウム（2.5 g）の混合物にジオキサン（12 ml）を加えて、100℃

で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、$CHCl_3$及びセライトを加えてろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、tert-ブチル 4-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-3-オキソピペラジン-1-カルボキシラート（867 mg）を得た。

[0119] 製造例81

2-フルオロ-4'-(モルホリン-4-イル)ビフェニル-3-カルボアルデヒド（288 mg）をTHF（3 ml）に混合し、$NaBH_4$（40 mg）を加えた。反応混合物にMeOH（3 ml）を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応混合物にEtOAcと1M塩酸を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、[2-フルオロ-4'-(モルホリン-4-イル)ビフェニル-3-イル]メタノール（290 mg）を得た。

[0120] 製造例135

[3-(2-クロロピリミジン-5-イル)フェニル]メタノール（200 mg）をDMF（4 ml）に混合し、4-メトキシピペリジン塩酸塩（180 mg）と炭酸カリウム（500 mg）を加え、70℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（ヘキサン/EtOAc）で精製し、{3-[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル}メタノール（249 mg）を得た。

[0121] 製造例159

5-{4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート（200 mg）をDMF（4 ml）と混合し、1-アセチルピペラジン（72 mg）及び炭酸カリウム（300 mg）を加え60℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水とEtOAcを加えた。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、Na_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHFと混合し、1M TBAF/THF溶液を加え室温で3時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、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(EtOAc/ヘキサン/MeOH/$CHCl_3$)にて精製し、1-[4-(5-{4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]エタノン（133 mg)を得た。

[0122] 製造例162

エチル 3-(2-エトキシ2-オキソエチル)ベンゾアート（1.41 g）をTHF（20 ml）に混合し、0℃で水素化ホウ素リチウム（260 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に0℃で飽和塩化アンモニウム溶液とEtOAcを加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）で精製し、エチル 3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾアート（824 mg）を得た。

[0123] 製造例163

2,5-ジブロモ-1,3-チアゾール（500 mg）をモルホリン（2 ml）と混合し、60℃にて5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて1時間攪拌し、生じた不溶物をろ取した。水にて洗浄し、4-(5-ブロモ-1,3-チアゾール-2-イル)モルホリン（475 mg）を得た。

[0124] 製造例174

[3-(ピペラジン-1-イル)フェニル]メタノール二塩酸塩（240 mg）に$CHCl_3$及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液した。有機層を$MgSO_4$にて乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（5 ml）に混合し、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン（100 mg）及び酢酸（168 mg）を加え、室温で15分間撹拌した。反応混合物に0℃でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（576 mg）を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物に水と$CHCl_3$を加え、水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH8～9に調整した。有機層を水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($CHCl_3$/MeOH) で精製し、{3-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}メタノール（45 mg）を得た。

[0125] 製造例177

エチル 1-{5-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-カルボキシラート（1.4 g）をTHF（10 ml）とEtOH（15 ml）に混合し、1M NaOH水溶液（5.8 ml）を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物をろ取し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に0℃で水、1M塩酸（5.8 ml）を加え、0℃で30分間撹拌した。固体をろ取し、水で洗浄後、50℃で減圧乾燥し、1-{5-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-カルボン酸（1.29 g）を得た。

[0126] 製造例182

(3-ブロモフェニル)メタノール（500 mg）をDMF（10 ml）に混合物し、0℃で水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）を加え、氷冷下10分間撹拌した。反応混合物に1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン（520 mg）を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、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（$CHCl_3$/ヘキサン）で精製し、1-ブロモ-3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}ベンゼン（801 mg）を得た。

[0127] 製造例228

[(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン（300 mg）をトルエン（6 ml）に混合し、1-(2-メチルピリジン-4-イル)ピペラジン（200 mg）、$Pd_2(dba)_3$（43 mg）、BINAP（88 mg）及びtert-ブトキシナトリウム（135 mg）を加えて、80℃で5時間撹拌した。室温まで冷却後、$CHCl_3$、セライトを加えてろ過し、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(EtOAc/ヘキサン/28%アンモニア水/MeOH/)で精製し、1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-4-(2-メチルピリジン-4-イル)ピペラジン（259 mg）を得た。

[0128] 製造例285

アルゴン雰囲気下、[(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン（800 mg）と4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピリジン（268 m

g）をトルエン（6 ml）に混合し、$Pd_2(dba)_3$（80 mg）、BINAP（160 mg）及びtert-ブトキシカリウム（300 mg）を加え、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcを加え、セライトをろ過補助剤に用いてろ過を行った。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）で精製した。得られた精製物をTHF（6 ml）に混合し、1M TBAF/THF溶液（3 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（ヘキサン/EtOAc）で精製し、{2-フルオロ-3-[3-(ピリジン-4-イルオキシ)アゼチジン-1-イル]フェニル}メタノール（335 mg）を得た。

[0129] 製造例290

アルゴン雰囲気下、4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)モルホリン（700 mg）とtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシラート（800 mg）をトルエン（10 ml）に混合し、$Pd_2(dba)_3$（130 mg）、BINAP（260 mg）及びtert-ブトキシカリウム（500 mg）を加え、90℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温冷却し、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）で精製した。得られた精製物をEtOH（10 ml）に混合し、4M塩化水素/ジオキサン（7 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、4-[5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]モルホリン（239 mg）を得た。

[0130] 製造例294

1-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}フェニル)-4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン（308 mg）をジクロロメタン（2 ml）に混合し、TFA（1 ml）を加えた。反応混合物を室温にて1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層を$MgSO_4$にて乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲル

カラムクロマトグラフィーにて精製し、{3-[4-(ピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}メタノール（167mg）を得た。

[0131] 製造例297

(3-ブロモフェニル)メタノール（5.0 g）をTHF（60 ml）に混合しTBSCl（5.0 g）とイミダゾール（3 g）を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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で精製し[(3-ブロモベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン（8.0 g）を得た。

[0132] 製造例301

[(3-ブロモベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン（860 mg）をTHF（10 ml）に混合し、アルゴン雰囲気下、-78℃に冷却した。1.60Mのn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液（1.8 ml）を滴下し、-78℃で10分間攪拌した後、2-モルホリン-4-イルピリミジン-5-カルボアルデヒド（500 mg）を加えた。1時間かけて0℃まで昇温した後、0℃でさらに1時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)フェニル][2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]メタノール（914 mg）を得た。

[0133] 製造例302

[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)フェニル][2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]メタノール（400 mg）、トリメチルシラン（364 mg）とTFA（4 ml）を混合し、室温にて終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣にEtOAcと水を加え、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、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にて精製し(3-{[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]メチル}フェニル)メタノール（39 mg）を得た。

[0134] 製造例304

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニ

ル]ピペラジン（355 mg）をIPA（4.5 ml）に混合し、4-クロロ-ピリミジン塩酸塩（150 mg）及びTEA（302 mg）を加えて、60℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/$CHCl_3$)で精製し、4-{4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン（391 mg）を得た。

[0135] 製造例305

エチル 2-フルオロ-3-({[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]オキシ}メチル)ベンゾアート（375 mg）をトルエン（5 ml）に混合し、0℃に冷却し、1.01M水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン溶液（3 ml）を滴下して、同温度で1時間撹拌した。反応混合物に1M NaOH水溶液及びトルエンを加え分液した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、[2-フルオロ-3-({[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]オキシ}メチル)フェニル]メタノール（282 mg）を得た。

[0136] 製造例306

1-(6-クロロピリダジン-3-イル)アゼチジン-3-オール（599 mg）をDMF（6 ml）に混合し、0℃で水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）（211 mg）を加え、0℃で10分間撹拌後、0℃でヨウ化メチル（916 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水、EtOAcと$CHCl_3$を加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水Na_2CO_3で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAC/ヘキサン）で精製し、3-クロロ-6-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリダジン（323 mg）を得た。

[0137] 製造例307

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート（1.0 g）をDMF（15 ml）に混合し、水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）（300 mg）を加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-メトキシプロパン（1.0g）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、反応混合物を減圧

下濃縮した。得られた残渣にEtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製した。得られた精製物をEtOH（10ml）に混合し、4M塩化水素/ジオキサン（10 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して4-(3-メトキシプロポキシ)ピペリジン塩酸塩（302 mg）を得た。

[0138] 製造例309

2-フルオロ-3-メチル安息香酸（8.0 g）をEtOH（100 ml）に混合し、濃硫酸を加え、90℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、EtOAcと水を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、Na_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮してエチル 2-フルオロ-3-メチルベンゾアート（7.84 g）を得た。

[0139] 製造例336

1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-4-カルボン酸（100 mg）とモルホリン（50 mg）をDCE（3 ml）に混合し、WSC塩酸塩（140 mg）とHOBt（95 mg）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、{1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}(モルホリン-4-イル)メタノン（126 mg）を得た。

[0140] 製造例341

(2-フルオロ-3-{4-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]ピペリジン-1-イル}フェニル）メタノール（200 mg）と酢酸（63 mg）をDCE（3 ml）に混合し、WSC塩酸塩（220 mg）とHOBt（155 mg）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層を分液し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をMeOH（3 ml）に混合し、1M NaOH水溶液（1 ml）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た後、$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、1-[4-(2-{1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-4-イル}エチル)ピペリジン-1-イル]エタノン（211 mg）を得た。

[0141] 製造例343

5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)ピリミジン（150 mg）とシクロヘキサンカルボン酸（82 mg）をDCE（3.6 ml）に混合し、WSC塩酸塩（125 mg）とHOBt（85 mg）を加え、室温で3時間攪拌した。

反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（3.6ml）に混合し、1 M TBAF/THF溶液（0.85ml）を加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、シクロヘキシル[4-({5-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}オキシ)ピペリジン-1-イル]メタノン（148 mg）を得た。

[0142] 製造例347

1-(3-ブロモフェニル)メタンアミン（10 g）をTHF（100 ml）に混合し、Boc_2O（12.9 g）を加えて、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、tert-ブチル（3-ブロモベンジル)カルバマート（15.0 g）を得た。

[0143] 製造例376

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-3-メトキシアゼチジン（121 mg）をTHF（4 ml）に混合し、1M TBAF/THF溶液（0.8 ml）を加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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にて精製し[2-フルオロ-3-(3-メトキシアゼ

チジン-1-イル)フェニル] メタノール(72 mg)を得た。

[0144] 製造例478

tert-ブチル 4-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート (1.42 g) をMeOH (20 ml) とTHF (20 ml) に混合し、4M塩化水素/EtOAc (10 ml) を加えた。室温にて終夜攪拌した後、氷冷下、30分間攪拌した。析出した固体をろ取し、EtOAcにて洗浄し、4-[5-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル]モルホリン二塩酸塩 (1.15 g) を得た。

[0145] 製造例508

tert-ブチル 4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキシラート (352 mg) をEtOH (5 ml) に混合し、4M塩化水素/ジオキサン (3 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、EtOH及び炭酸カリウムを加え、60℃で5時間攪拌した。反応混合物をろ過して、ろ液を減圧下濃縮した。反応混合物をTHF (5 ml) に混合し、TBSCl (450 mg) とイミダゾール (210 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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 ($CHCl_3$/MeOH) で精製し、4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペリジン (271 mg) を得た。

[0146] 製造例514

tert-ブチル 4-{5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート (170 mg) をMeOH (1.7 ml) に混合し、4 M塩化水素/EtOAc (0.17 ml) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をを減圧下濃縮し、残渣に10%MeOH/ $CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣に10%MeOH/ $CHCl_3$を加えて30分攪拌し、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、{2-フルオロ-3-[2-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル}メタノール (96 mg) を得た。

[0147] 製造例516

メチル 3-(ブロモメチル)ベンゾアート (4.0 g) をトルエン (40 ml) に混合し、トリフェニルホスフィン (5.0 g) を加え、90℃で終夜攪拌した。析出した固体をろ取して[3-(メトキシカルボニル)ベンジル](トリフェニル)ホスホニウム ブロミド (8.2 g) を得た。

[0148] 製造例518

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)フェニル]-4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン (240 mg) をTHF (2 ml) に混合し、1M塩酸 (2 ml) を加え、室温にて5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層を$MgSO_4$で乾燥し、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/EtOAc) にて精製し、{3-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]フェニル}メタノール (166 mg) を得た。

[0149] 製造例548

ベンジル 3-オキソ-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート (345 mg) をEtOH (7 ml) に混合し、アルゴン雰囲気下で10%パラジウム炭素 (70 mg) を加え、水素雰囲気にかえて室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトをろ過補助剤に用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-2-オン (190 mg) を得た。

[0150] 製造例563

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (2.0 g) をTHF (20 ml) に混合し、TEA (3 ml) 及び塩化ベンゾイル (1.2 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc) で精製し、tert-ブチル 4-(ベンゾイルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート (2.45 g) を得た。

[0151] 製造例564

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート (3.0 g) をDCE (30 ml) に混合し、TEA (3.0 ml) と塩化ベンゾイル (2.4 g) を加え、室温

で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をDCE（30 ml）に混合し、TFA（10 ml）を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、ピペリジン-4-イル ベンゾアート（3.1 g）を得た。

[0152] 製造例568

アルゴン雰囲気下、エチニル（トリメチル）シラン（9.0 ml）をトリエチルアミン（50 ml）に混合し、(3-ブロモ-2-フルオロフェニル）メタノールと塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（II）（1.54 g）とヨウ化銅（420 mg）を加え、90℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcを加え、セライトをろ過補助剤に用いてろ過を行った。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）で精製し、{2-フルオロ-3-[(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}メタノール（4.88 g）を得た。

[0153] 製造例572

tert-ブチル({2-フルオロ-3-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンジル}オキシ)ジメチルシラン（4.13 g）をEtOH（61 ml）に混合し、炭酸カリウム（847 mg）を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に0℃で水と$CHCl_3$を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）で精製し、tert-ブチル[(3-エチニル-2-フルオロベンジル)オキシ]ジメチルシラン（3.19 g）を得た。

[0154] 製造例573

0℃でH_2SO_4（44 g）を水（18 ml）に加え、0℃で(3-シアノフェニル)酢酸（1.5 g）を加え、100℃で終夜撹拌した後、130℃に昇温し5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、EtOH（190 ml）を加え、90℃で2日間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にEtOAc及び水を加えた後、有機層を水、飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、有機層を減圧下濃縮し、エチル 3-(2-エトキシ2-オキソエチル)ベンゾアート（1.41 g）を得た。

[0155] 製造例574

エチル 3-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾアート（824 mg）をジクロロメタン（10 ml）に混合し、DIPEA（1.5 ml）を加え、0℃で塩化メタンスルホニル（972 mg）を滴下し、徐々に室温にあげながら1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、10分間撹拌後、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）で精製し、エチル 3-{2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}ベンゾアート（1.12 g）を得た。

[0156] 製造例581

[3-(メトキシカルボニル)ベンジル](トリフェニル)ホスホニウム ブロミド（930 mg）をDMF（6 ml）に混合し、0℃でtert-ブトキシカリウム（300 mg）を加え、30分間攪拌した。反応混合物に2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-カルボアルデヒド（300 mg）を加え、0℃で1時間撹拌し、更に室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、EtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、メチル 3-{2-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ビニル}ベンゾアート（377 mg）を得た。

[0157] 製造例582

エチル 3-{2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル}ベンゾアート（170 mg）をMeCN（3.4 ml）に混合し、1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-[4,4']ビピリジニル（122 mg）、炭酸カリウム（173 mg）を加え、60℃で終夜撹拌した。室温まで冷却し、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/$CHCl_3$）で精製し、エチル 3-{2-[4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}ベンゾアート（121 mg）を得た。

[0158] 製造例584

エチル 3-{2-[4-モルホリン-4-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}ベンゾアート（337 mg）をTHF（7 ml）に混合し、0℃で水素化リチウムアルミニウム（74 mg）を加え、0℃で1時間撹拌した。反応混合物に0℃で硫酸ナトリウム・10水和物を加えて室温で終夜撹拌し、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して、(3-{2-[4-(モルホリン-4-イル）ピペリジン-1-イル]エチル}フェニル）メタノール（281 mg）を得た。

[0159] 製造例589

エチル（3-メチルフェニル)アセタート（5.36 g）を四塩化炭素（80 ml）に混合し、９０℃に加熱した。N-ブロモスクシンイミド（5.62 g）とα,α'-アゾビスイソブチロニトリル（250 mg）を加え、９０℃で５時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ろ過して固体を除去した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）で精製してエチル [3-(ブロモメチル)フェニル]アセタート（4.56 g）を得た。

[0160] 製造例592

2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)ボロン酸（5.14 g）をTHF（51 ml）と水（51 ml）に混合し、過ホウ酸ナトリウム・三水和物（17 g）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物にEtOAcと1M塩酸を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をEtOH（50 ml）に混合し、$NaBH_4$（1.4 g）を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、EtOAcと1M塩酸を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェノール（2.2 g）を得た。

[0161] 製造例593

2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-オール（300 mg）とエチル 3-(ブロモメチル)-2-フルオロベンゾアート（850 mg）をMeCN（5 ml）、THF（2 ml）及びDMF（1 ml）に混合し、炭酸カリウムを加え、室温で1時間撹拌した。反

応混合物を減圧下濃縮した後、EtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（ヘキサン/EtOAc）で精製し、エチル 2-フルオロ-3-({[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]オキシ}メチル)ベンゾアート（378 mg）を得た。

[0162] 製造例594

5-ブロモ-2-クロロピリジン（5.0 g)をN,N-ジメチルアセトアミド（25 ml）に混合し、モルホリン（23 ml）を加え130℃で二日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加えEtOAcにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4にて乾燥し、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/
EtOAc）にて精製し、4-(5-ブロモピリジン-2-イル)モルホリン(6.07 g)を得た。

[0163] 製造例596

5-ブロモ-2-フルオロピリジン（1.7 g）をN,N-ジメチルアセトアミド（5 ml）に混合し、3-メトキシアゼチジン塩酸塩（335 mg）と炭酸カリウム（1.5 g）を加え、100℃で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、5-ブロモ-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリジン（581 mg）を得た。

[0164] 製造例603

1'-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-1',2',3',6'-テトラヒドロ-3,4'-ビピリジン（257 mg）をEtOH（5 ml）に混合し、アルゴン雰囲気下で10%パラジウム炭素（55 mg）を加えて、水素雰囲気下にし、室温で終夜撹拌した。反応混合物をセライトをろ過補助剤に用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮し3-{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペリジン-4-イル}ピリジン（239 mg）を得た。

[0165] 製造例613

tert-ブチル 4-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシラート（483 mg）をEtOH（5 ml）に混合し、10%パラジウム炭素（100 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応混合物をセライトをろ過補助剤に用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc）で精製した。得られた精製物をEtOH（5 ml）に混合し、4M塩化水素/ジオキサン（3.5 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、EtOH（5 ml）に混合し、炭酸カリウム（2.0 g）を加え、80℃で2時間攪拌した。反応混合物をろ過して、ろ液を減圧下濃縮して2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)-5-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン（143 mg）を得た。

[0166] 製造例614

4-(4-メチルピリミジン-2-イル)モルホリン（300 mg）をジクロロメタン（4 ml）に混合し、0℃でN-ブロモスクシンイミド（357 mg）を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物にヘキサンを加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、4-(5-ブロモ-4-メチルピリミジン-2-イル)モルホリン（372 mg）を得た。

[0167] 製造例617

{2-フルオロ-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル}メタノール（337 mg）と1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン（257 mg）及びトリフェニルホスフィン（458 mg）をTHFに混合し、0℃でアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液)（0.68 ml）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を0℃で30分間撹拌後、ろ過し、氷冷したTHFで洗浄し、50℃で減圧下乾燥して、2-{2-フルオロ-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン（452 mg）を得た。

[0168] 製造例631

4-(5-ブロモ-4-メチルピリミジン-2-イル)モルホリン（372 mg）、(2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)ボロン酸（315 mg）及びリン酸カリウム（918 mg）をトルエン（10 ml）と水（10ml）に混合し、酢酸パラジウム（16 mg）及

びジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン（59 mg）を加えて、100℃で4時間撹拌した。反応混合物に(2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)ボロン酸（315 mg）、リン酸カリウム（918 mg）、酢酸パラジウム（16 mg）、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（59 mg）及び水（1 ml）を加え、100℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、$CHCl_3$、水を加え、不溶物をろ去し、ろ液の有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、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(EtOAc/ヘキサン/ $CHCl_3$)で精製し、2-フルオロ-3-[4-メチル-2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンズアルデヒド（282 mg）を得た。

[0169] 製造例638

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（200 mg）をTHF（5 ml）と混合し水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）（120 mg）を加え室温にて5分間攪拌した。反応混合物に5-ブロモ-2-クロロピリミジン（460 mg）を加え、室温で攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、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/EtOAc)にて精製し、5-ブロモ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン(361 mg)を得た。

[0170] 製造例651

1-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オン（200 mg）とTHF（4 ml）を混合し、NaH（70 mg）を加え室温で10分間攪拌した。反応混合物に5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-2-クロロピリミジン（200 mg）を加え室温で一時間攪拌し、次に1M TBAF/THF（1.2 ml）を加え室温で攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、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/EtOAc/$CHCl_3$/MeOH）で精製し、1-{4-[({5-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}エタン-1-オン（167

mg）を得た。

[0171] 製造例653

5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-2-クロロピリミジン（200 mg）をTHF（4 ml）と混合し、ナトリウムエトキシド（132 mg）を加え、室温で3時間攪拌した後、1M TBAF/THF溶液（1.2 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、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/EtOAc）で精製し、[3-(2-エトキシピリミジン-5-イル)-2-フルオロフェニル]メタノール（129 mg）を得た。

[0172] 製造例663

メチル 3-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}ベンゾアート（4.6 g）をトルエン（50 ml）に混合し、0℃に冷却した。水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム（65%トルエン溶液）（20 g）を30分かけて滴下し、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に1M NaOH水溶液30mlを滴下した後、$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、tert-ブチル [3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]カルバマート（4.1 g）を得た。

[0173] 製造例671

4,4'-ビピペリジン二塩酸塩（2.95 g）をMeOH（25 ml）に混合し、クロロギ酸ベンジル（2.2 g）及びトルエン(5 ml)の混合物を1時間かけて滴下しながら、同時に6M NaOH水溶液を加え、中性を保った。反応混合物を室温で30分攪拌した後、減圧下濃縮した。反応混合物に$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、ベンジル 4,4'-ビピペリジン-1-カルボキシラート（1.5 g）を得た。

[0174] 製造例674

tert-ブチル 3-(ピペリジン-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシラー

ト（2.78 g）をTHF（40 ml）に混合し、TEA（3.5 ml）とクロロギ酸ベンジル（2.7 g）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製した。

得られた精製物をEtOH（40 ml）に混合し、4M塩化水素/ジオキサン溶液（30 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と1M NaOH水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥した後、減圧下濃縮し、ベンジル 4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート（1.97 g）を得た。

[0175] 製造例677

2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン（500 mg）をジクロロメタン（5 ml）に混合し、0℃でTEA（0.9 ml）及び塩化アセチル（407 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に8M 水酸化カリウムを加えて室温で1時間撹拌した。反応混合物に水と$CHCl_3$/MeOH（4:1）を加えて抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/$CHCl_3$）で精製し、1-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]エタノン（442 mg）を得た。

[0176] 製造例680

{2-フルオロ-3-[2-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル}メタノール（80 mg）をジクロロメタン（1.6 ml）に混合し、0℃でTEA（85 mg）と塩化アセチル（48 mg）を加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をMeOHに混合し、1M NaOH水溶液（0.8ml）を加え、3時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、反応液に$CHCl_3$水を加えた。水層を$CHCl_3$で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥後、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（$CHCl_3$/MeOH)で精製し、1-(4-{5-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-1-イル)エタノン（90 mg）を得た。

[0177] 製造例686

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-4,4'-ビピペリジン（125 mg）とTEA（0.15ml）をDCE（3 ml）に混合し、塩化アセチル（39 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（3 ml）に混合し、1M TBAF/THF溶液（0.6 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。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/EtOAc）で精製し、1-{1'-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4,4'-ビピペリジン-1-イル}エタノン（84 mg）を得た。

[0178] 製造例707

[3-(2-クロロピリミジン-5-イル)-2-フルオロフェニル] メタノール（600 mg）をDMF（12 ml）に混合し、ピペラジン（2.2 g）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、0℃で1時間撹拌し、生じた固体をろ取し、水で洗浄後、50℃で減圧乾燥し、{2-フルオロ-3-[2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル}メタノール（697 mg）を得た。

[0179] 製造例709

5-{4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート（200 mg）をTHF（4 ml）と混合し、2-メトキシエタンアミン（864 mg）を加え、60℃で終夜攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（5 ml）と混合し、1M TBAF/THF溶液（1.6 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、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(EtOAc/ヘキサン)にて精製し[2-フルオロ-3-(4-{2-[(2-メトキシエチル)アミノ]ピリミジン-5-イル}ピペラジン-1-イル)フェニル] メタノール(105 mg)を得た。

[0180] 製造例712

tert-ブチル 3-(ピリジン-4-イルオキシ)アゼチジン-1-カルボキシラート（494 mg）をDCE（5 ml）に混合し、TFA（2 ml）を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、4-(アゼチジン-3-イルオキシ)ピリジン（268 mg）を得た。

[0181] 製造例749

原料に2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピラジン（451 mg）を用い、製造例614と同様の反応条件で、ハロゲン化剤にN-クロロスクシンイミドを使用して、2-クロロ-5-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピラジン（303 mg）を製造した。

[0182] 製造例752

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン（400 mg）をトルエン（8 ml）に懸濁し、3-クロロピリダジン塩酸塩（242 mg）、$Pd_2(dba)_3$（56 mg）、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（51mg）及びtert-ブトキシナトリウム（308 mg）を加え、100℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、$CHCl_3$及びセライトを加えてろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc:ヘキサン=70:30～100:0)で精製した後、更に塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)で精製し、3-{4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル}ピリダジン（325 mg）を得た。

[0183] 製造例754

3-メトキシアゼチジン塩酸塩（100 mg）をTHF（3 ml）に混合し、クロロ酢酸無水物（166 mg）及び炭酸水素ナトリウム（272 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水と塩化ナトリウムを加え30分間撹拌後、EtOAcで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、有機層を減圧下濃縮して、2-クロロ-1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エタノン（130 mg）を

得た。

[0184] 製造例758

2-クロロ-1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エタノン（130 mg）及び炭酸カリウム（219 mg）に1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジンとMeCNの混合物を加え、80℃で3時間撹拌した。反応混合物に$CHCl_3$を加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/$CHCl_3$）で精製し、2-{4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン-1-イル}-1-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)エタノン（354 mg）を得た。

[0185] 製造例760

5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-2-[4-(ビニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン（360 mg）をTHF（3 ml）とMeOH（4 ml）に混合し、1M NaOH水溶液（1.46 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に$CHCl_3$を加え、水と飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、有機層を減圧下濃縮し、5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-2-{4-[(2-メトキシエチル)スルホニル]ピペラジン-1-イル}ピリミジン（353 mg）を得た。

[0186] 製造例761

1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸（161 mg）をジクロロメタン（5 ml）に混合し、塩化オキザリル（124 mg）及びDMF（3 mg）を加えて、室温で1時間撹拌した。0℃でTEA、3-(2-アミノピリミジン-5-イル)-2-フルオロベンズアルデヒド（170 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に、予め混合して1時間撹拌した1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸（161 mg）、塩化オキザリル（0.084 ml）及びDMFのジクロロメタン（3 ml）混合物を0℃で追加し、室温で3時間撹拌した。更に当該反応混合物に、予め混合して1時間撹拌した1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸（161 mg）、塩化オキザリル（0.084 ml）及びDMFのジクロロメタン（3 ml）混合物を0℃で追加し、室温で終

夜撹拌した。更に当該反応混合物に予め混合して1時間撹拌した1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸（322 mg）、塩化オキザリル（0.168 ml）及びDMFのジクロロメタン（6 ml）混合物を0℃で追加し、室温で3時間撹拌した。更に当該反応混合物に予め混合して1時間撹拌した1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸（322 mg）、塩化オキザリル（0.168 ml）及びDMFのジクロロメタン（6 ml）混合物を0℃で追加し、室温で終夜撹拌した。反応混合物に$CHCl_3$及び水を加え、不溶物をろ去し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をMeOHに混合し、$NaHCO_3$を加えて、室温で終夜撹拌した。

反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/$CHCl_3$)で精製し、1-アセチル-N-[5-(2-フルオロ-3-ホルミルフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシアミド（363 mg）を得た。

[0187] 製造例766

tert-ブチル 4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-カルボキシラート（6.75 g）をジクロロメタン（90ml）に混合し、ベンジル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート（4.0 g）、トリフルオロメタンスルホン酸銀（10.3 g）及び2,6-ジ-tert-ブチルピリジン（12 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトをろ過補助剤に用いてろ過し、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/EtOAc）で精製し、tert-ブチル 4-[2-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペリジン-4-イル}オキシ)エチル]ピペリジン-1-カルボキシラート（3.4 g）を得た。

[0188] 製造例767

5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-2-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリミジン（200 mg）をTHF（4 ml）に混合し、エチルイソシアナート（91 mg）を加え室温で終夜攪拌した。反応混合物に1M TBAF/THF溶液（1 ml）を加え、さらに室温で3時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/ $CHCl_3$)にて精製し、

N-エチル-4-[({5-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシアミド(159.3 mg)を得た。

[0189] 製造例772

5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン（500 mg）をジクロロメタン（10 ml）に混合し、0℃でDIPEA（482 mg）及び2-クロロエタンスルホニルクロリド（304 mg）を加え、0℃で1.5時間撹拌した。反応混合物に$CHCl_3$と水を加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）で精製し、5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]-2-[4-(ビニルスルホニル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン（360 mg）を得た。

[0190] 製造例776

1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン（140 mg）をDCE（4 ml）に混合し、エタンスルホニルクロリド（122 mg）とTEA（145 mg）を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に$CHCl_3$と水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（4 ml）に混合し1M TBAF/THF溶液（0.9 ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物にEtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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(EtOAc/ヘキサン)にて精製し、{3-[4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロフェニル}メタノール(123.9 mg)を得た。

[0191] 製造例791

4-ニトロフェニル 4-[({5-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-2-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-カルボキシラート（200 mg）をNMP（5 ml）に混合し、イソプロピルアミン(0.3 ml)を加え、70℃で6時間撹拌した。反応混合物に$iPrNH_2$（0.3 ml)を加え、70℃にて終夜撹拌した。反応混合物に$iPrNH_2$（0.4 ml)を加え、70℃にて3時

間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下濃縮した後、1M NaOH水溶液とEtOAcを加え、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（4 ml）に混合し1M TBAF/THF溶液（0.7 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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(EtOAc/ヘキサン/MeOH/$CHCl_3$)にて精製し、4-[({5-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}オキシ)メチル]-N-イソプロピルピペリジン-1-カルボキシアミド（107.4 mg)を得た。

[0192] 製造例793

tert-ブチル 3-(ピリジン-4-イルメトキシ)アゼチジン-1-カルボキシラート（4.8 g）を酢酸（25 ml）とEtOAc（25 ml）に混合し、アルゴン雰囲気下で10%白金/炭素を加え、１気圧の水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトをろ過補助剤に用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、tert-ブチル 3-(ピペリジン-4-イルメトキシ)アゼチジン-1-カルボキシラート（4.8 g）を得た。

[0193] 製造例796

ベンジル 3-オキソピペラジン-1-カルボキシラート（400 mg）及び3-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素塩（647 mg）をDMF（8 ml）に混合し、0℃で水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）（194 mg）を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に0℃で水と$CHCl_3$を加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸ナトリウムで乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリガゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン）で精製し、ベンジル 3-オキソ-4-(ピリジン-3-イルメチル)ピペラジン-1-カルボキシラート（345 mg）を得た。

[0194] 製造例801

2-(2-フルオロ-3-{4-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン（135

mg）をEtOH（3 ml）に懸濁し、ヒドラジン水和物（67 mg）を加え、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリガゲルカラムクロマトグラフィー（28%アンモニア水/MeOH/$CHCl_3$）で精製し、1-(2-フルオロ-3-{4-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)メタンアミン（100 mg）を得た。

[0195] 製造例803

tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシラート（1.0 g）及び6-メチルピリジン-3-オール（570 mg）をTHF（10 ml）と混合し、トリフェニルホスフィン（2.3 g）を加えた。1.9M DIAD/トルエン溶液（4.5 ml）を滴下し、55℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、EtOAcと1M 塩酸を加え、水層に4M NaOH水溶液を加えてpH 10付近にした後、$CHCl_3$で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製した。得られた精製物をDCE（6 ml）と混合し、TFA（3 ml）を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と1M NaOH水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮し、5-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-メチルピリジン（858 mg）を得た。

[0196] 製造例805

4-ブロモ-2,6-ジメチルピリジン(2 g)をTHF（30 ml)と混合し、アルゴン雰囲気下、-78℃に冷却した。1.65M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(8.5ml)を滴下し、-78℃で10分間攪拌した後、DMF（1.3 ml)を加えた。反応混合物を1時間かけて0℃まで昇温した後、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をMeOH（30 ml)と混合し、$NaBH_4$（610 mg）を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に$CHCl_3$及び水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メタノール(1.5 g)を得た。

[0197] 製造例806

(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メタノール(457 mg)をDCE (8 ml)と混合し、塩化チオニル(0.6ml)とDMF (19 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、4-(クロロメチル)-2,6-ジメチルピリジン 塩酸塩(640 mg)を得た。

[0198] 製造例807

1-(2-tert-ブトキシピリジン-4-イル)-4-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]ピペラジン(3.14 g)をCH_2Cl_2 (50 ml)と混合し、TFA (5.1 ml)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をMeOH (2 ml) と混合し、0℃で8M NH_3/MeOH溶液 (10ml) を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物中の固体をろ取し、MeOHで洗浄し、減圧下50℃で乾燥し、4-{4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ピリジン-2(1H)-オン (1.76 g) を得た。

[0199] 製造例809

tert-ブチル 4-[1-(ジフェニルメチル)アゼチジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート(1.9 g)をMeOH (50 ml)と混合し、1M 塩酸(5.1 ml)及び20%水酸化パラジウム炭素(600 mg)を加え、3気圧の水素雰囲気下、室温で4時間撹拌した。アルゴン雰囲気下で常圧に戻した後、1M NaOH水溶液 (1 ml) を加えた。反応混合物をセライトをろ過補助剤に用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に$CHCl_3$と1M NaOH水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ ($CHCl_3$/MeOH) で精製し、tert-ブチル 4-(アゼチジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシラート(1.1 g)を得た。

[0200] 製造例810

tert-ブチル 4-{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート(2 g)をCH_2Cl_2 (20 ml)と混合し、TFA (5 ml)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をCH_2Cl_2 (30 ml)と混合し、TEA (6 m

l)及びTBSCl (2.5 g)を加え、60℃で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をMeOH (20 ml)と混合し、1M NaOH水溶液(5 ml)を加え、1時間室温で撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に$CHCl_3$と水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) で精製し、4-{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}ピペリジン(1.6 g)を得た。

[0201] 製造例821

tert-ブチル 3-{[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}アゼチジン-1-カルボキシラート (198 mg) をTHF (3 ml) と混合し、0℃で水素化ナトリウム (55%オイル懸濁) (50 mg) を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (0.4 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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 ($CHCl_3$/MeOH) で精製した。得られた精製物をDCE (2.8 ml) と混合し、TFA (902 mg) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に$CHCl_3$と1M NaOH水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー ($CHCl_3$/MeOH) で精製し、5-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(メトキシメチル)ピリジンを得た。

[0202] 製造例830

(3-{3-[(6-tert-ブトキシピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}-2-フルオロフェニル)メタノール (760 mg) をジクロロメタン (5 ml) と混合し、TFA (2 ml) を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、1M NaOH水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4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 ($CHCl_3$/MeOH) で精製し、5-({1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピリジン-2(1H)-オン (428mg) を得た。

[0203] 製造例834

4-{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}ピペリジン（120mg）とトリエチルアミン（145 mg）をジクロロメタン（3 ml）と混合し、塩化プロパノイル（48 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に1M NaOH水溶液および$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（3 ml）と混合し、1M TBAF/THF（0.5 ml）溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液及びEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、1-(4-{1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン（101 mg）を得た。

[0204] 製造例836

4-{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}ピペリジン（120 mg）とメトキシ酢酸（47mg）をジクロロメタン（3 ml）と混合し、WSC塩酸塩（100 mg）とHOBt（70 mg）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1M NaOH水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（3 ml）と混合し、1M TBAF/THF溶液（0.66 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物にEtOAcと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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/EtOAc）で精製し、1-(4-{1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}ピペリジン-1-イル)-2-メトキシエタノン（106 mg）を得た。

[0205] 製造例840

4-{4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ピリジン-2(1H)-オン（300 mg）をDMF（7.5 ml）に懸濁し、炭酸カリウム（273 mg）、2-ブロモエチルメチルエーテル（275 mg）及びテトラブチルアンモニ

ウム　ヨージド（37 mg）を加え、60℃で終夜撹拌した。反応混合物に水、$CHCl_3$を加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、Na_2SO_4で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（MeOH/ $CHCl_3$)で精製し、（2-フルオロ-3-{4-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)メタノール（104 mg）を得た。

[0206] 製造例841

ベンジル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシラート（2.3 g）及び6-tert-ブトキシピリジン-3-オール（1.5 g）をTHF（25 ml）と混合し、トリフェニルホスフィン（4 g）を加えた。1.9M DIAD/トルエン溶液（8 ml）を滴下し、55℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をエタノール（25 ml）と混合し、10% パラジウム炭素（800 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で５時間撹拌した。反応混合物をセライトをろ過補助剤に用いてろ過し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、5-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-tert-ブトキシピリジン（595mg）を得た。

[0207] 製造例842

5-({1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピリジン-2(1H)-オン（160 mg）をDMF（3 ml）に混合し、ヨウ化メチル（114 mg）と炭酸カリウム（200 mg）を加え、60℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に$CHCl_3$と水を加え、有機層をNa_2SO_4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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、5-({1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン（106mg）を得た。

[0208] 製造例845

4-({1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピペリジン（250 mg）とジオキサン（7 ml）を混合し、メチル 5-ブロモピリジン-2-カルボキシラート（170 mg）、酢酸パラジウム(II)（15 mg）、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル

ビフェニル-2-イル)ホスフィン（60 mg）、リン酸三カリウム（400 mg）を加え、100℃で48時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、$CHCl_3$、セライトを加えて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/EtOAc）にて精製した。得られた精製物をTHF（5 ml）に混合し、1.0MのTBAF/THF溶液（0.63 ml）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4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（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、メチル 5-[4-({1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボキシラート（263 mg）を得た。

[0209] 製造例847

tert-ブチル 4-{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}ピペリジン-1-カルボキシラート（2.9 g）とジクロロメタン（29 ml）を混合し、TFA（7.3 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。水層を減圧下濃縮し、残渣に$CHCl_3$を加えて撹拌、ろ過した。ろ液をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ（$CHCl_3$/MeOH)で精製し、{2-フルオロ-3-[3-(ピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-イル]フェニル}メタノール（1.6 g）を得た。

[0210] 製造例853

5-{4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}ピリジン-2(1H)-オン（352 mg）とDMF（10 ml）を混合し、炭酸カリウム（240 mg）とヨウ化メチル（200 mg）を加え、60℃で終夜撹拌した。ヨウ化メチル（49 mg）と炭酸カリウム（48.1 mg）を加え、60℃で4時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、0℃で水と$CHCl_3$を加えた。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、Na_2SO_4で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（$CHCl_3$/MeOH)で精製し、5-{4-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピペラジン-1-イル}-1-メチルピリジン-2(1H)-オン（2

56 mg）を得た。

[0211] 製造例855

6-ヨウ化イミダゾ[1,2-a]ピリジン（400 mg）、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボキシラート（500 mg）とトルエン（2 ml）を混合し、ヨウ化銅(I)（40 mg）、1,10-フェナントリン（60 mg）と炭酸セシウム（1 g）を加え、100℃で終夜撹拌した。反応混合物に$CHCl_3$と水を加え、有機層をNa_2SO_4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（$CHCl_3$/MeOH）で精製した。得られた精製物をジクロロメタン（5 ml）に混合し、TFA（1.5 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ（$CHCl_3$/MeOH）で精製して、6-(アゼチジン-3-イルオキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（310 mg）を得た。

[0212] 製造例857

0℃に冷却したtert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシラート（1 g）とTHF（20 ml）を混合し、1.12Mのメチルマグネシウムブロミド/THF溶液（10 ml）を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/EtOAc）で精製し、tert-ブチル 3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシラート（1.0 g）を得た。

[0213] 製造例859

5-(クロロメチル)-2-メチルピリジン 塩酸塩（1.13 g）とDMF（9 ml）を混合し、トリフェニルホスフィン（1.67 g）、ヨウ化ナトリウム（5 mg）を加え、90 ℃にて6時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、析出した固体をろ取し、トルエンで洗浄して塩化 [(6-メチルピリジン-3-イル)メチル](トリフェニル)ホスホニウム 塩酸塩(2.79 g)を得た。

[0214] 製造例860

アルゴン雰囲気下、(2-ブロモピリジン-4-イル)メタノール（2.53 g）、シクロプロピルボロン酸(3.6 g)、リン酸三カリウム（10 g）、 トリシクロヘ

キシルホスフィン（750 mg）、トルエン（60 ml）と水（3 ml）を混合し、酢酸パラジウム(II)（300 mg）を加え、100℃で5時間攪拌した。シクロプロピルボロン酸（1.8 g）を加え、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、$CHCl_3$と水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（ヘキサン/EtOAc）で精製し、(2-シクロプロピルピリジン-4-イル)メタノール（2.0 g）を得た。

[0215] 製造例893

アルゴン雰囲気下、[(3-ブロモ-2-フルオロベンジル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン（5.5 g）、3-[(ベンジルオキシ)メチル]アゼチジン（2.5 g）とトルエン（50 ml）を混合し、（1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン パラジウム(3:2)（900 mg）、BINAP（1.8 g）、ナトリウム tert-ブトキシド（2.5 g）を加え、90℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcを加え、セライトをろ過補助剤に用いてろ過を行った。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/EtOAc）で精製した。得られた精製物をEtOH（40 ml）に混合し、10% パラジウム炭素（1 g）を加え、１気圧の水素雰囲気下にし、室温で終夜撹拌した。セライトをろ過補助剤に用いてろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}メタノール（4.59 g）を得た。

[0216] 製造例894

アルゴン雰囲気下、4-({1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピペリジン（500 mg）、5-ブロモ-2-tert-ブトキシピリジン（500 mg）とトルエン（10 ml）を混合し、（1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン パラジウム（3:2）（80 mg）、BINAP（160 mg）、ナトリウム tert-ブトキシド（200 mg）を加え、90℃で3時間攪拌した。

反応混合物を室温に冷却し、EtOAcを加え、セライトをろ過補助剤に用いてろ

過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/EtOAc）で精製した。得られた精製物をジクロロメタン（5 ml）に混合し、TFA（2 ml）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にMeOH（3ml)と1M NaOH水溶液(2.5 ml)を加え、室温で1時間撹拌した。1M塩酸（2.5 ml）を加え、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に$CHCl_3$と水を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/ MeOH）で精製し、5-[4-({1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)ピペリジン-1-イル]ピリジン-2(1H)-オン（473 mg）を得た。

[0217] 製造例922

tert-ブチル 3-{[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}アゼチジン-1-カルボキシラート（242 mg）とTHF（3 ml）を混合し、トリエチルアミン（182 mg）とメタンスルホニルクロリド（147 mg）を加え、室温で1時間撹拌した。別のフラスコにTHF（3 ml）、EtOH（237 mg）を混合し、NaHを加え、室温で10分間撹拌した。ここに先程調製した反応混合物を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣にDCE（4 ml）とTFA（1 ml）を加え、室温で5時間撹拌後、減圧下濃縮した。残渣に$CHCl_3$と1M NaOH水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4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（$CHCl_3$/ MeOH）で精製し、5-(アゼチジン-3-イルオキシ)-2-(エトキシメチル)ピリジン（180mg）を得た。

[0218] 製造例926

{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}メチル メタンスルフォナート（150 mg）、6-メチルピリジン-3-オール（70 mg）とDMF（2 ml）を混合し、炭酸カリウム（120 mg）を加え、80℃で6時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、$CHCl_3$と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にTHF（2 ml）を加え1MのTBAF/THF溶液（0.6 ml））を加

え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に$CHCl_3$と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4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（ヘキサン/EtOAc）で精製し、[2-フルオロ-3-(3-{[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]メチル}アゼチジン-1-イル)フェニル]メタノール（112 mg）を得た。

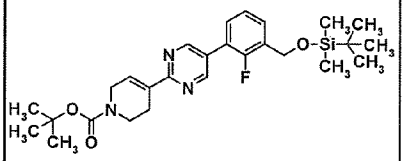
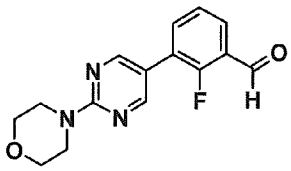
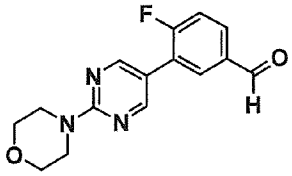
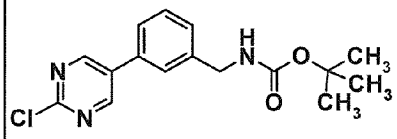
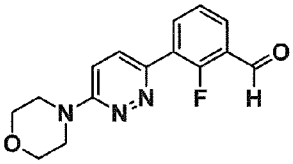
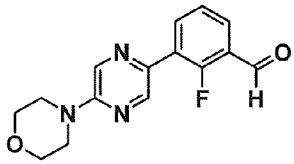
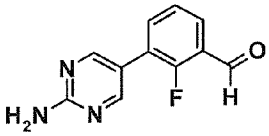
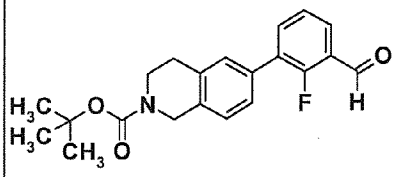
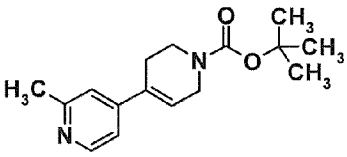
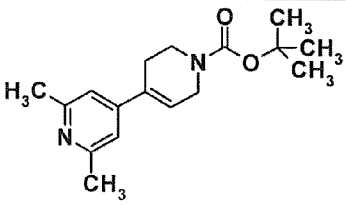
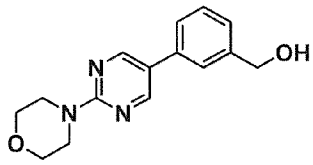
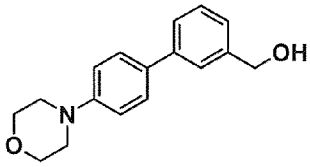
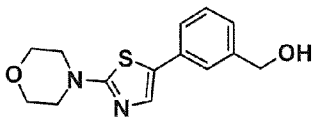
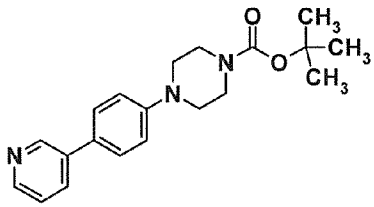
[0219] 製造例938

[3-(3-{[(6-tert-ブトキシピリジン-3-イル)オキシ]メチル}アゼチジン-1-イル)-2-フルオロフェニル]メタノール（146 mg）とジクロロメタン（1 ml）の混合物にTFA（0.5 ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ（$CHCl_3$/メタノール）で精製した。得られた精製物をDMF（2 ml）に混合し、炭酸カリウム（100 mg）とヨウ化メチル（68 mg）を加え、室温で5時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に$CHCl_3$と水を加えた。有機層をNa_2SO_4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（$CHCl_3$/メタノール）で精製し、5-({1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}メトキシ)-1-メチルピリジン-2(1H)-オン（129 mg）を得た。

[0220] 上記製造例の方法と同様にして、下記表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。後記表に製造例化合物の構造、製造法及び物理化学的データを示す。

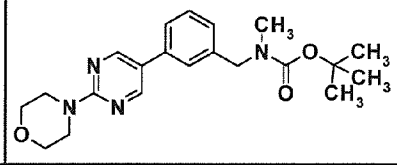
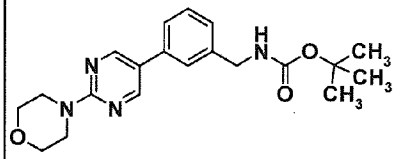
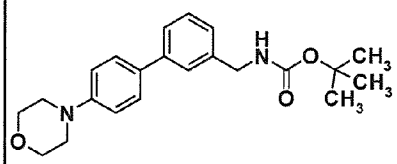
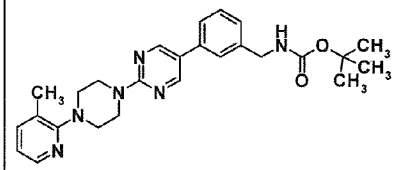
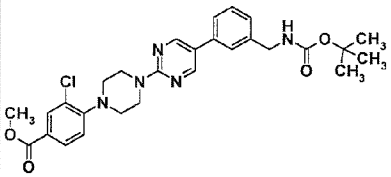
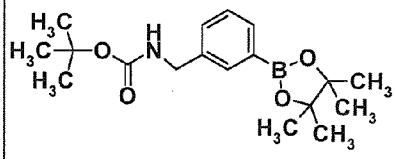
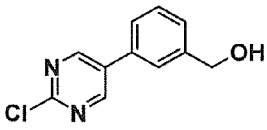
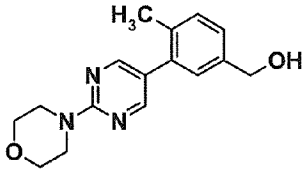
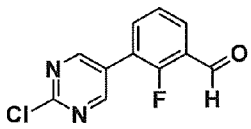
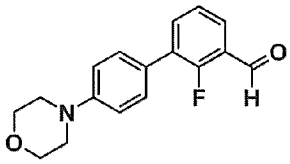
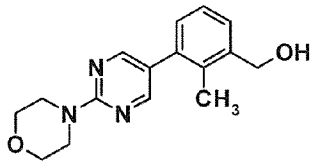
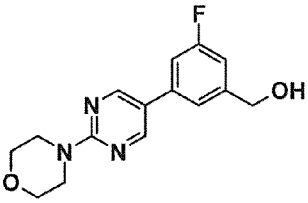
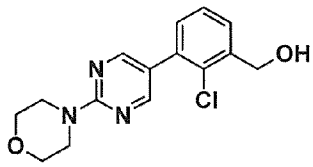
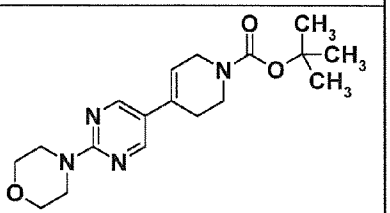
[0221]

[表3]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
1	R12		2	R12	
3	R12		4	R12	
5	R12		6	R12	
7	R12		8	R12	
9	R12		10	R12	
11	R12		12	R12	
13	R12		14	R12	

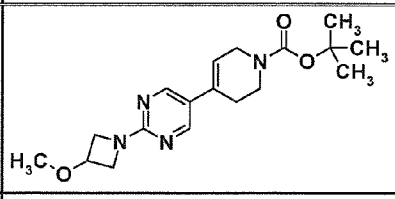
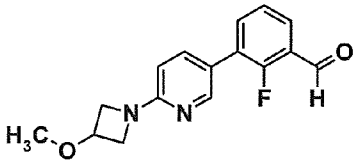
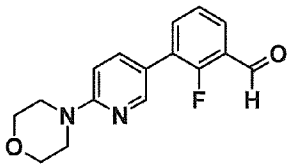
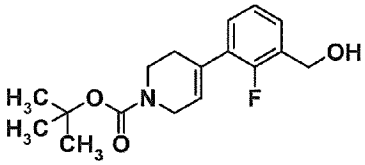
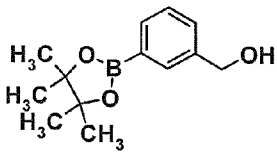
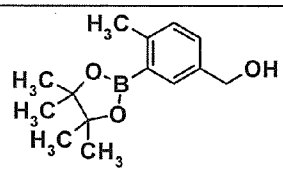
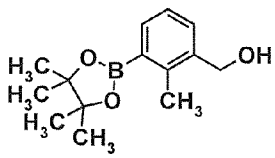
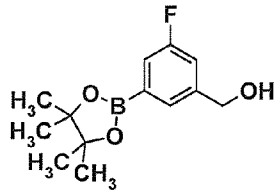
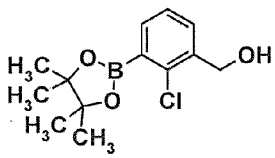
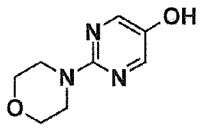
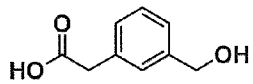
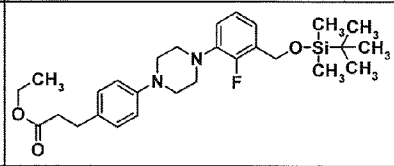
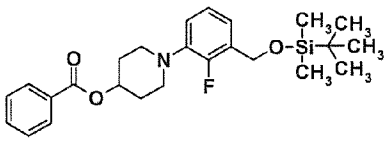
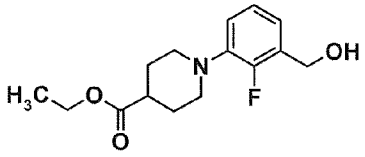
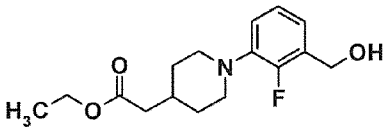
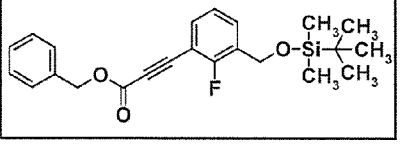
[0222]

[表4]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
15	R12		16	R12	
17	R12		18	R12	
19	R12		20	R12	
21	R12		22	R12	
23	R12		24	R12	
25	R12		26	R12	
27	R12		28	R12	

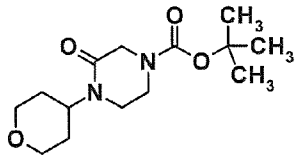
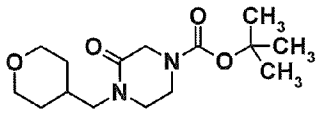
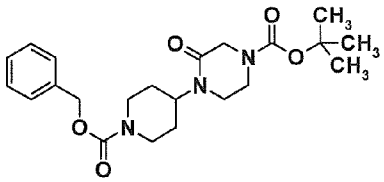
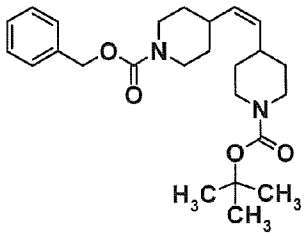
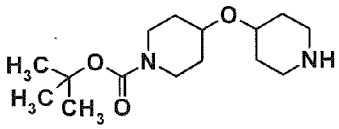
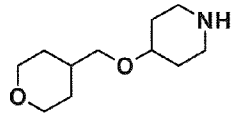
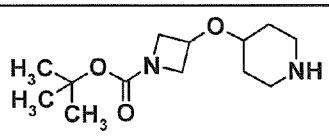
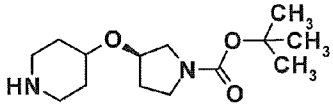
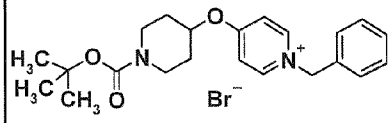
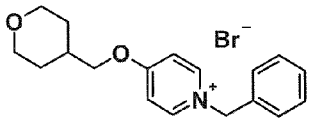
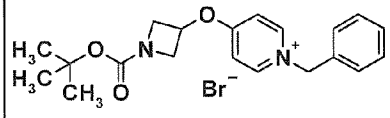
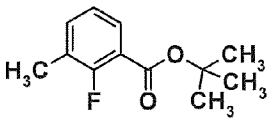
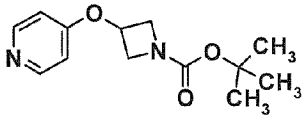
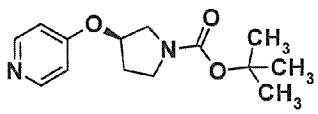
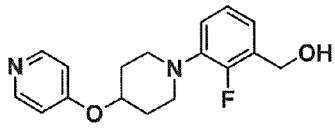
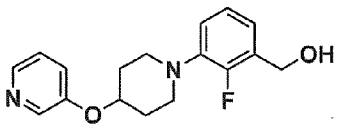
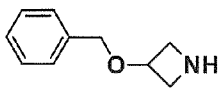
[0223]

[表5]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
29	R12		30	R12	
31	R12		32	R32	
33	R33		34	R33	
35	R33		36	R33	
37	R33		38	R38	
39	R39		40	R41	
41	R41		42	R42	
43	R42		44	R44	

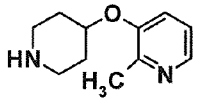
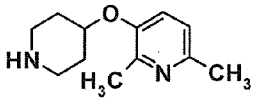
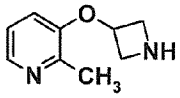
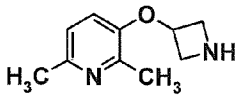
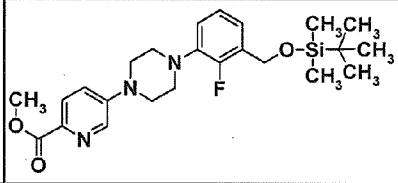
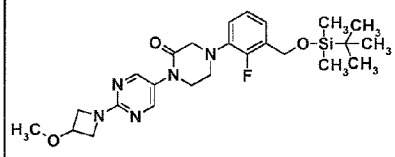
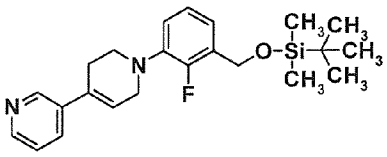
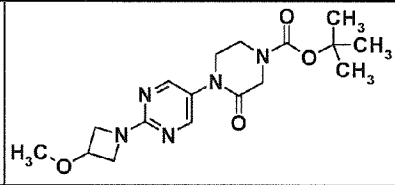
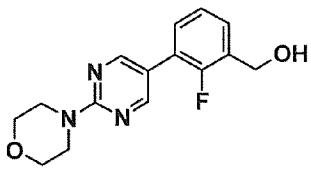
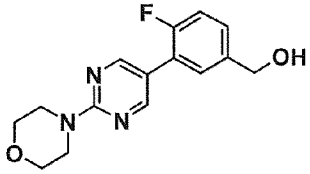
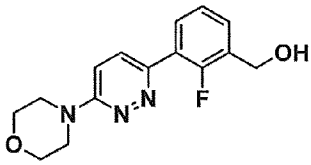
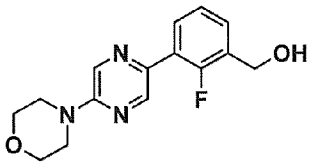
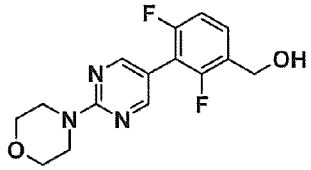
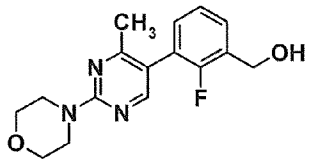
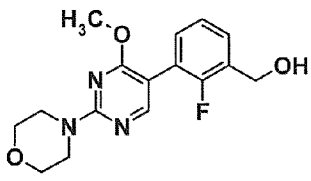
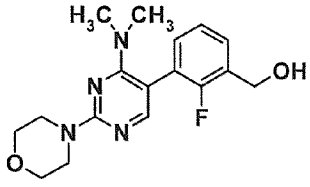
[0224]

[表6]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
45	R45		46	R45	
47	R45		48	R48	
49	R50		50	R50	
51	R50		52	R50	
53	R54		54	R54	
55	R54		56	R54	
57	R57		58	R58	
59	R58		60	R60	
61	R60		62	R62	

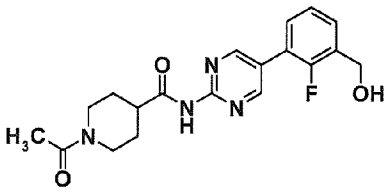
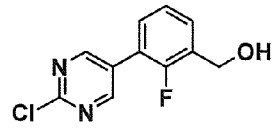
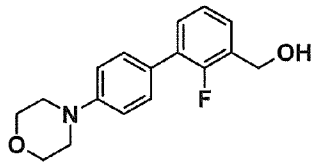
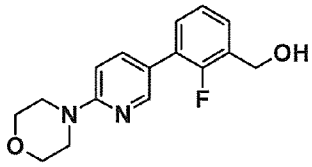
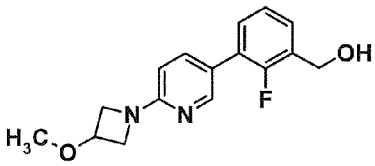
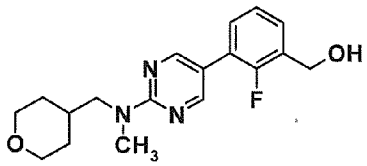
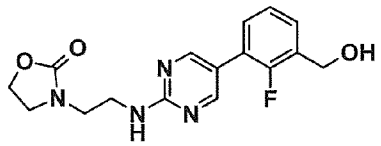
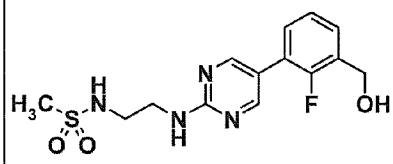
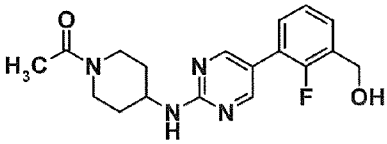
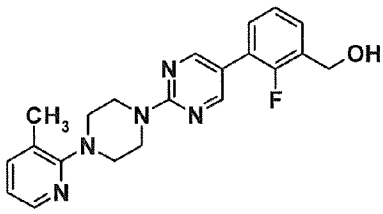
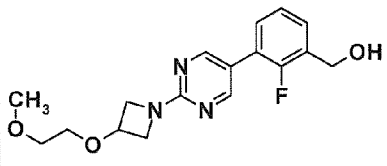
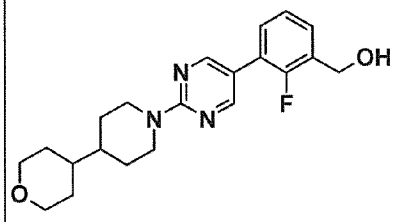
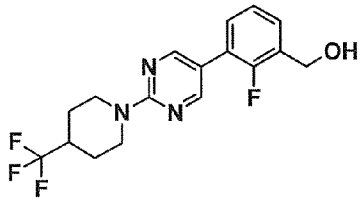
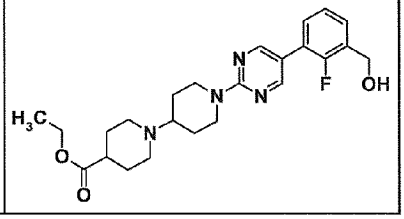
[0225]

[表7]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
63	R63		64	R63	
65	R63		66	R63	
67	R67		68	R67	
69	R69		70	R70	
71	R81		72	R81	
73	R81		74	R81	
75	R81		76	R81	
77	R81		78	R81	

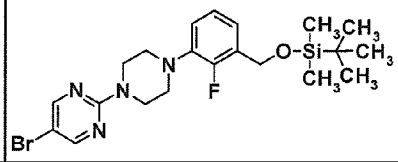
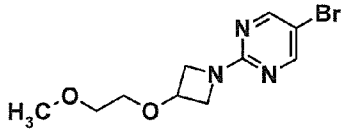
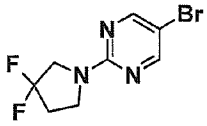
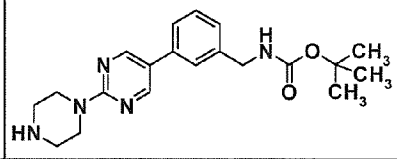
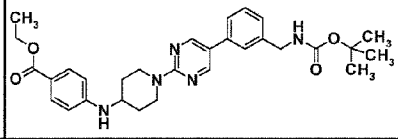
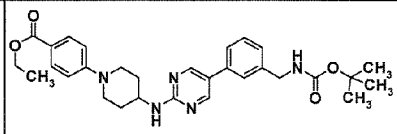
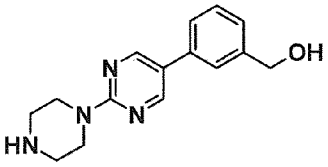
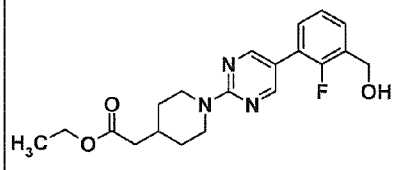
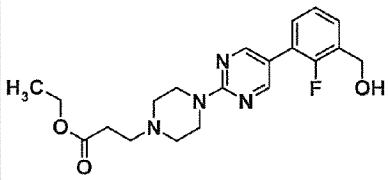
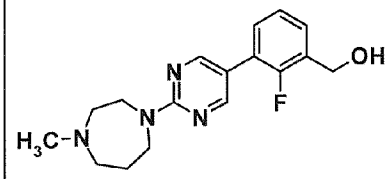
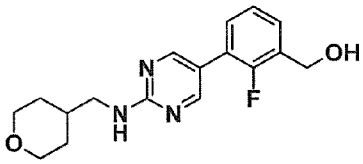
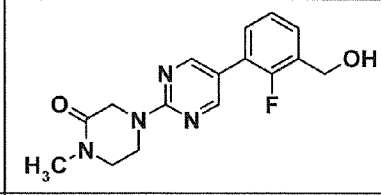
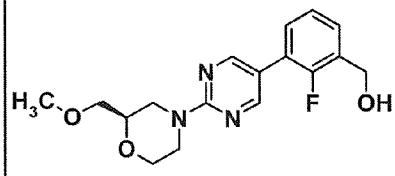
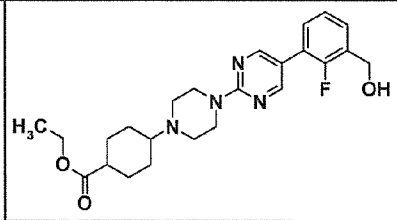
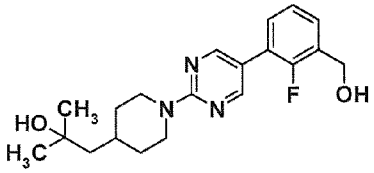
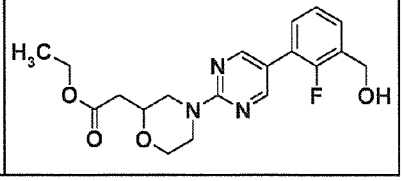
[0226]

[表8]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
79	R81		80	R81	
81	R81		82	R81	
83	R81		84	R135	
85	R135		86	R135	
87	R135		88	R135	
89	R135		90	R135	
91	R135		92	R135	

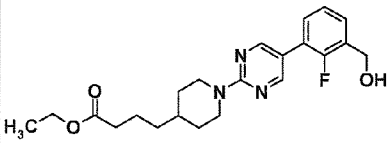
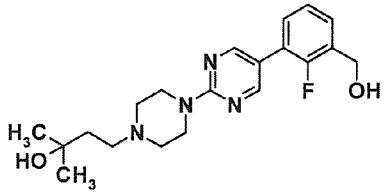
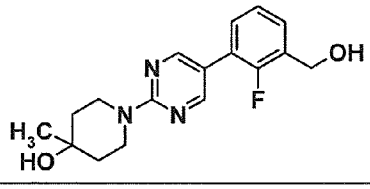
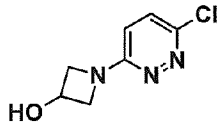
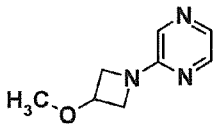
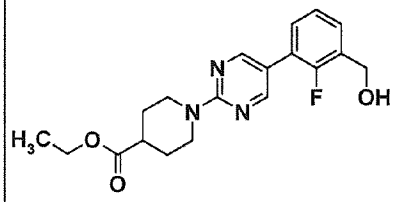
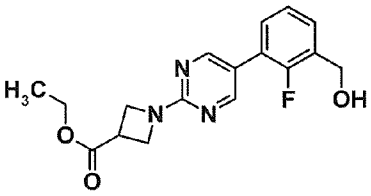
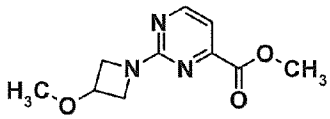
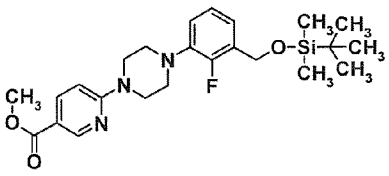
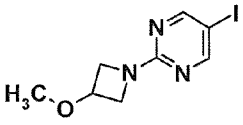
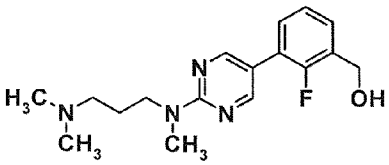
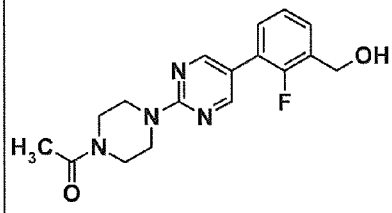
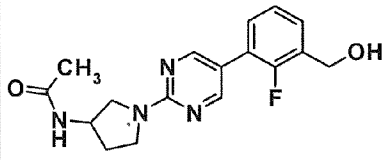
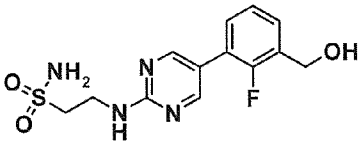
[0227]

[表9]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
93	R135		94	R135	
95	R135		96	R135	
97	R135		98	R135	
99	R135		100	R135	
101	R135		102	R135	
103	R135		104	R135	
105	R135		106	R135	
107	R135		108	R135	

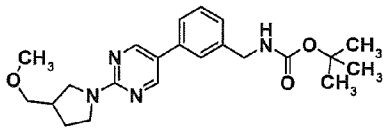
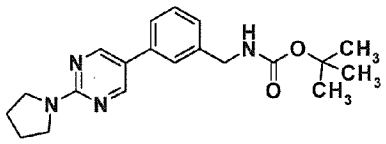
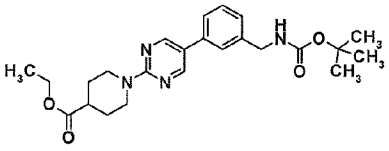
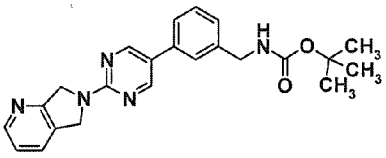
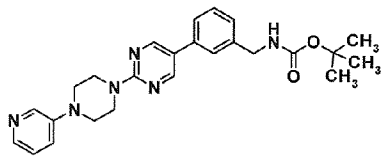
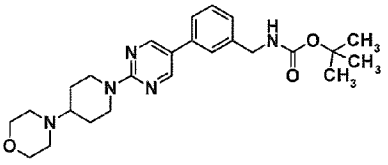
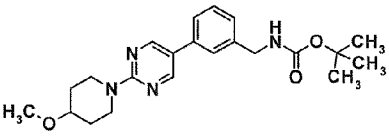
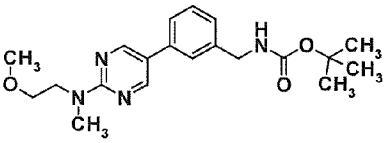
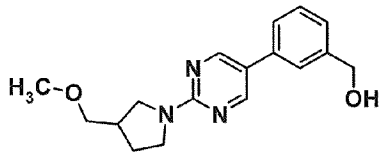
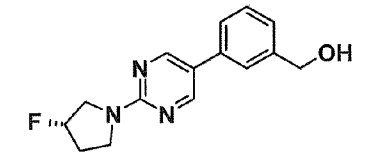
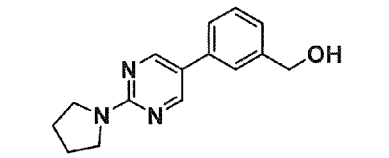
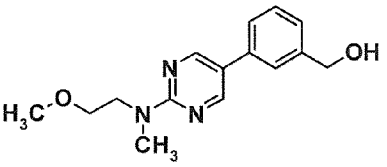
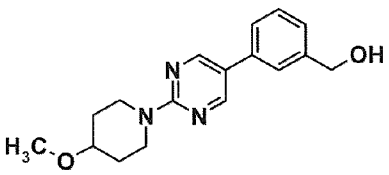
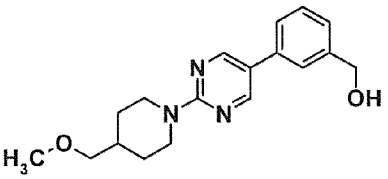
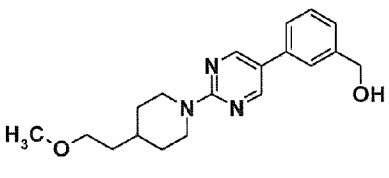
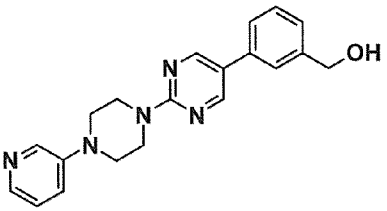
[0228]

[表10]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
109	R135		110	R135	
111	R135		112	R135	
113	R135		114	R135	
115	R135		116	R135	
117	R135		118	R135	
119	R135		120	R135	
121	R135		122	R135	

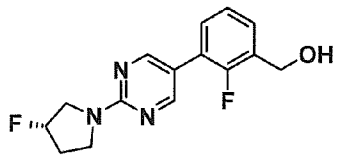
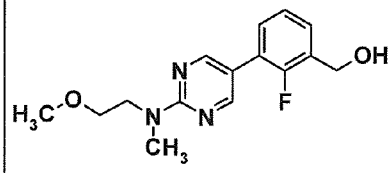
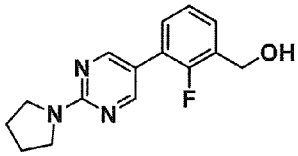
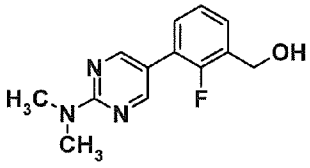
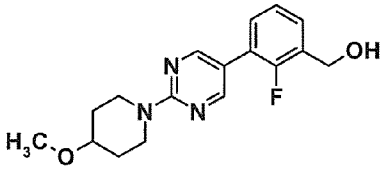
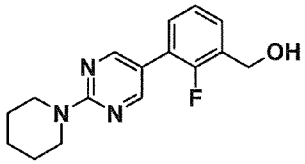
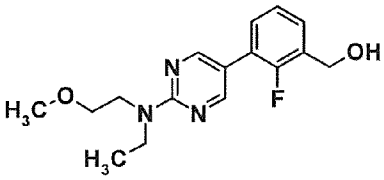
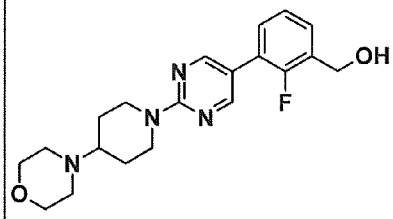
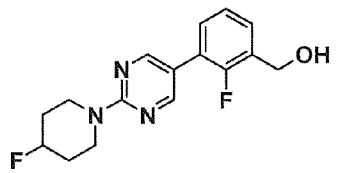
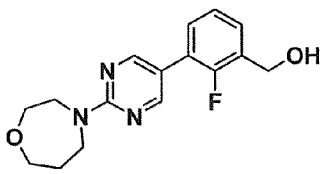
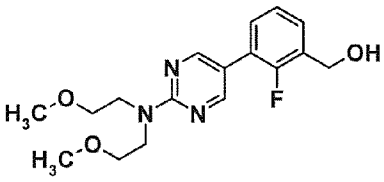
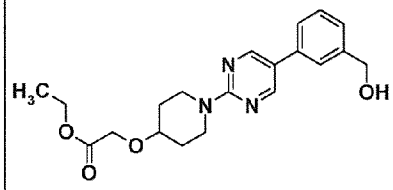
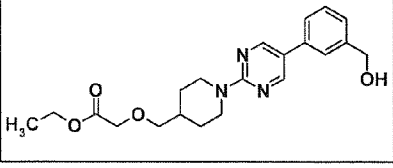
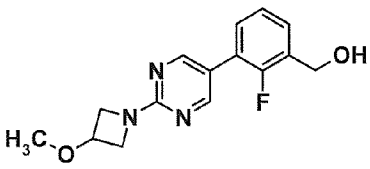
[0229]

[表11]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
123	R135		124	R135	
125	R135		126	R135	
127	R135		128	R135	
129	R135		130	R135	
131	R135		132	R135	
133	R135		134	R135	
135	R135		136	R135	
137	R135		138	R135	

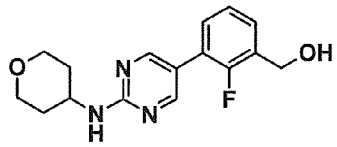
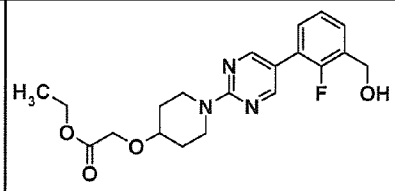
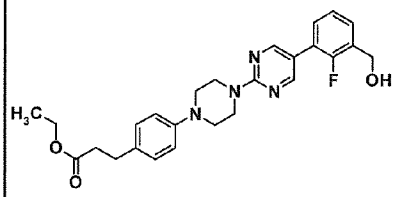
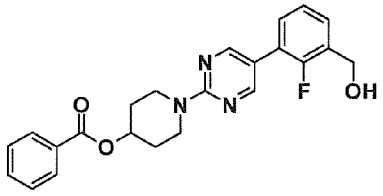
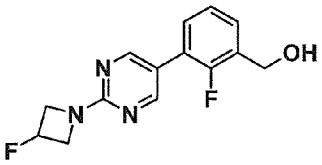
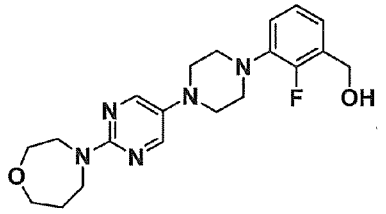
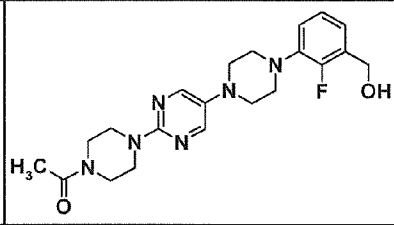
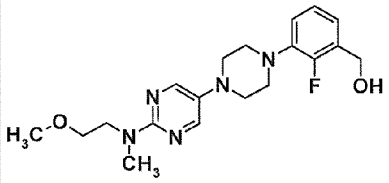
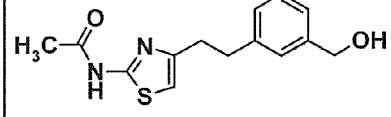
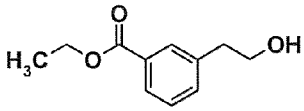
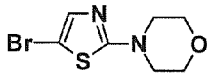
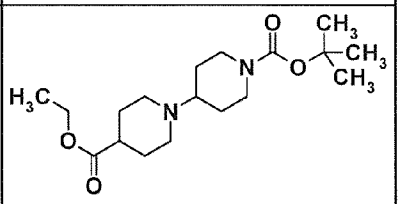
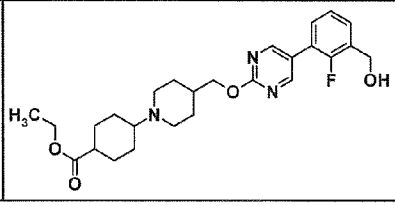
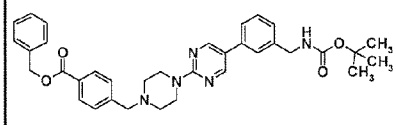
[0230]

[表12]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
139	R135		140	R135	
141	R135		142	R135	
143	R135		144	R135	
145	R135		146	R135	
147	R135		148	R135	
149	R135		150	R135	
151	R135		152	R135	

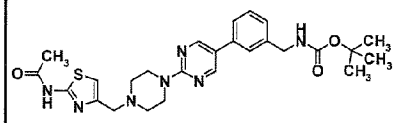
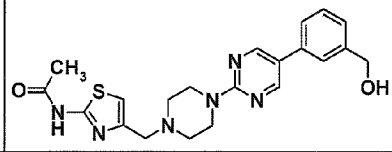
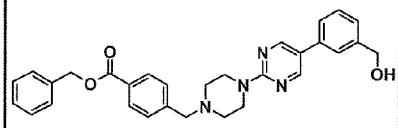
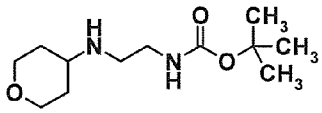
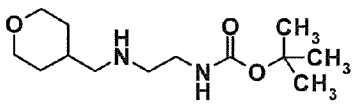
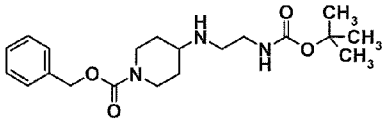
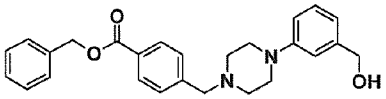
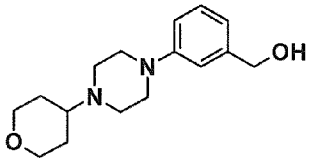
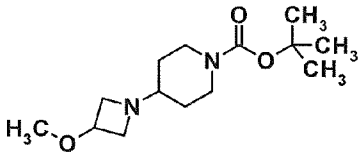
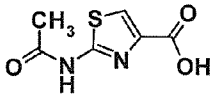
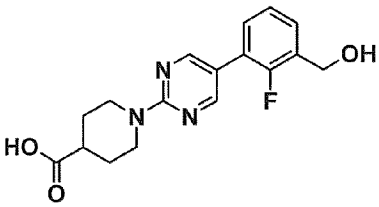
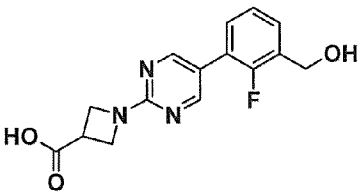
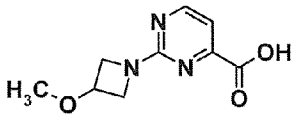
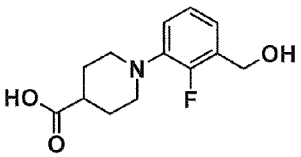
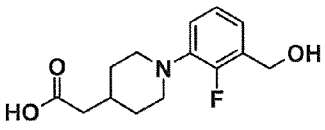
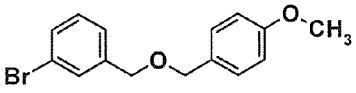
[0231]

[表13]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
153	R135		154	R135	
155	R135		156	R135	
157	R135		158	R159	
159	R159		160	R159	
161	R162		162	R162	
163	R163		164	R174	
165	R174		166	R174	

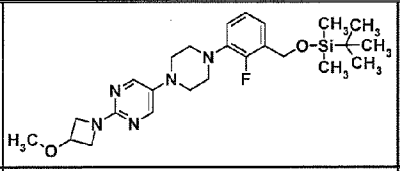
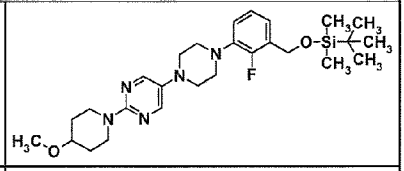
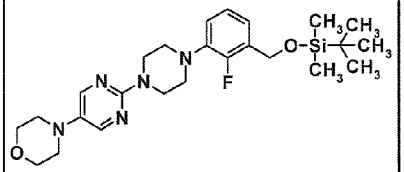
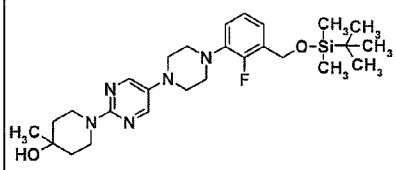
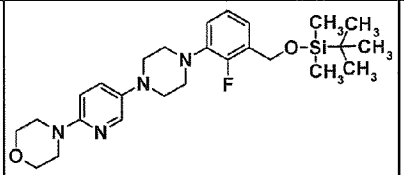
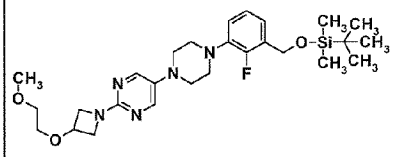
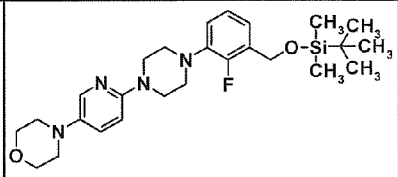
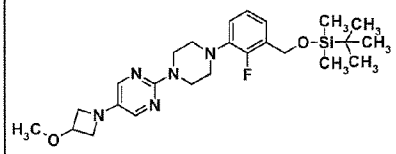
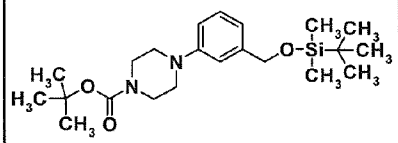
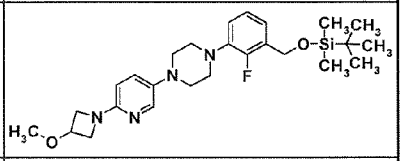
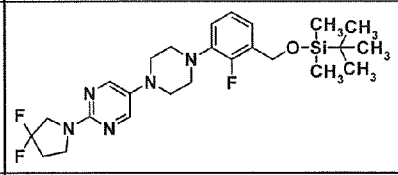
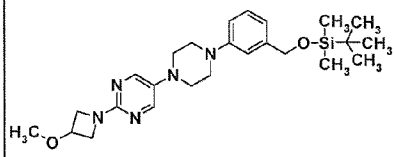
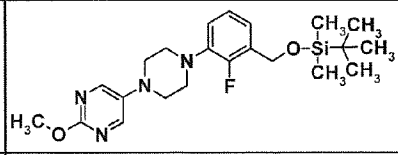
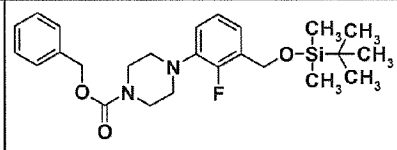
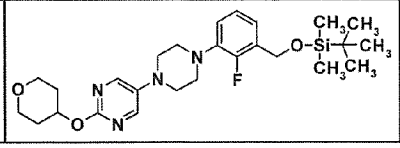
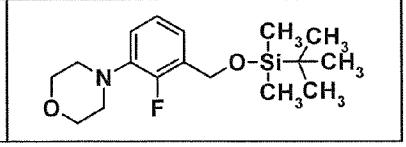
[0232]

[表14]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
167	R174		168	R174	
169	R174		170	R174	
171	R174		172	R174	
173	R174		174	R174	
175	R174		176	R177	
177	R177		178	R177	
179	R177		180	R177	
181	R177		182	R182	

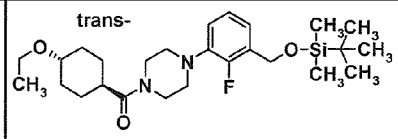
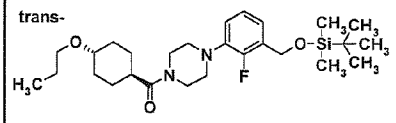
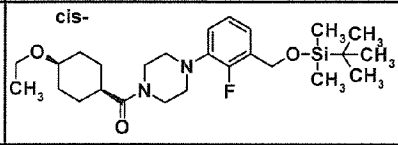
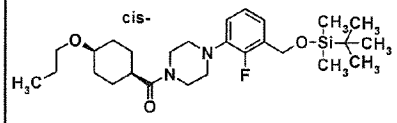
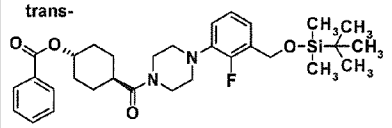
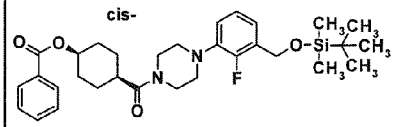
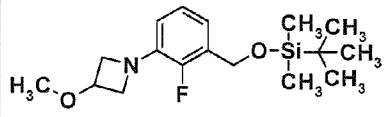
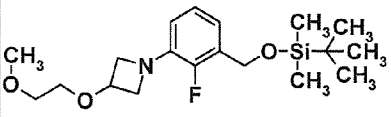
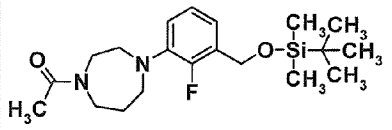
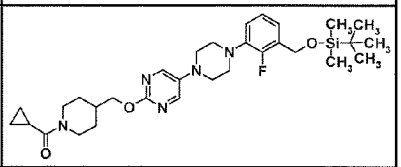
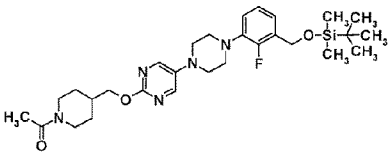
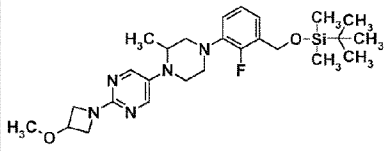
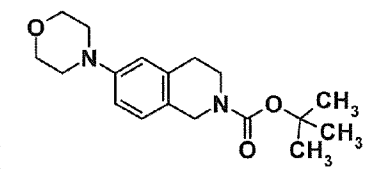
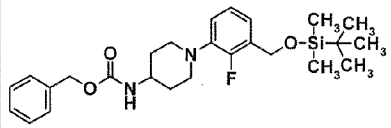
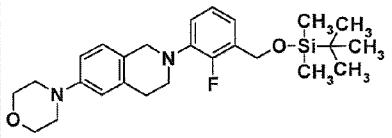
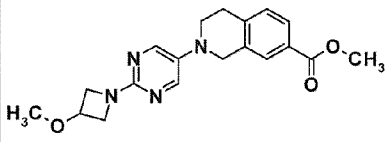
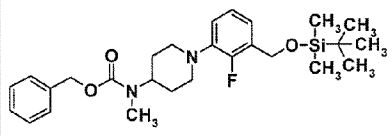
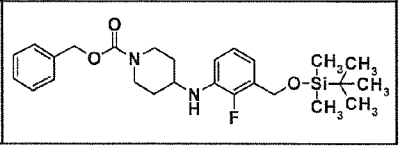
[0233]

[表15]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
183	R228		184	R228	
185	R228		186	R228	
187	R228		188	R228	
189	R228		190	R228	
191	R228		192	R228	
193	R228		194	R228	
195	R228		196	R228	
197	R228		198	R228	

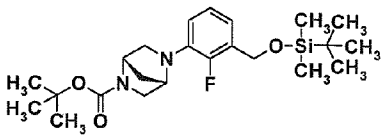
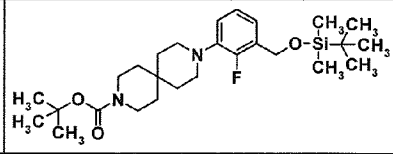
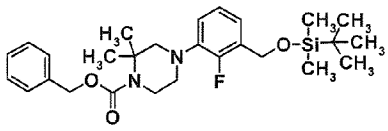
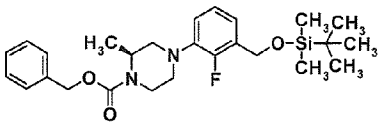
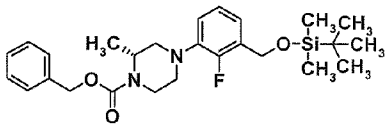
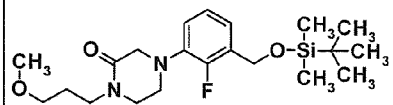
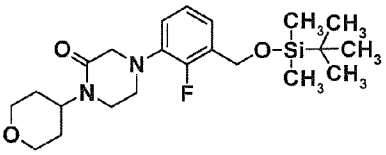
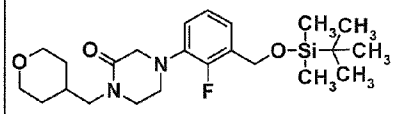
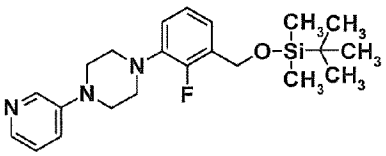
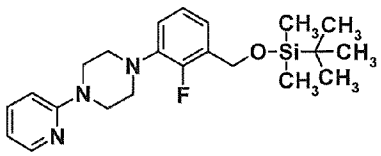
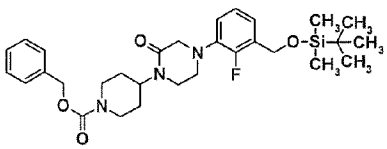
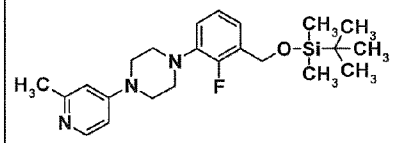
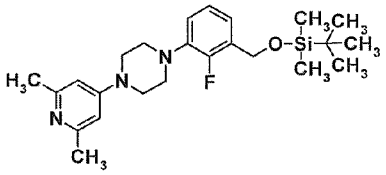
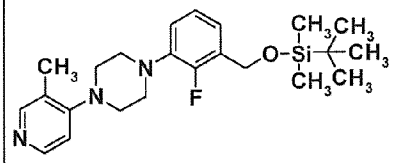
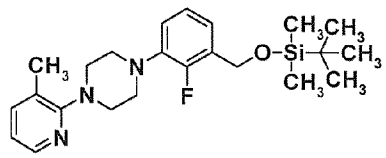
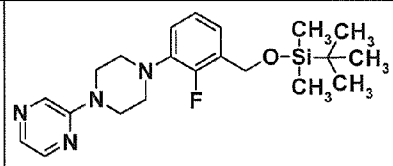
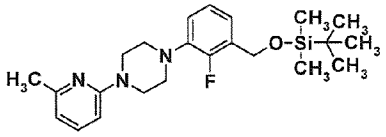
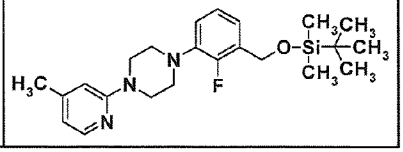
[0234]

[表16]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
199	R228		200	R228	
201	R228		202	R228	
203	R228		204	R228	
205	R228		206	R228	
207	R228		208	R228	
209	R228		210	R228	
211	R228		212	R228	
213	R228		214	R228	
215	R228		216	R228	

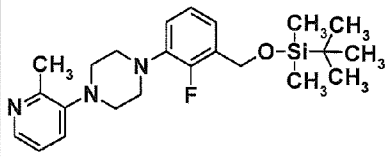
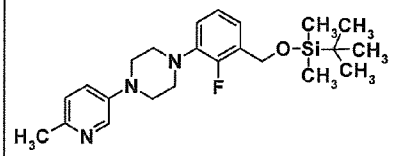
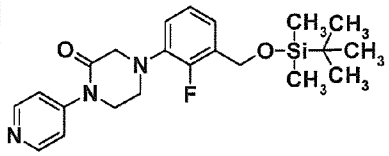
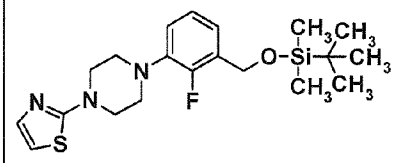
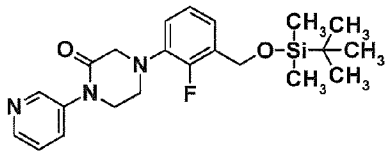
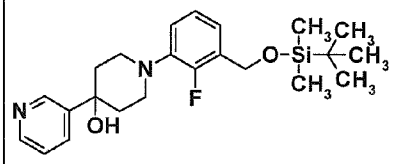
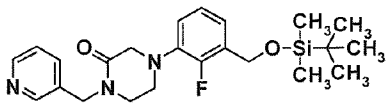
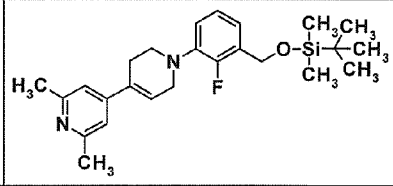
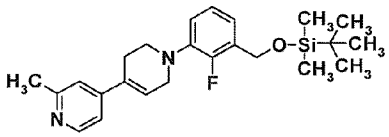
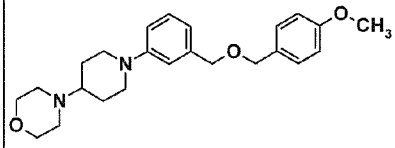
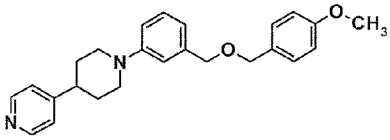
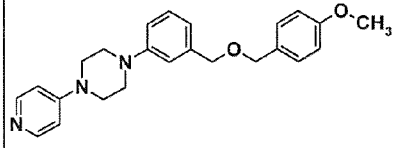
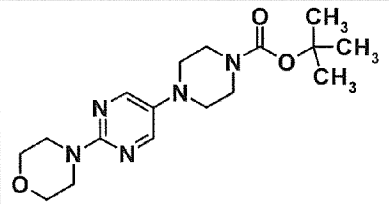
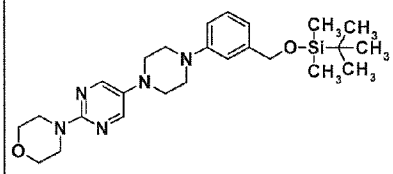
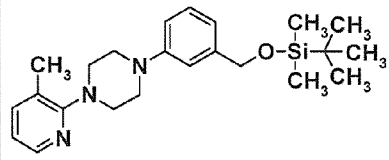
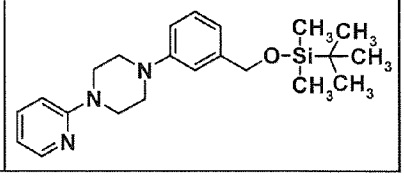
[0235]

[表17]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
217	R228		218	R228	
219	R228		220	R228	
221	R228		222	R228	
223	R228		224	R228	
225	R228		226	R228	
227	R228		228	R228	
229	R228		230	R228	
231	R228		232	R228	
233	R228		234	R228	

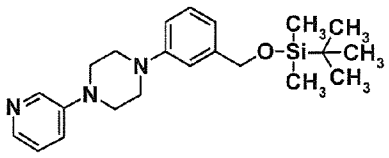
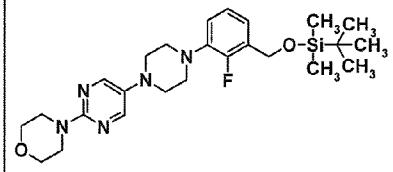
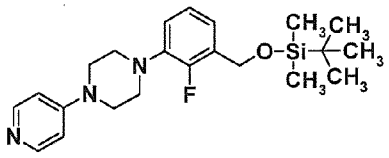
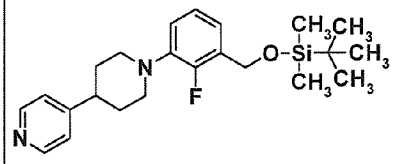
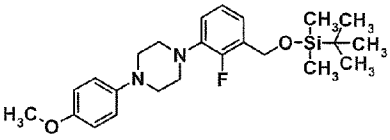
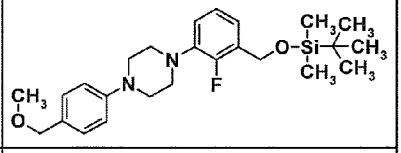
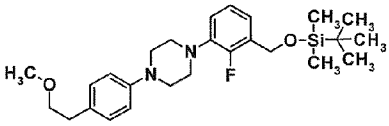
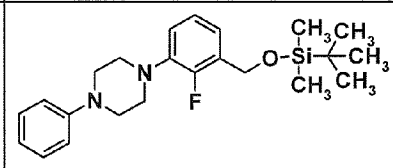
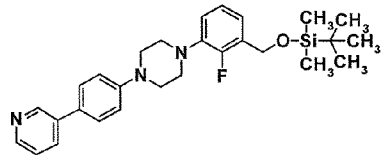
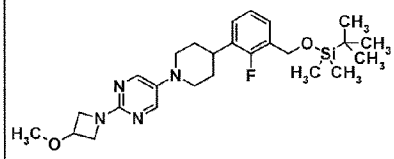
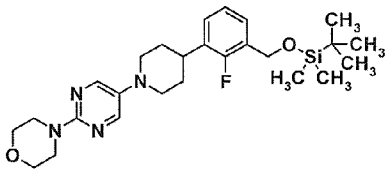
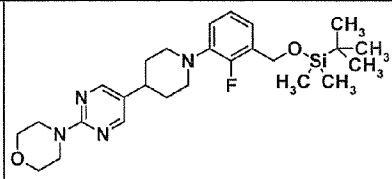
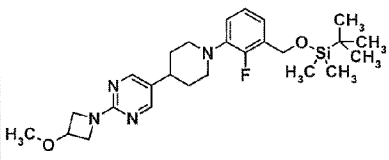
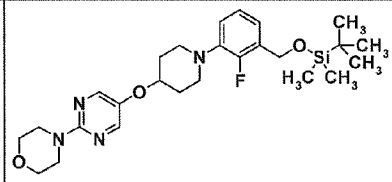
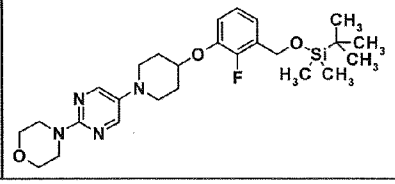
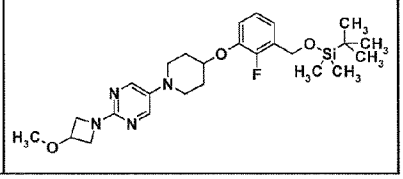
[0236]

[表18]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
235	R228		236	R228	
237	R228		238	R228	
239	R228		240	R228	
241	R228		242	R228	
243	R228		244	R228	
245	R228		246	R228	
247	R228		248	R228	
249	R228		250	R228	

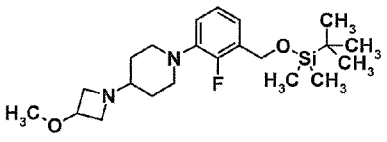
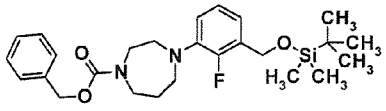
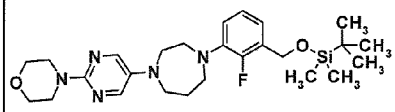
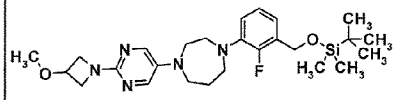
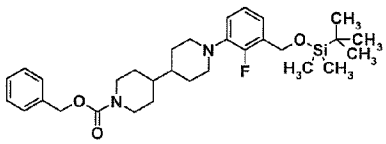
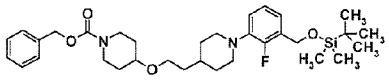
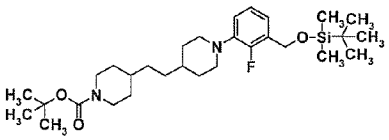
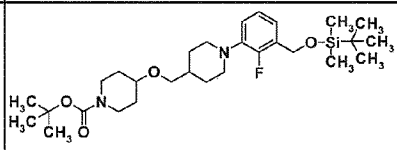
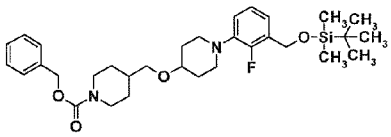
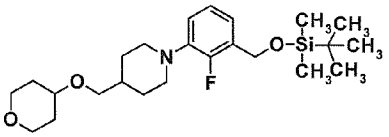
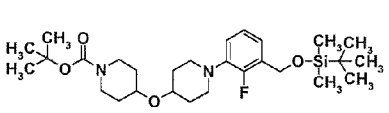
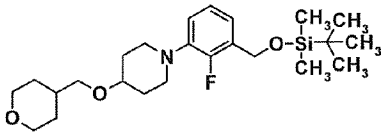
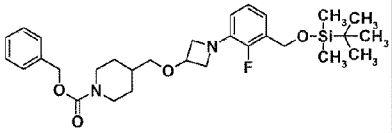
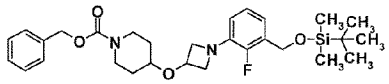
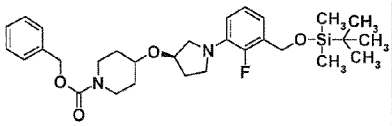
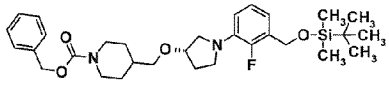
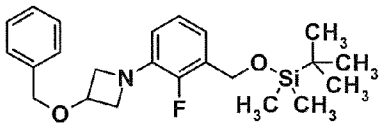
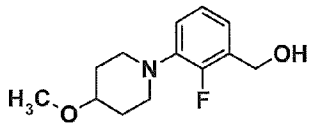
[0237]

[表19]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
251	R228		252	R228	
253	R228		254	R228	
255	R228		256	R228	
257	R228		258	R228	
259	R228		260	R228	
261	R228		262	R228	
263	R228		264	R228	
265	R228		266	R228	

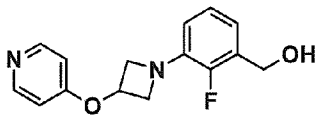
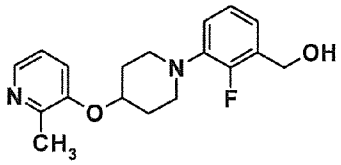
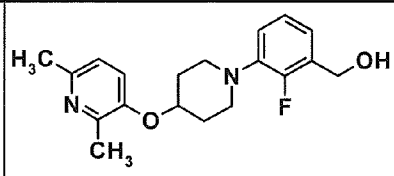
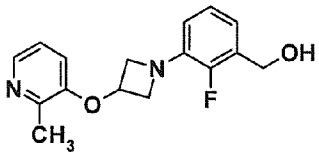
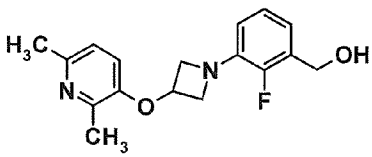
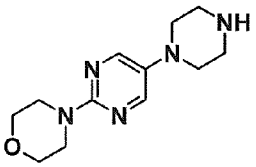
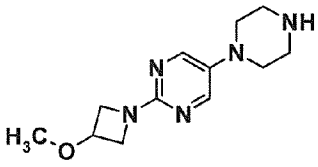
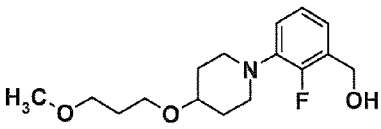
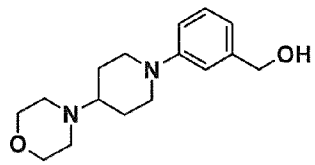
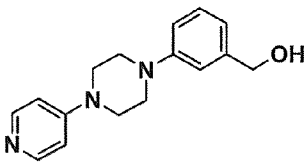
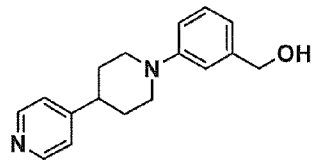
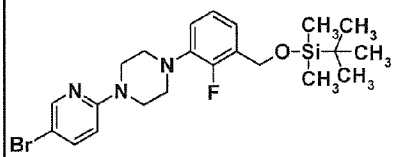
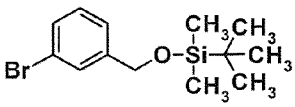
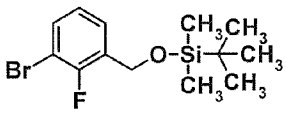
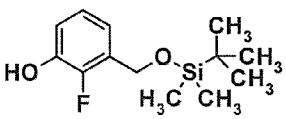
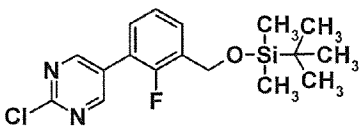
[0238]

[表20]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
267	R228		268	R228	
269	R228		270	R228	
271	R228		272	R228	
273	R228		274	R228	
275	R228		276	R228	
277	R228		278	R228	
279	R228		280	R228	
281	R228		282	R228	
283	R228		284	R285	

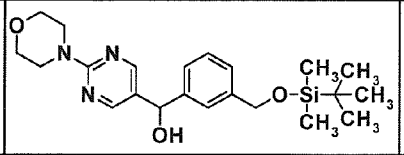
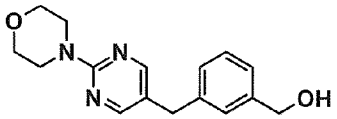
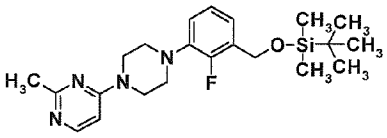
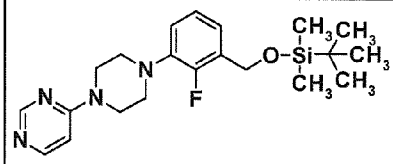
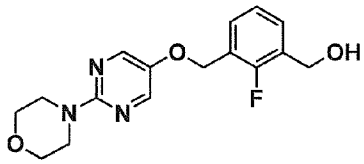
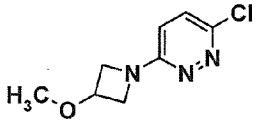
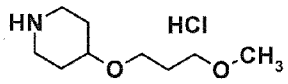
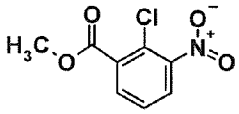
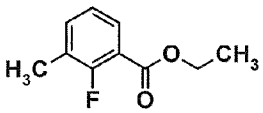
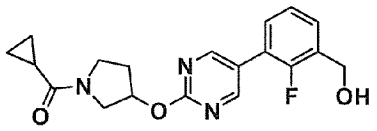
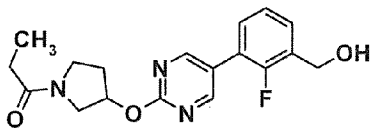
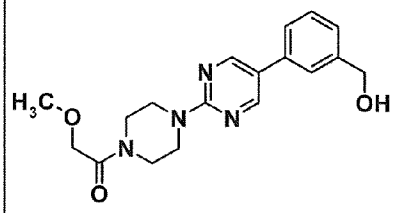
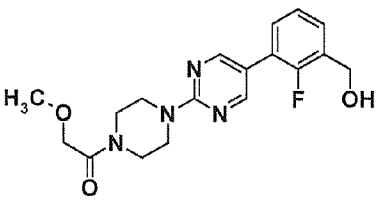
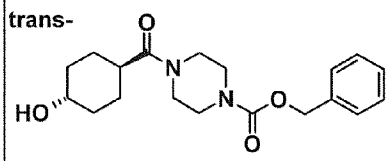
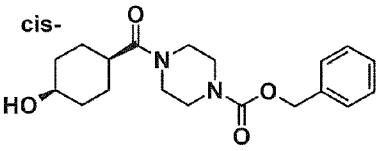
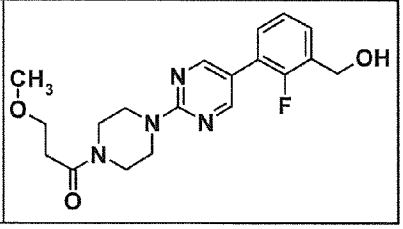
[0239]

[表21]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
285	R285		286	R285	
287	R285		288	R285	
289	R285		290	R290	
291	R290		292	R285	
293	R294		294	R294	
295	R294		296	R297	
297	R297		298	R297	
299	R297		300	R297	

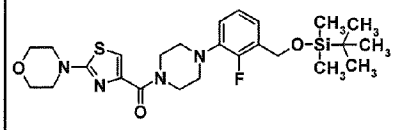
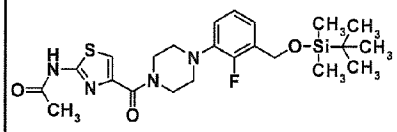
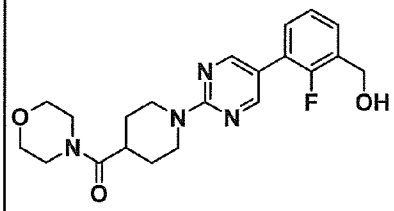
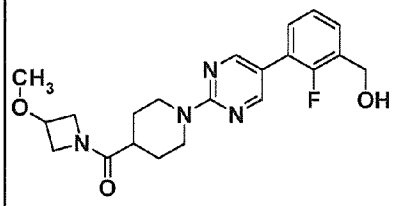
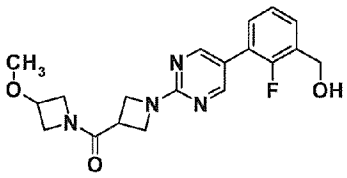
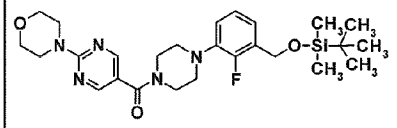
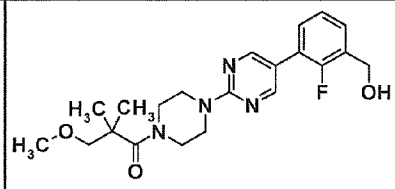
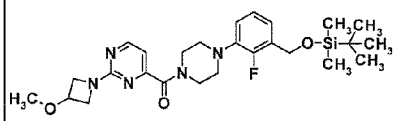
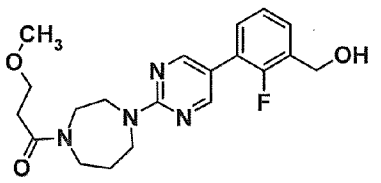
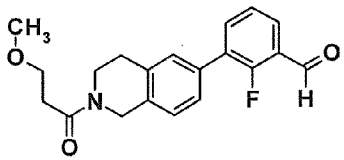
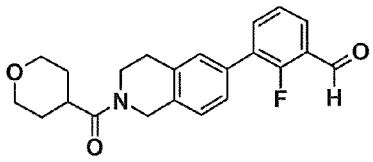
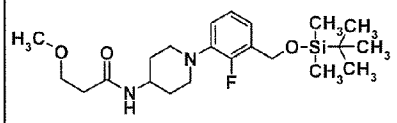
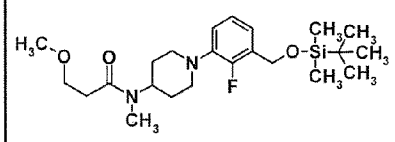
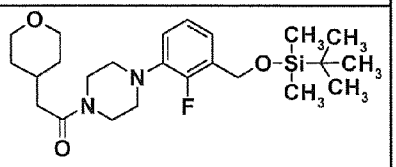
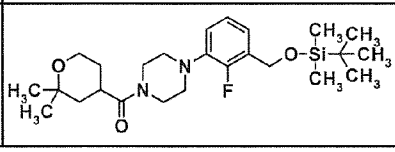
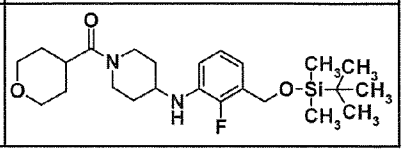
[0240]

[表22]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
301	R301		302	R302	
303	R304		304	R304	
305	R305		306	R306	
307	R307		308	R309	
309	R309		310	R336	
311	R336		312	R336	
313	R336		314	R336	
315	R336		316	R336	

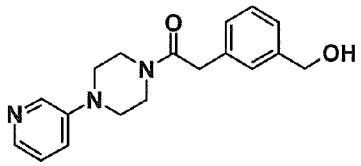
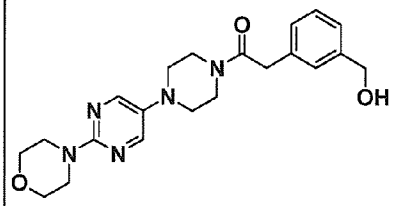
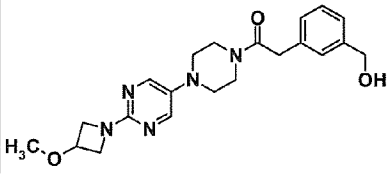
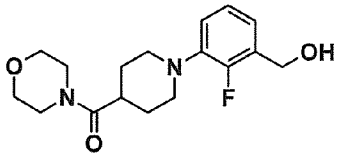
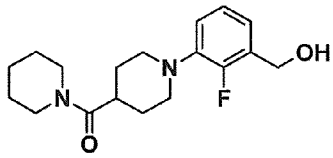
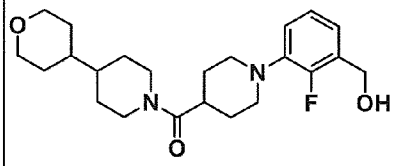
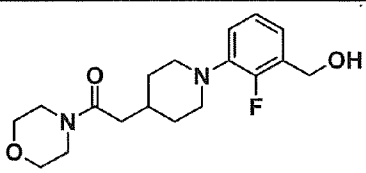
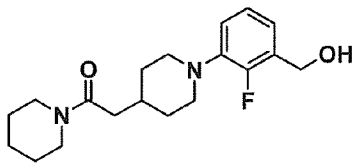
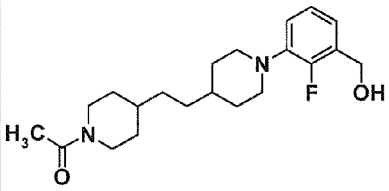
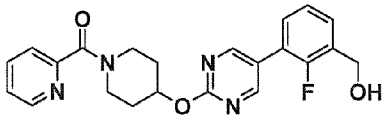
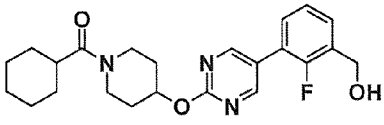
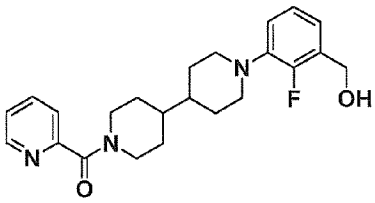
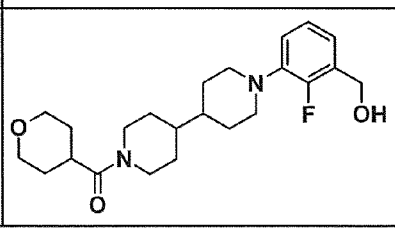
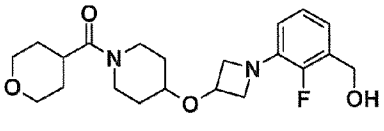
[0241]

[表23]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
317	R336		318	R336	
319	R336		320	R336	
321	R336		322	R336	
323	R336		324	R336	
325	R336		326	R336	
327	R336		328	R336	
329	R336		330	R336	
331	R336		332	R336	

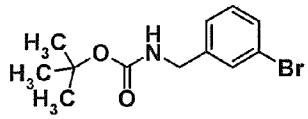
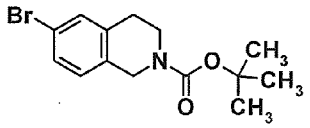
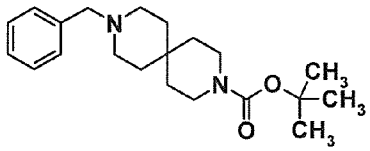
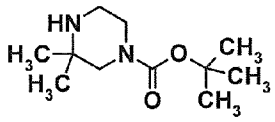
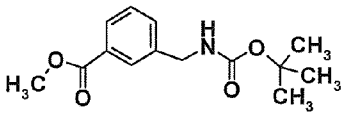
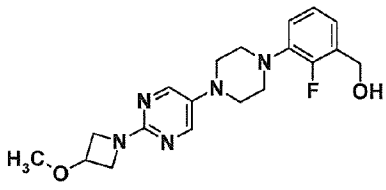
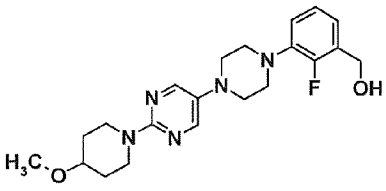
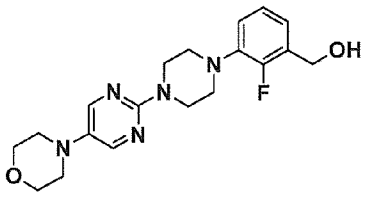
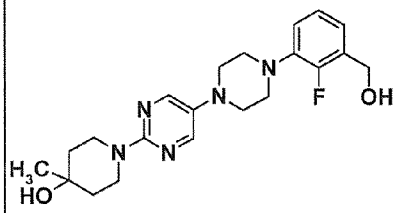
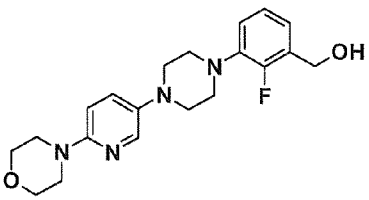
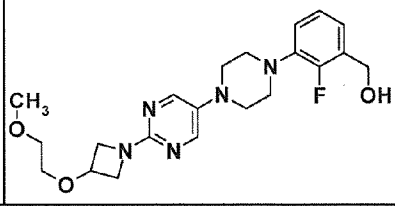
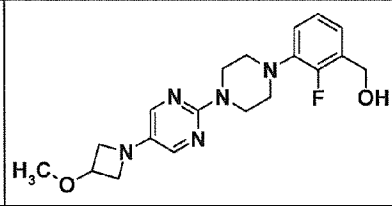
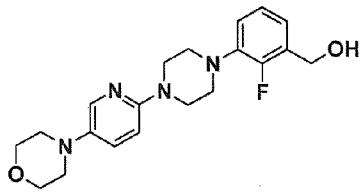
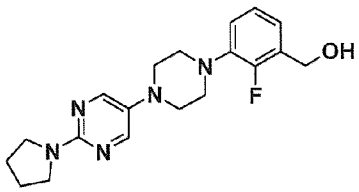
[0242]

[表24]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
333	R336		334	R336	
335	R336		336	R336	
337	R336		338	R336	
339	R336		340	R336	
341	R341		342	R343	
343	R343		344	R343	
345	R343		346	R343	

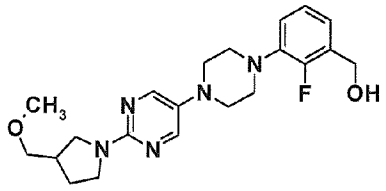
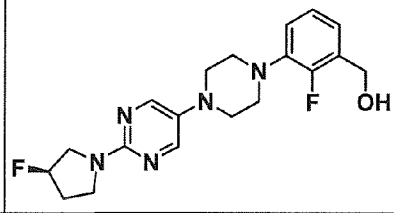
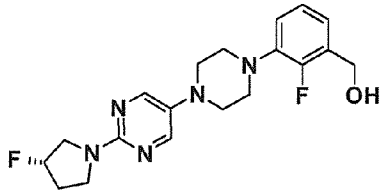
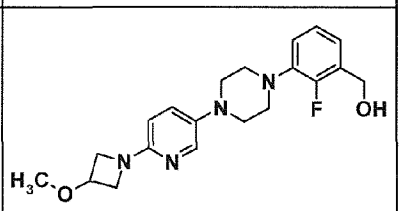
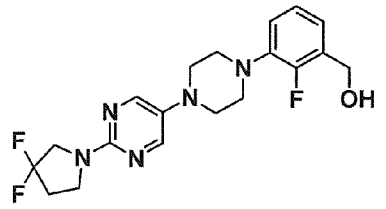
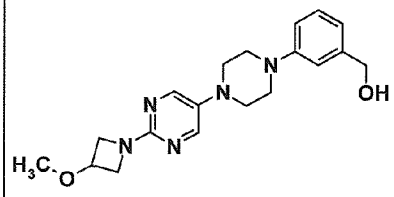
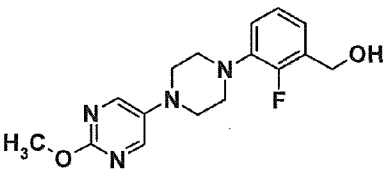
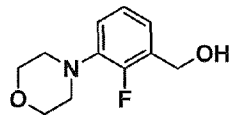
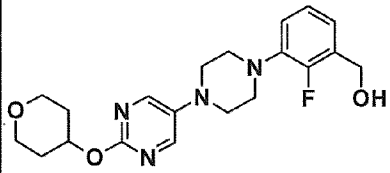
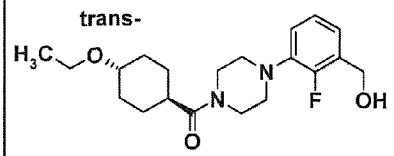
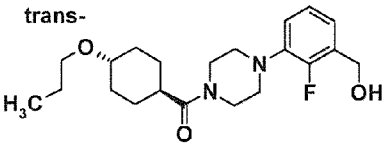
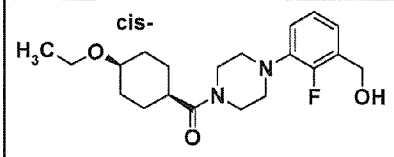
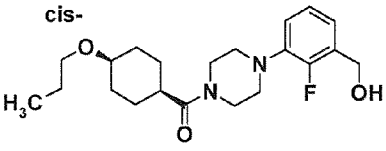
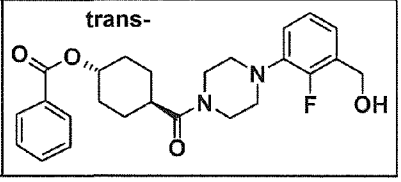
[0243]

[表25]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
347	R347		348	R347	
349	R347		350	R347	
351	R347		352	R376	
353	R376		354	R376	
355	R376		356	R376	
357	R376		358	R376	
359	R376		360	R376	

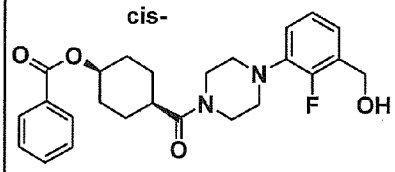
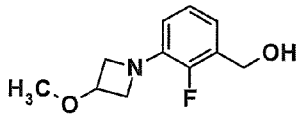
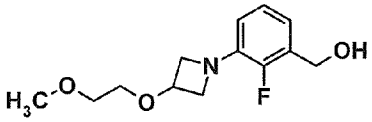
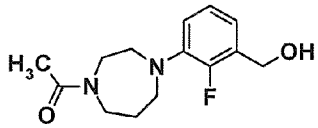
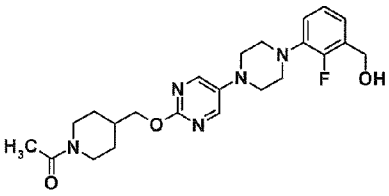
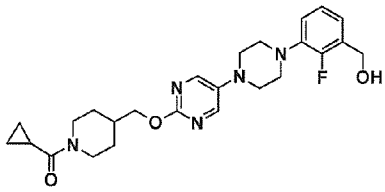
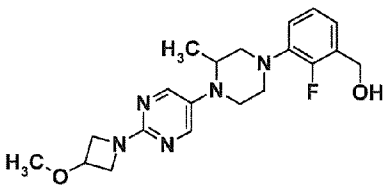
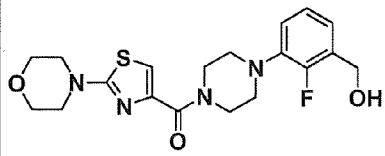
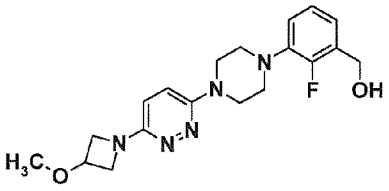
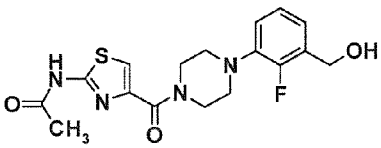
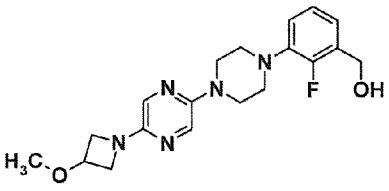
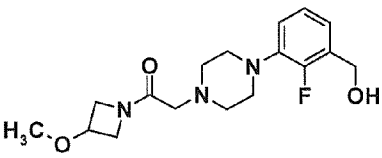
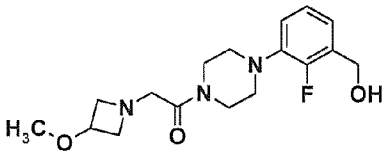
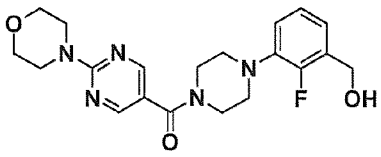
[0244]

[表26]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
361	R376		362	R376	
363	R376		364	R376	
365	R376		366	R376	
367	R376		368	R376	
369	R376		370	R376	
371	R376		372	R376	
373	R376		374	R376	

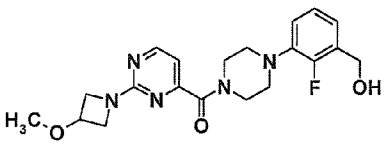
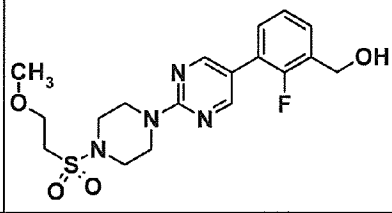
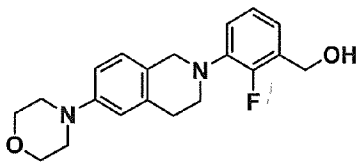
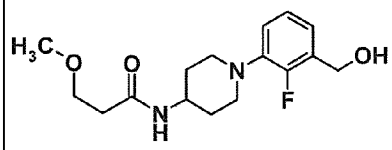
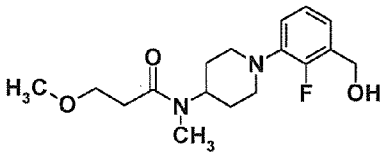
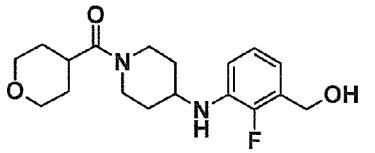
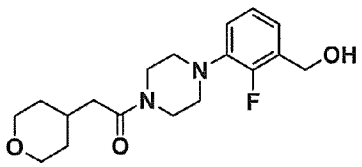
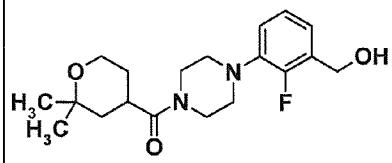
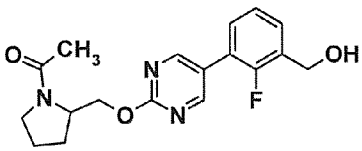
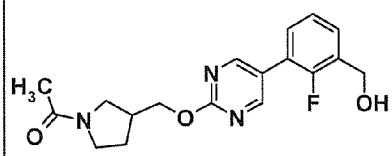
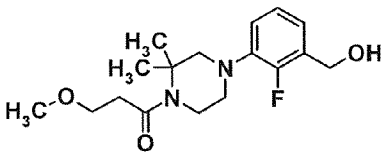
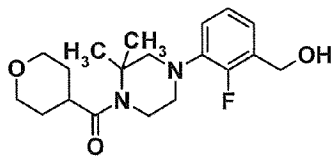
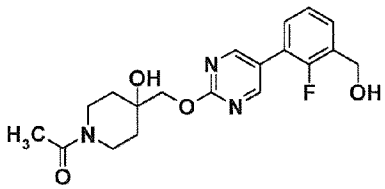
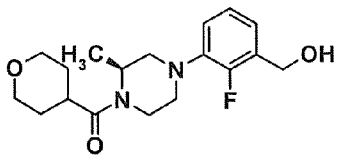
[0245]

[表27]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
375	R376		376	R376	
377	R376		378	R376	
379	R376		380	R376	
381	R376		382	R376	
383	R376		384	R376	
385	R376		386	R376	
387	R376		388	R376	

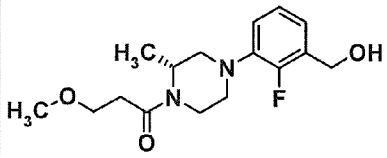
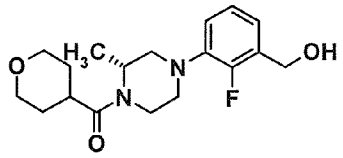
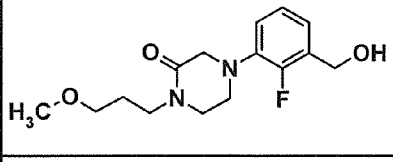
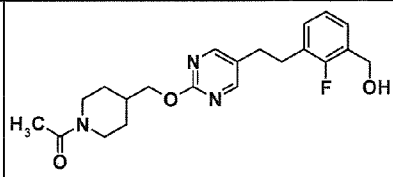
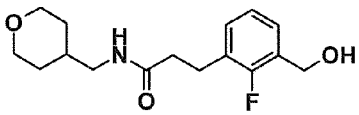
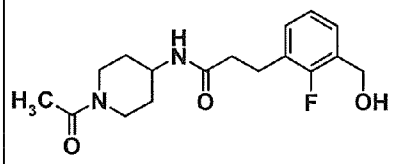
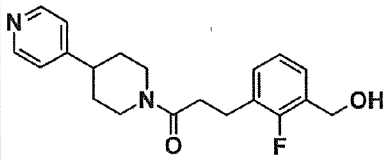
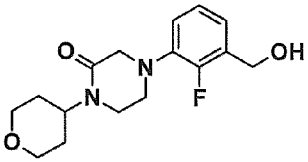
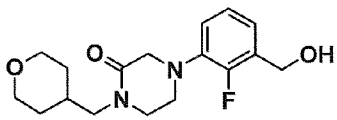
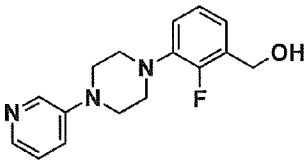
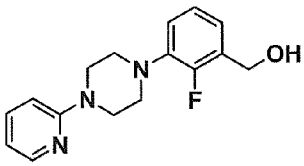
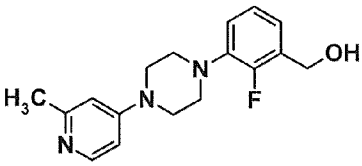
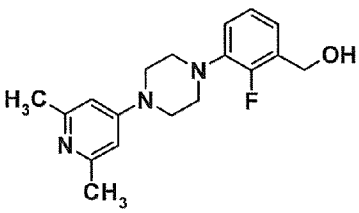
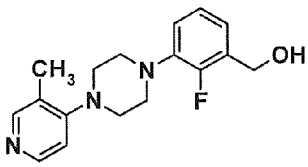
[0246]

[表28]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
389	R376		390	R376	
391	R376		392	R376	
393	R376		394	R376	
395	R376		396	R376	
397	R376		398	R376	
399	R376		400	R376	
401	R376		402	R376	

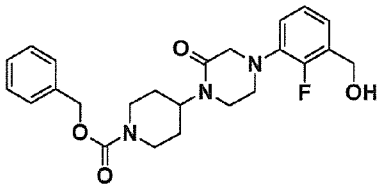
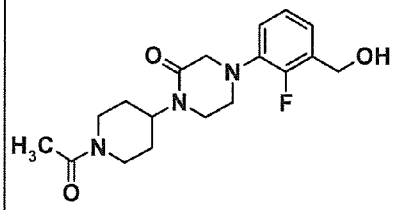
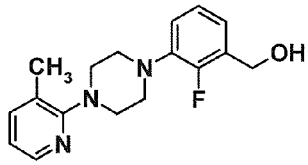
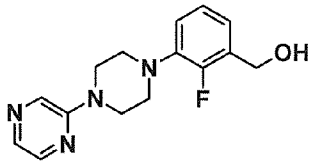
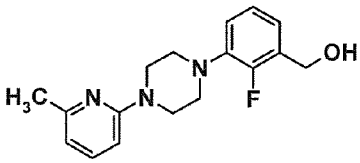
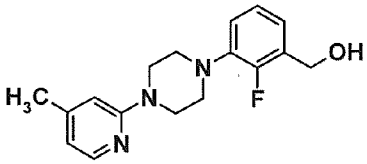
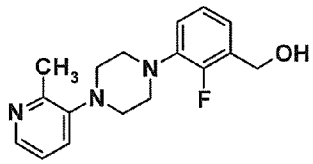
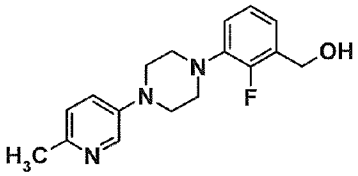
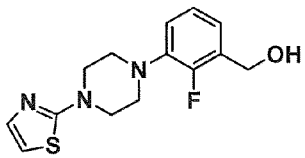
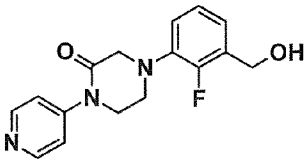
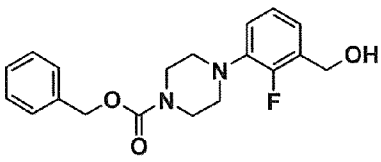
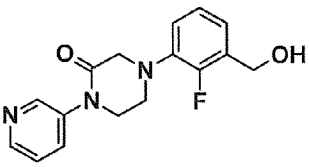
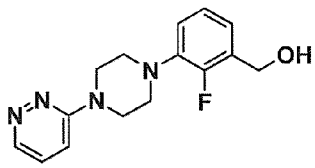
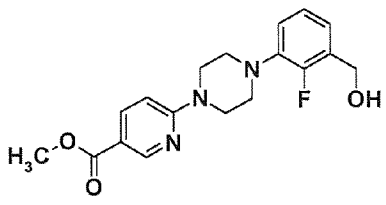
[0247]

[表29]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
403	R376		404	R376	
405	R376		406	R376	
407	R376		408	R376	
409	R376		410	R376	
411	R376		412	R376	
413	R376		414	R376	
415	R376		416	R376	

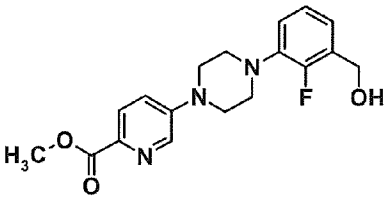
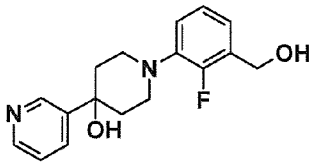
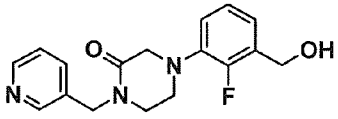
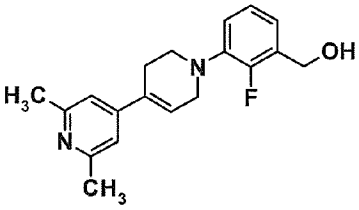
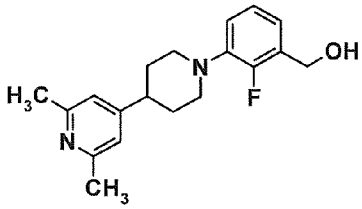
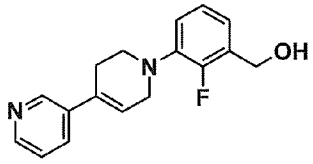
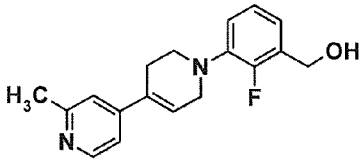
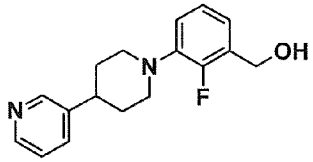
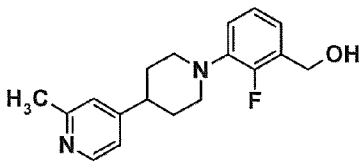
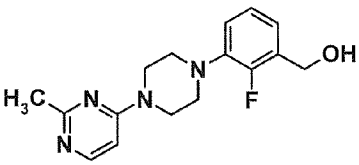
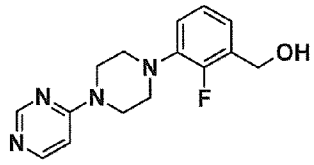
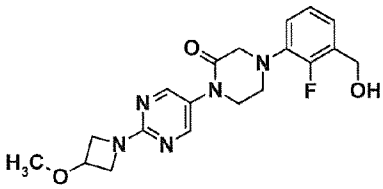
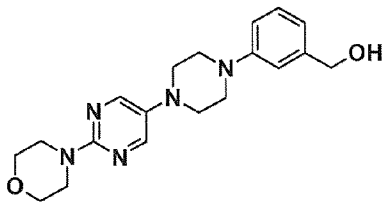
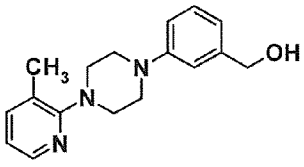
[0248]

[表30]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
417	R376		418	R376	
419	R376		420	R376	
421	R376		422	R376	
423	R376		424	R376	
425	R376		426	R376	
427	R376		428	R376	
429	R376		430	R376	

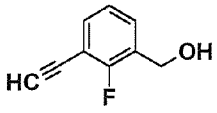
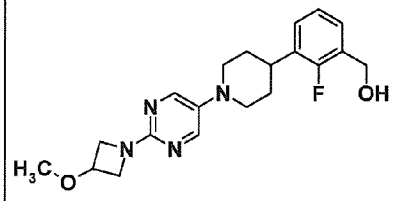
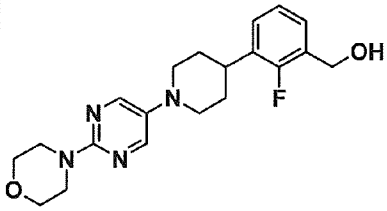
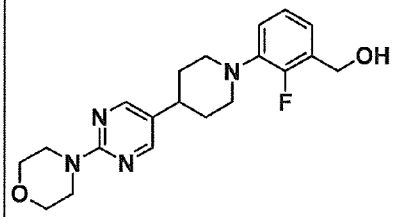
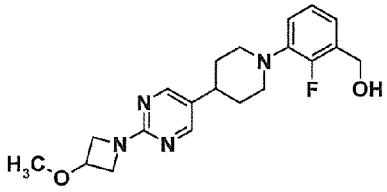
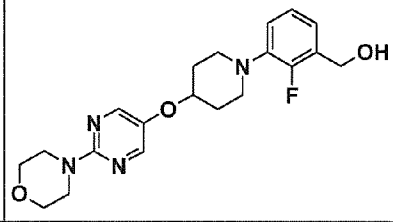
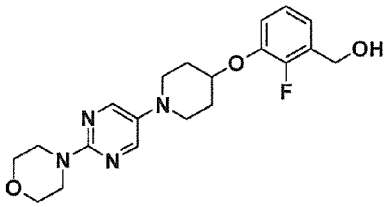
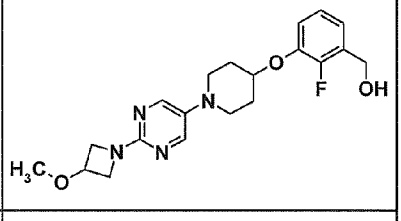
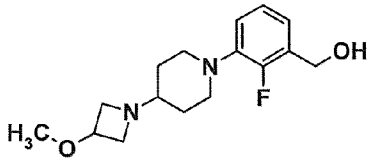
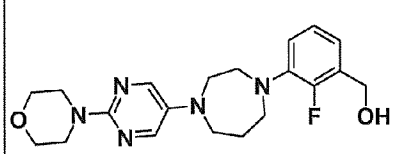
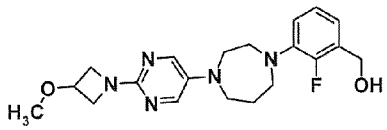
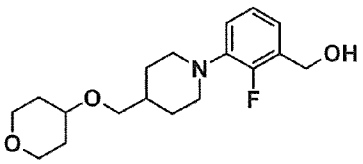
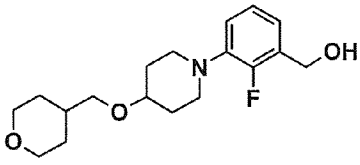
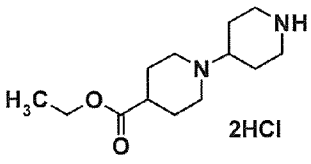
[0249]

[表31]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
431	R376		432	R376	
433	R376		434	R376	
435	R376		436	R376	
437	R376		438	R376	
439	R376		440	R376	
441	R376		442	R376	
443	R376		444	R376	

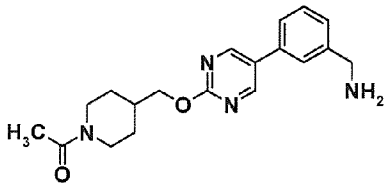
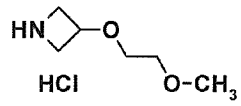
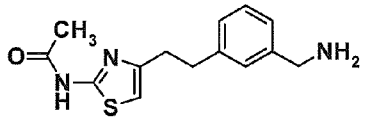
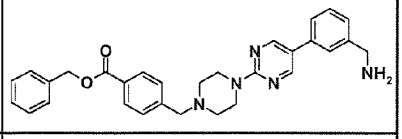
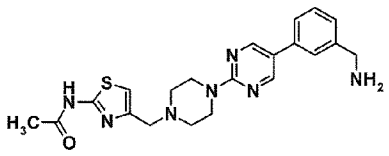
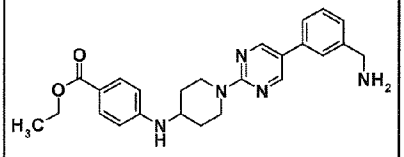
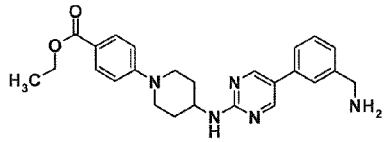
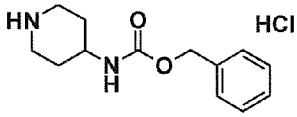
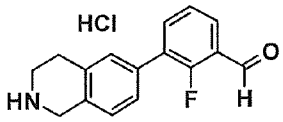
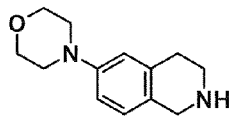
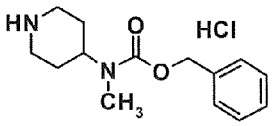
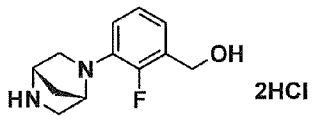
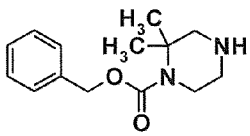
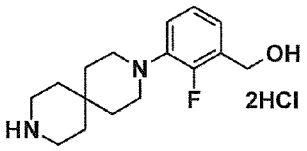
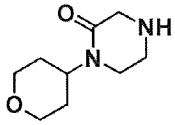
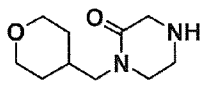
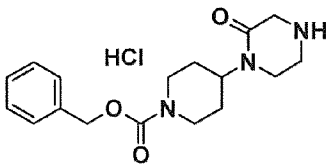
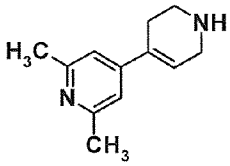
[0250]

[表32]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
445	R376		446	R376	
447	R376		448	R376	
449	R376		450	R376	
451	R376		452	R376	
453	R376		454	R376	
455	R376		456	R376	
457	R376		458	R478	

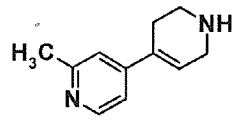
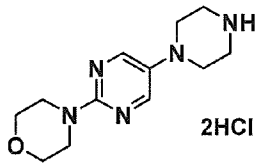
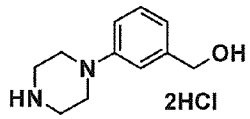
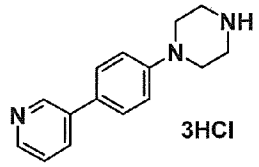
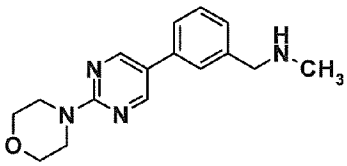
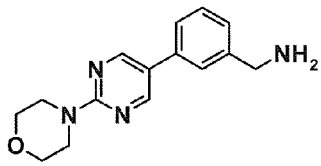
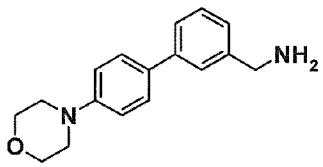
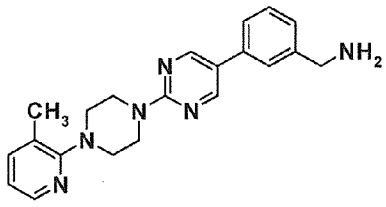
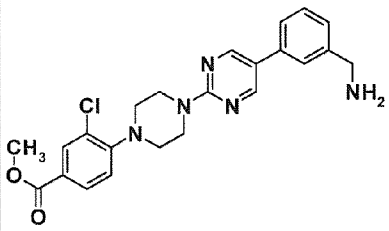
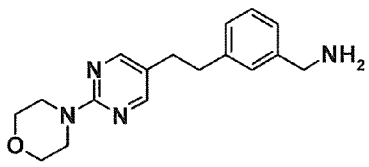
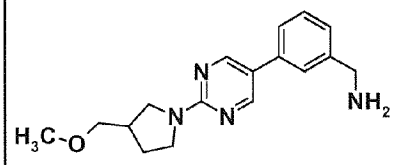
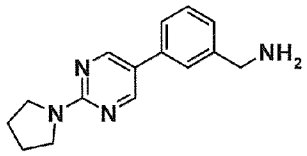
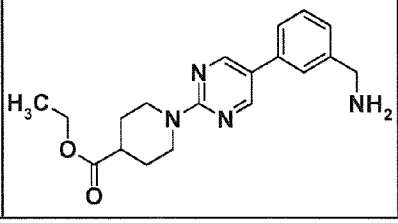
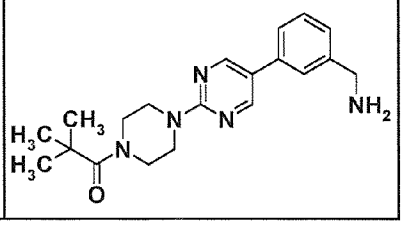
[0251]

[表33]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
459	R478		460	R478	
461	R478		462	R478	
463	R478		464	R478	
465	R478		466	R478	
467	R478		468	R478	
469	R478		470	R478	
471	R478		472	R478	
473	R478		474	R478	
475	R478		476	R478	

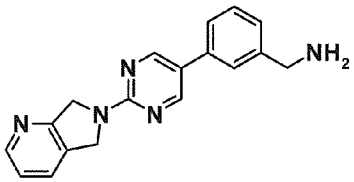
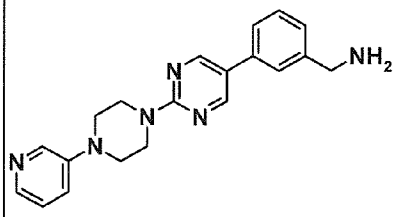
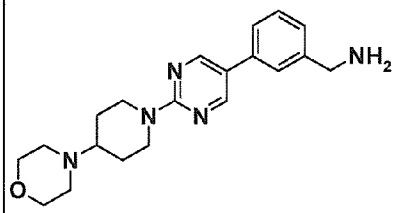
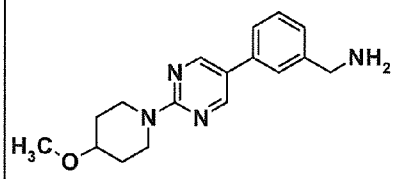
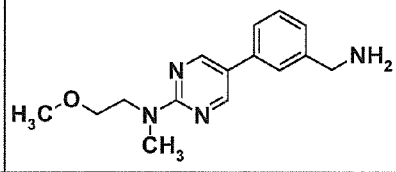
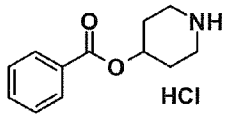
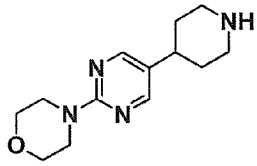
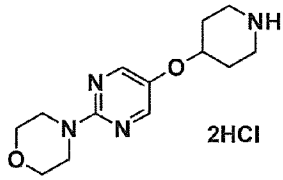
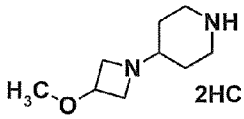
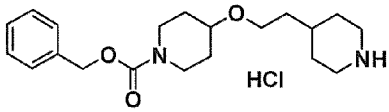
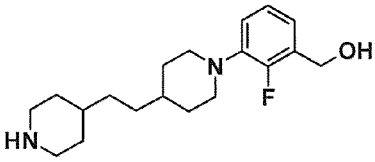
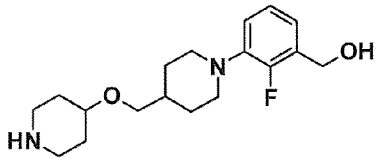
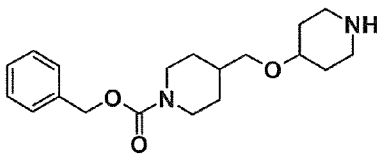
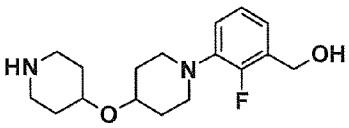
[0252]

[表34]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
477	R478		478	R478	
479	R478		480	R478	
481	R478		482	R478	
483	R478		484	R478	
485	R478		486	R478	
487	R478		488	R478	
489	R478		490	R478	

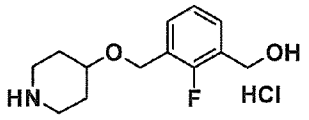
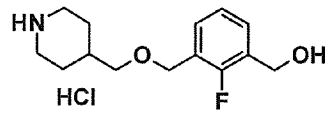
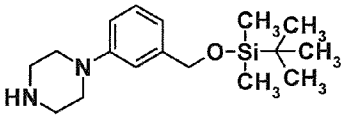
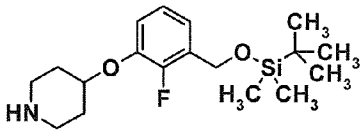
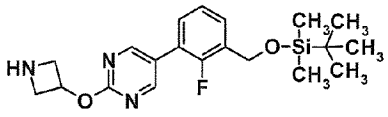
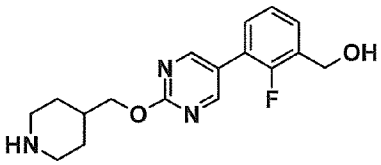
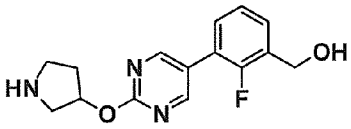
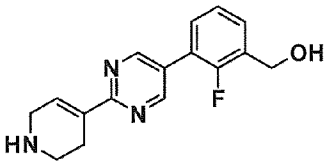
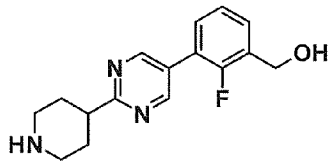
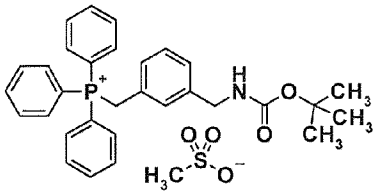
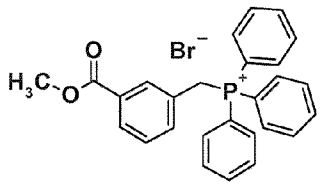
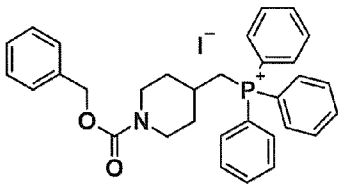
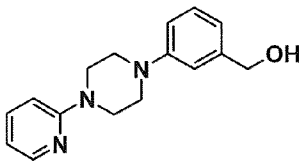
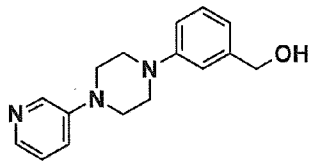
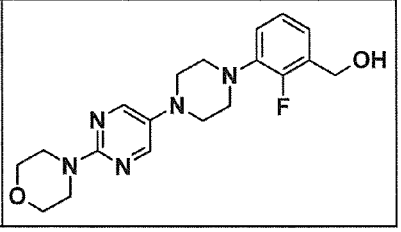
[0253]

[表35]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
491	R478		492	R478	
493	R478		494	R478	
495	R478		496	R478	
497	R478		498	R478	
499	R478		500	R478	
501	R478		502	R478	
503	R478		504	R478	

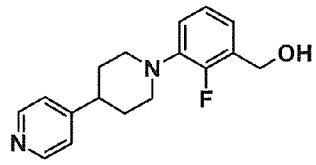
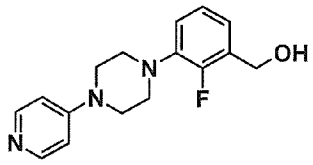
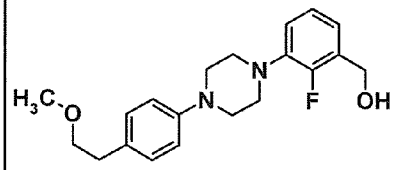
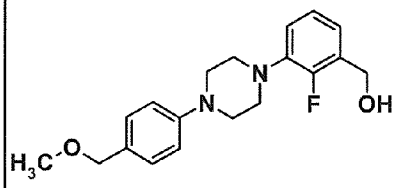
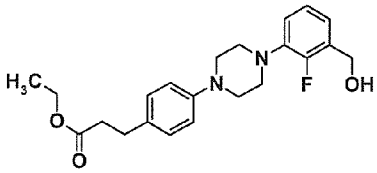
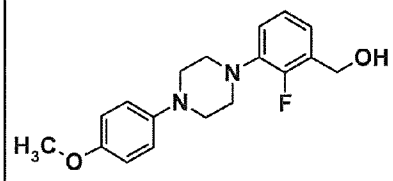
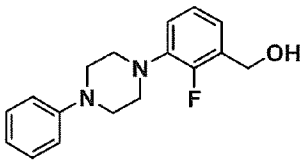
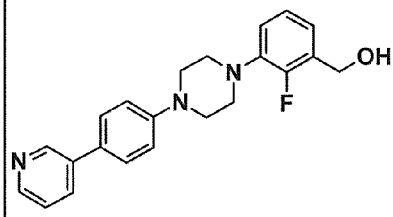
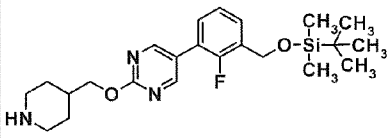
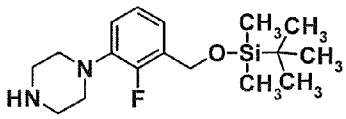
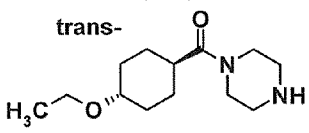
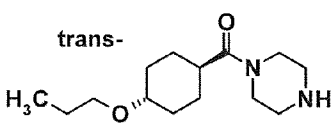
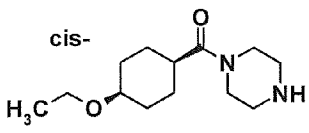
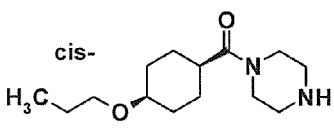
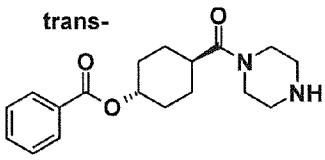
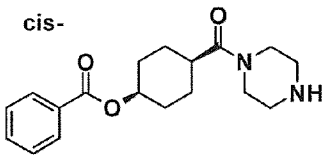
[0254]

[表36]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
505	R478		506	R478	
507	R508		508	R508	
509	R508		510	R508	
511	R514		512	R514	
513	R514		514	R514	
515	R516		516	R516	
517	R516		518	R518	
519	R518		520	R518	

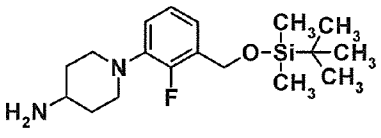
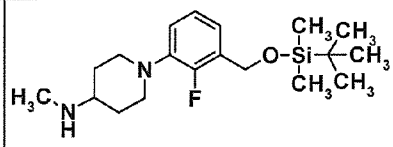
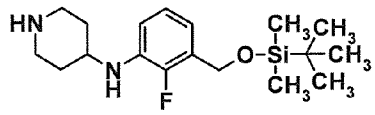
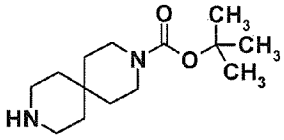
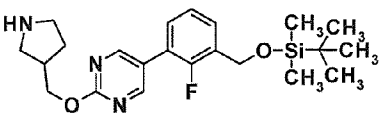
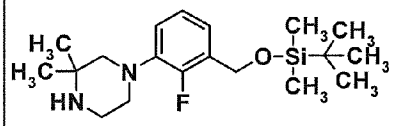
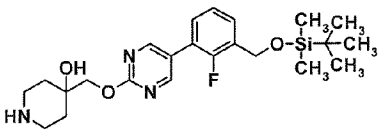
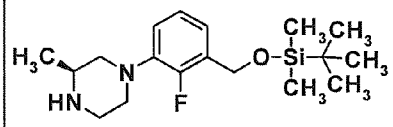
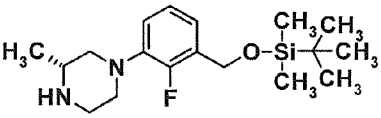
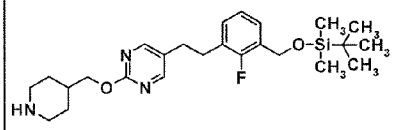
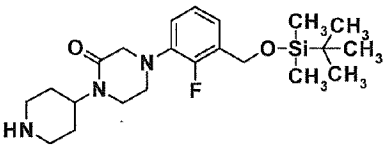
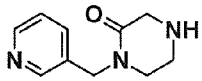
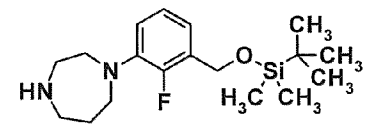
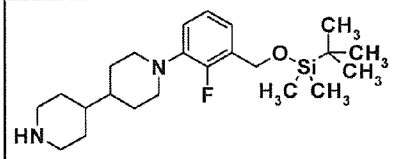
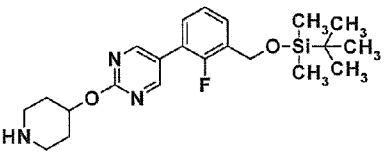
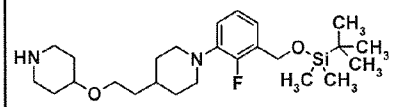
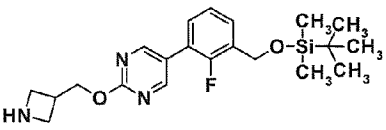
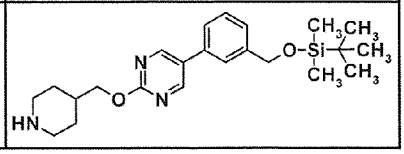
[0255]

[表37]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
521	R518		522	R518	
523	R518		524	R518	
525	R518		526	R518	
527	R518		528	R518	
529	R548		530	R548	
531	R548		532	R548	
533	R548		534	R548	
535	R548		536	R548	

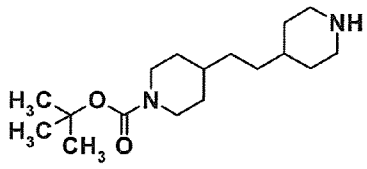
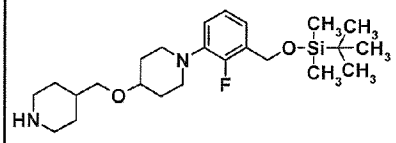
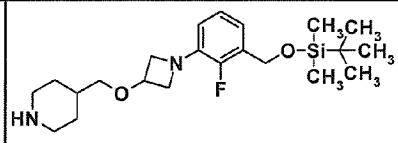
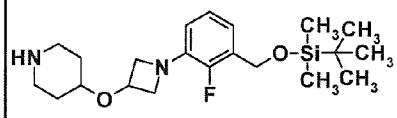
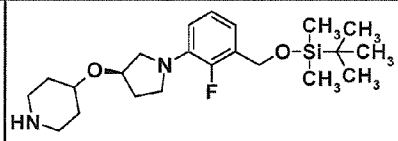
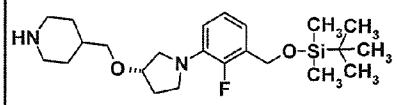
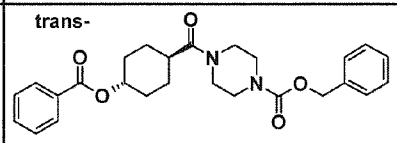
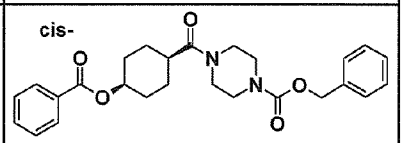
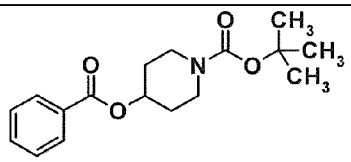
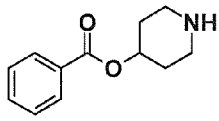
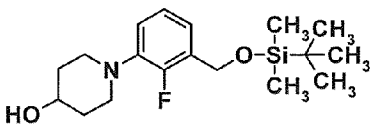
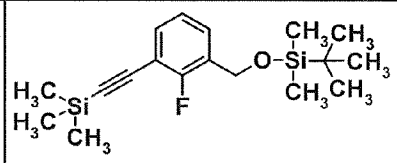
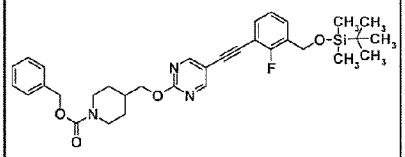
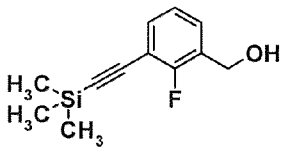
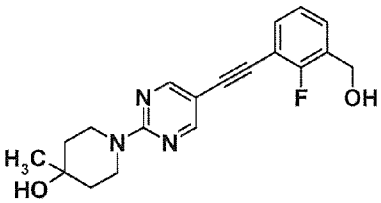
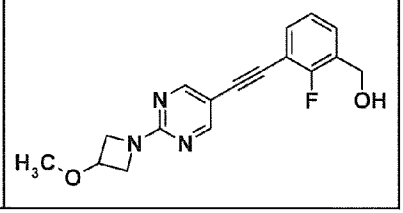
[0256]

[表38]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
537	R548		538	R548	
539	R548		540	R548	
541	R548		542	R548	
543	R548		544	R548	
545	R548		546	R548	
547	R548		548	R548	
549	R548		550	R548	
551	R548		552	R548	
553	R548		554	R548	

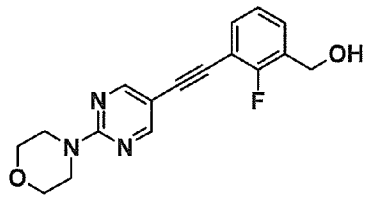
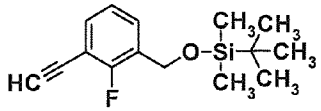
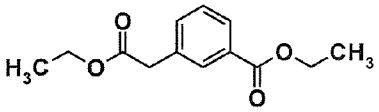
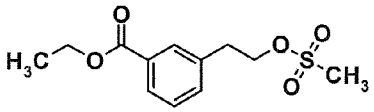
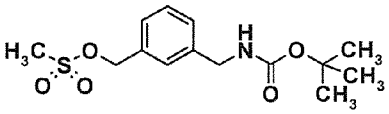
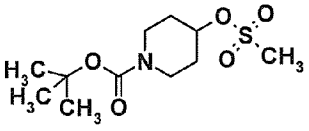
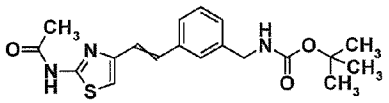
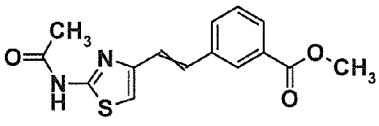
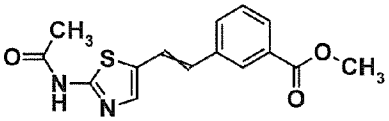
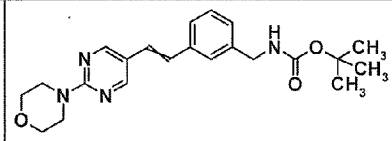
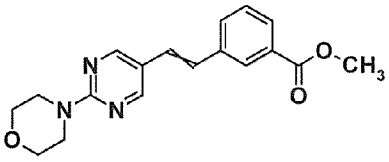
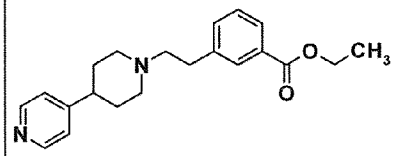
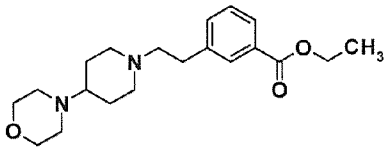
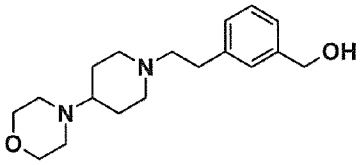
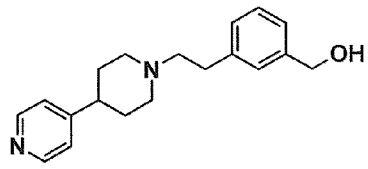
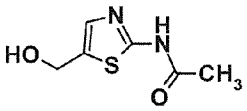
[0257]

[表39]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
555	R548		556	R548	
557	R548		558	R548	
559	R548		560	R548	
561	R563		562	R563	
563	R563		564	R564	
565	R177		566	R568	
567	R568		568	R568	
569	R568		570	R568	

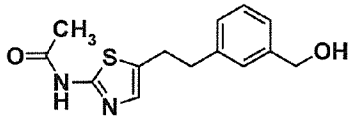
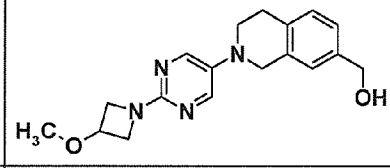
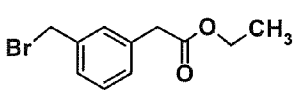
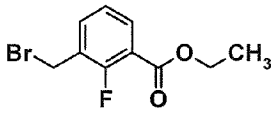
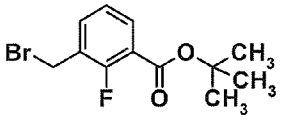
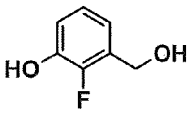
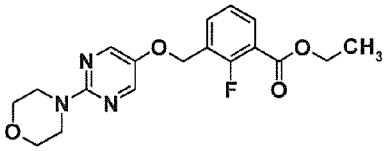
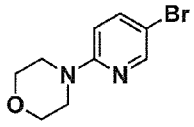
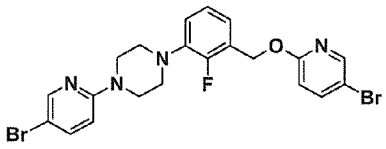
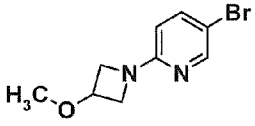
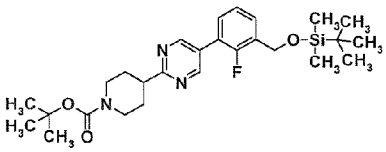
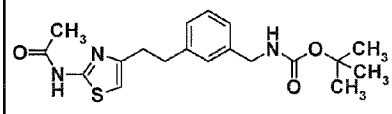
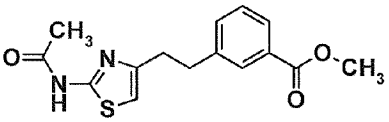
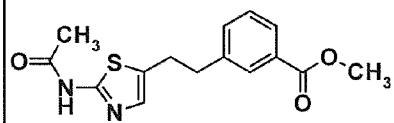
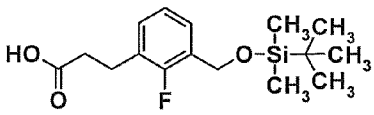
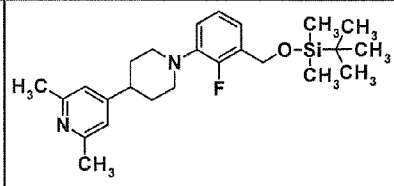
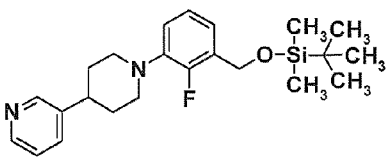
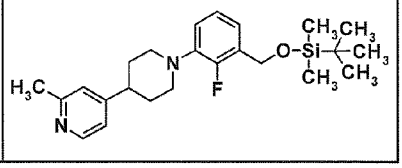
[0258]

[表40]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
571	R568		572	R572	
573	R573		574	R574	
575	R574		576	R574	
577	R581		578	R581	
579	R581		580	R581	
581	R581		582	R582	
583	R582		584	R584	
585	R584		586	R584	

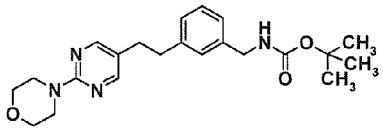
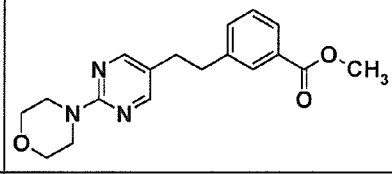
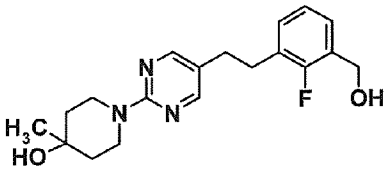
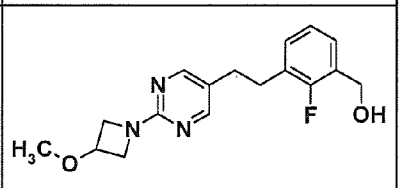
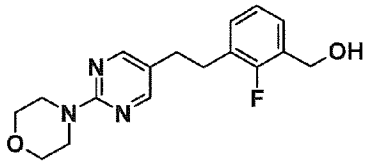
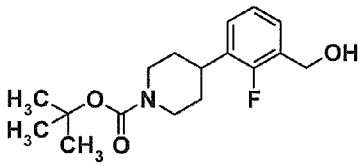
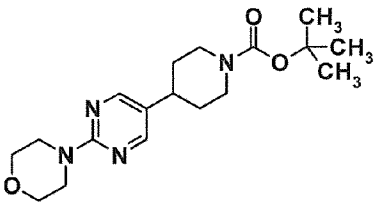
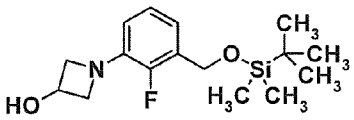
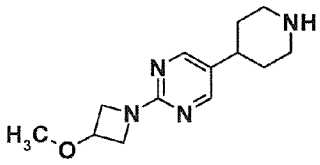
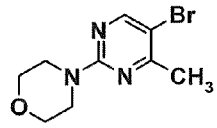
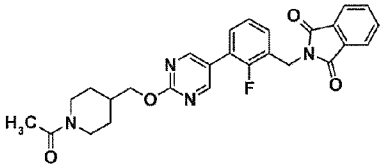
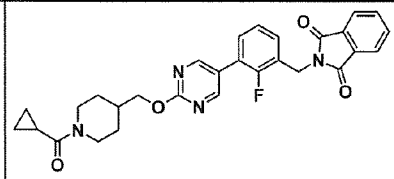
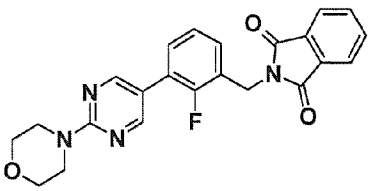
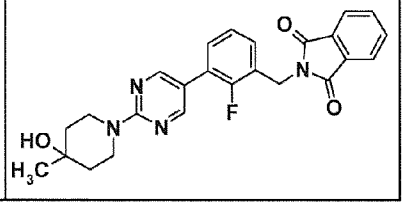
[0259]

[表41]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
587	R584		588	R584	
589	R589		590	R589	
591	R589		592	R592	
593	R593		594	R594	
595	R596		596	R596	
597	R603		598	R603	
599	R603		600	R603	
601	R603		602	R603	
603	R603		604	R603	

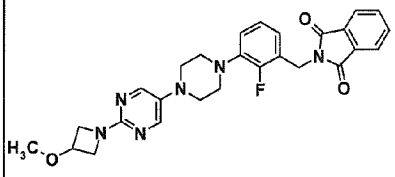
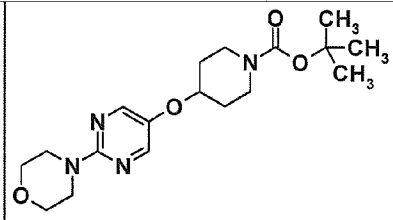
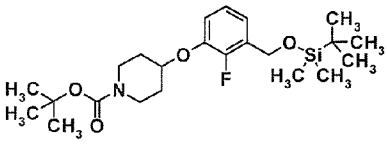
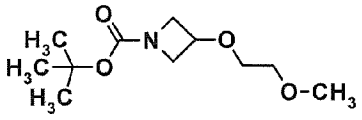
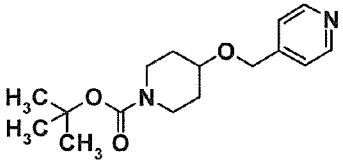
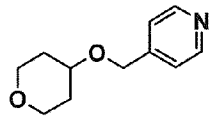
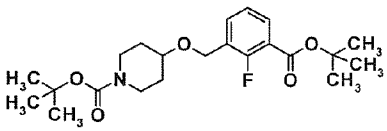
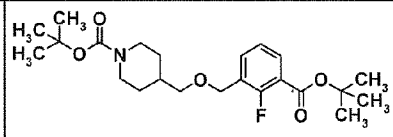
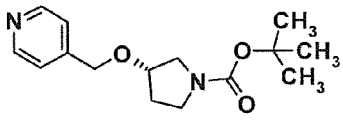
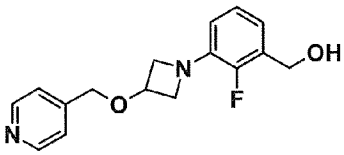
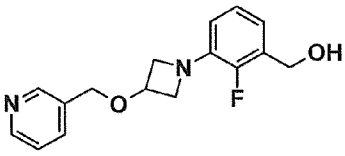
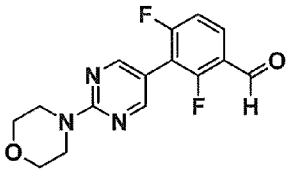
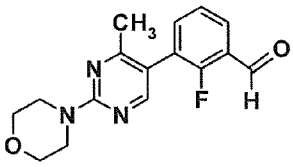
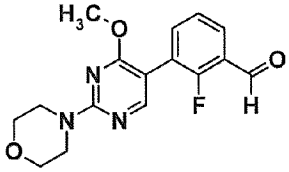
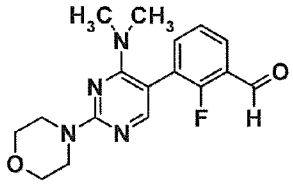
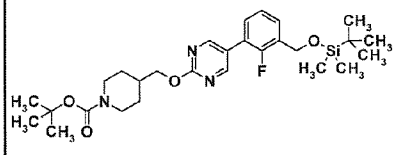
[0260]

[表42]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
605	R603		606	R603	
607	R603		608	R603	
609	R603		610	R603	
611	R603		612	R603	
613	R613		614	R614	
615	R617		616	R617	
617	R617		618	R617	

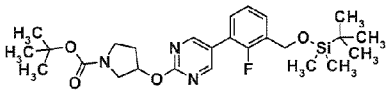
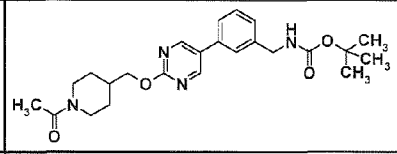
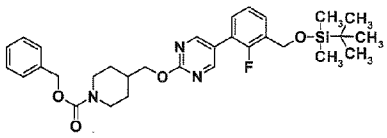
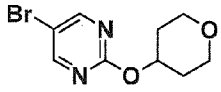
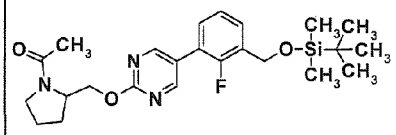
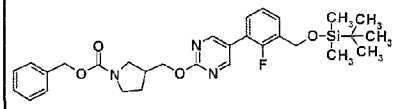
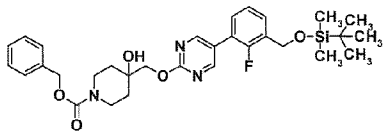
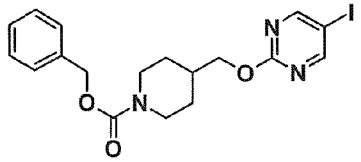
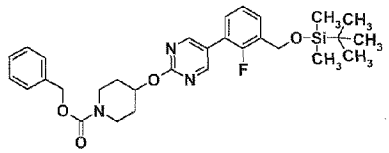
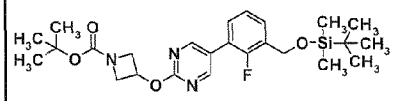
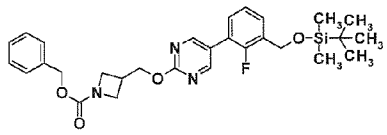
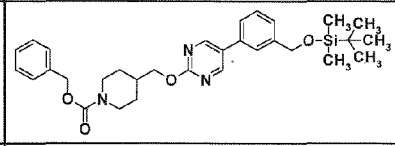
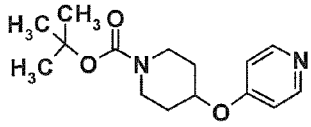
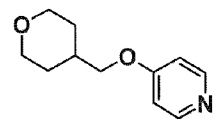
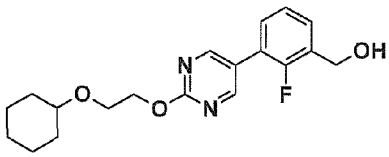
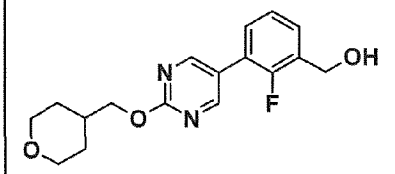
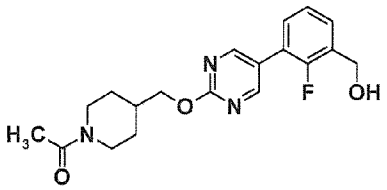
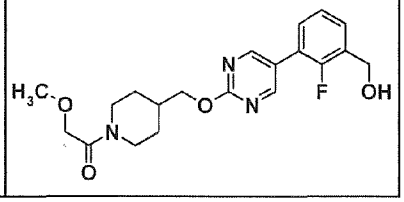
[0261]

[表43]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
619	R617		620	R617	
621	R306		622	R306	
623	R306		624	R306	
625	R306		626	R306	
627	R306		628	R306	
629	R306		630	R631	
631	R631		632	R631	
633	R631		634	R638	

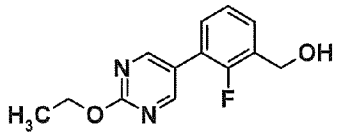
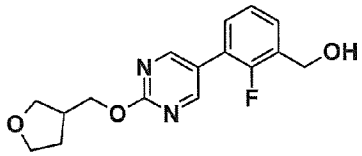
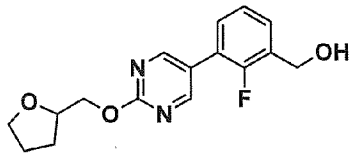
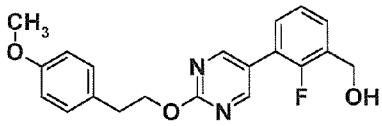
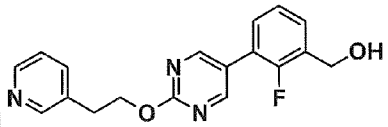
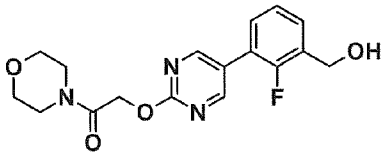
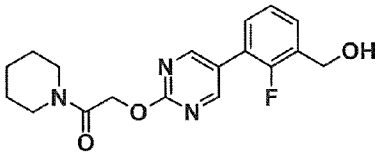
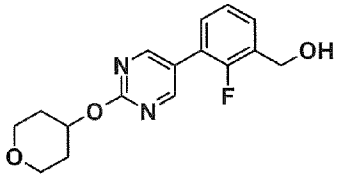
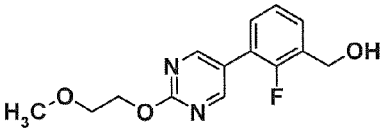
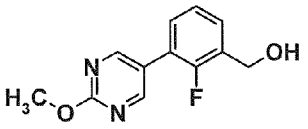
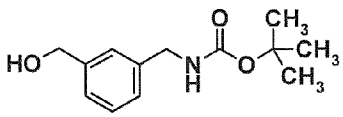
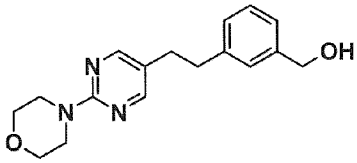
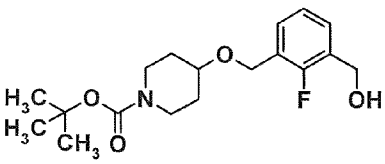
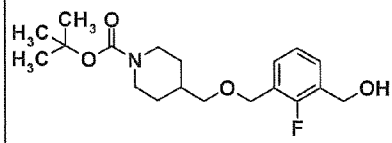
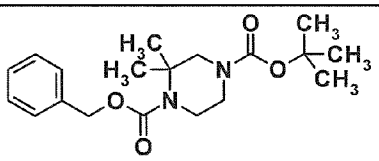
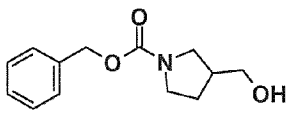
[0262]

[表44]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
635	R638		636	R638	
637	R638		638	R638	
639	R638		640	R638	
641	R638		642	R638	
643	R638		644	R638	
645	R638		646	R638	
647	R638		648	R638	
649	R651		650	R651	
651	R651		652	R651	

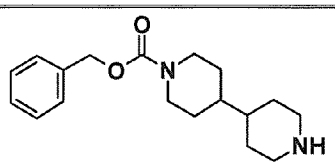
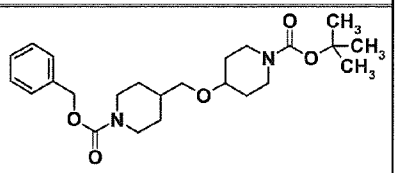
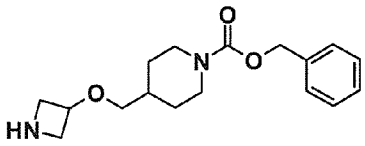
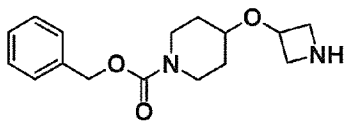
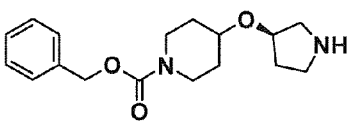
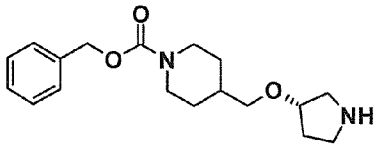
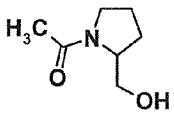
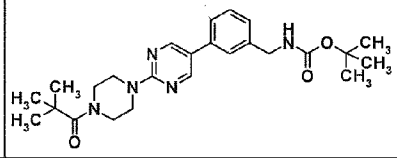
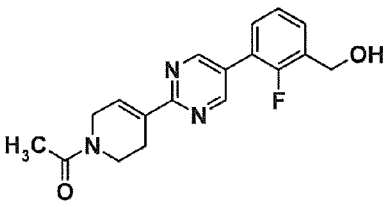
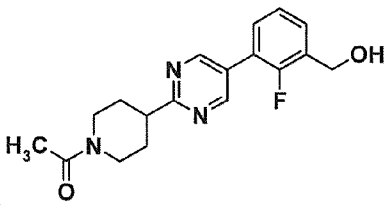
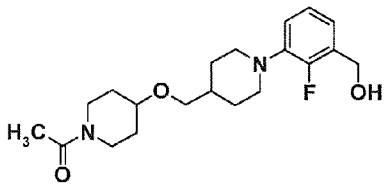
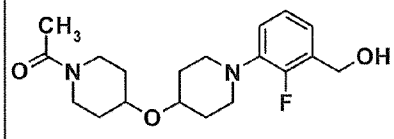
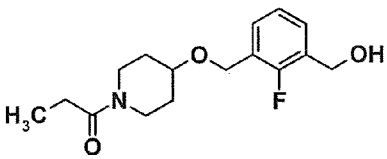
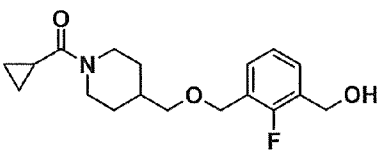
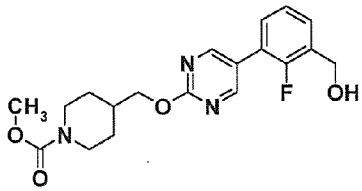
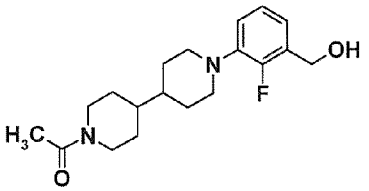
[0263]

[表45]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
653	R653		654	R651	
655	R651		656	R651	
657	R651		658	R651	
659	R651		660	R651	
661	R651		662	R653	
663	R663		664	R663	
665	R663		666	R663	
669	R671		670	R671	

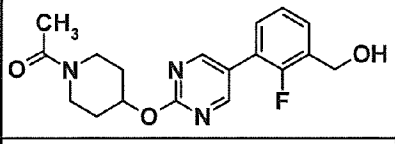
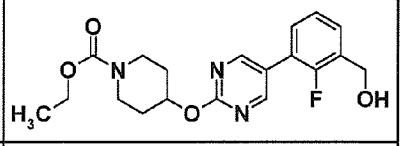
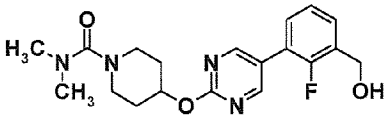
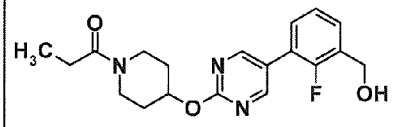
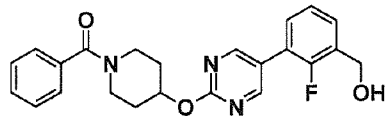
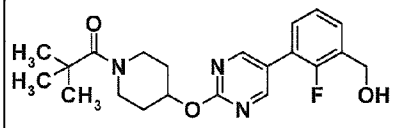
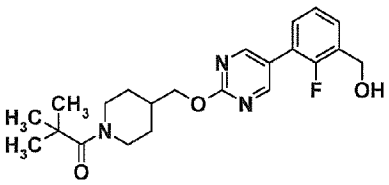
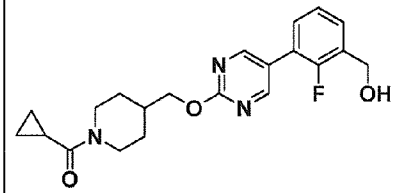
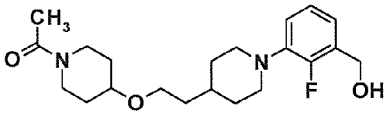
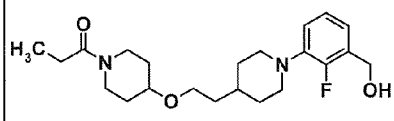
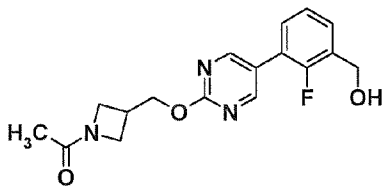
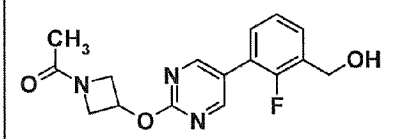
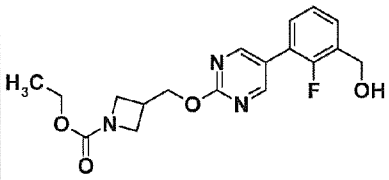
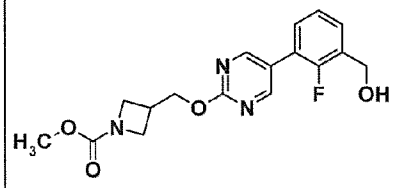
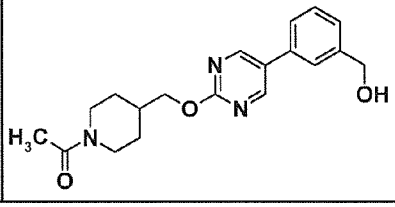
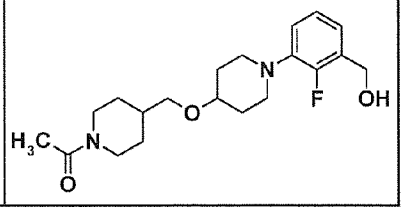
[0264]

[表46]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
671	R671		672	R671	
673	R674		674	R674	
675	R674		676	R674	
677	R677		678	R677	
679	R680		680	R680	
681	R680		682	R680	
683	R680		684	R680	
685	R686		686	R686	

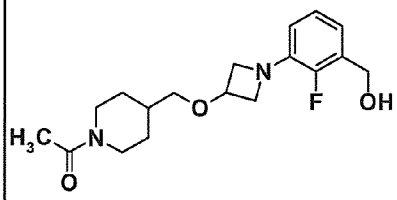
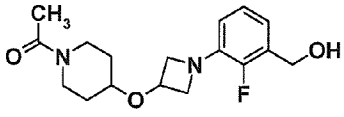
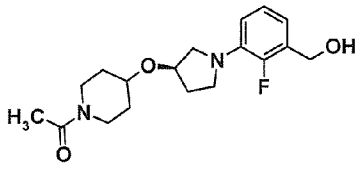
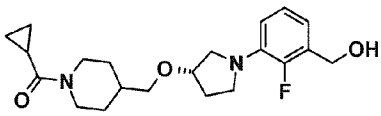
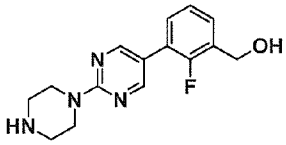
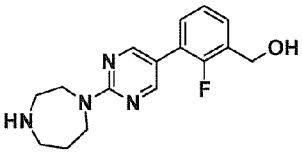
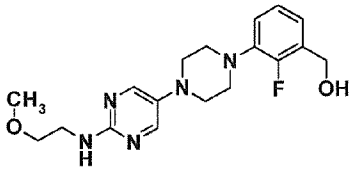
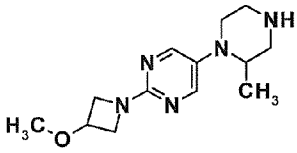
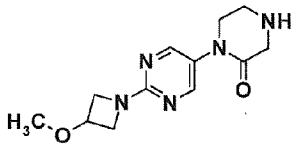
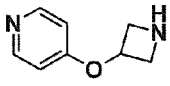
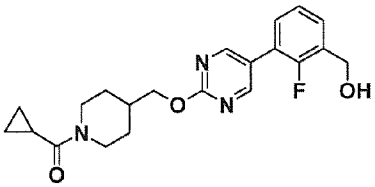
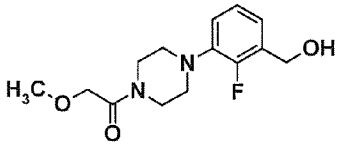
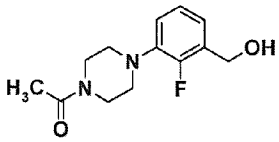
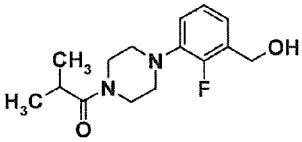
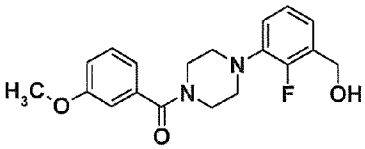
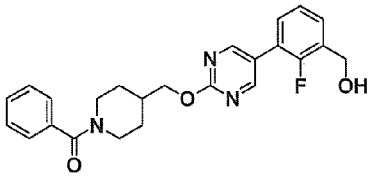
[0265]

[表47]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
687	R686		688	R686	
689	R686		690	R686	
691	R686		692	R686	
693	R686		694	R686	
695	R686		696	R686	
697	R686		698	R686	
699	R686		700	R686	
701	R686		702	R686	

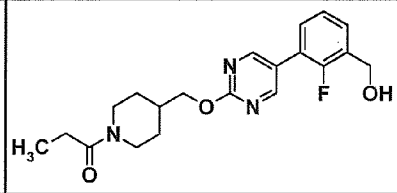
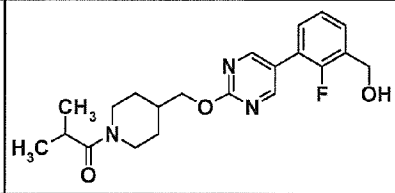
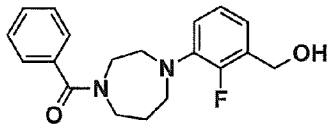
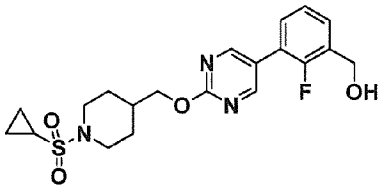
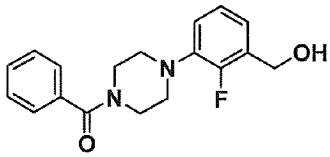
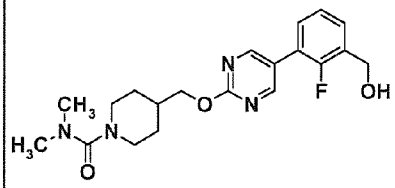
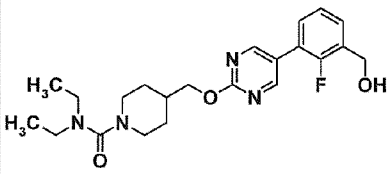
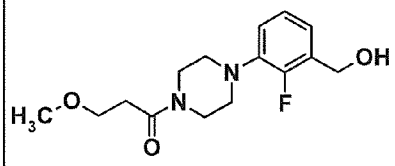
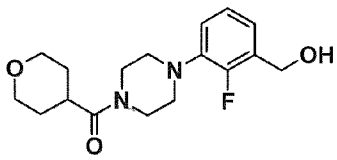
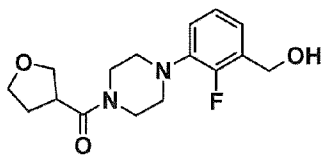
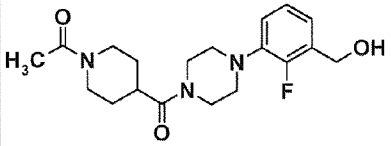
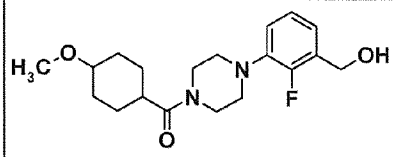
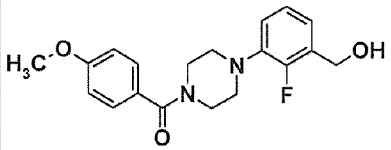
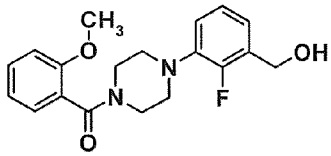
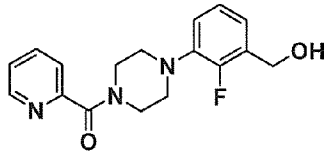
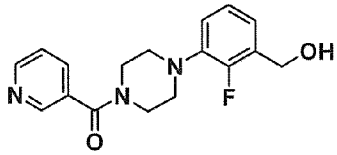
[0266]

[表48]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
703	R686		704	R686	
705	R686		706	R686	
707	R707		708	R707	
709	R709		710	R712	
711	R712		712	R712	
713	R686		714	R686	
715	R686		716	R686	
717	R686		718	R686	

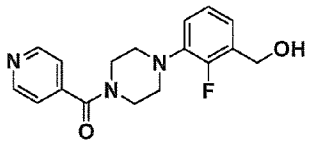
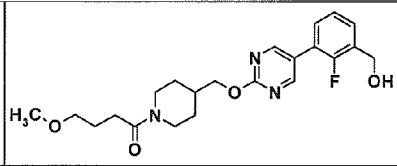
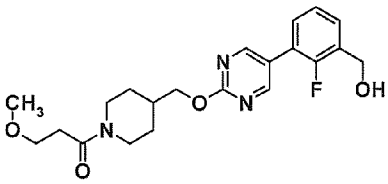
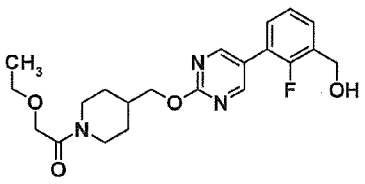
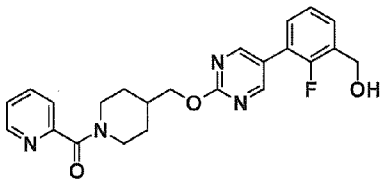
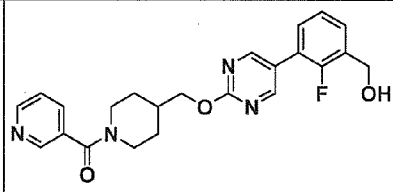
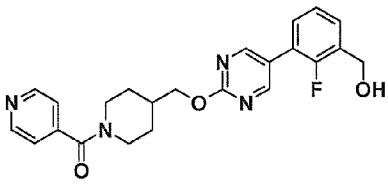
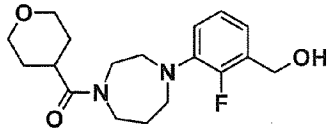
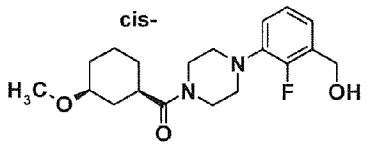
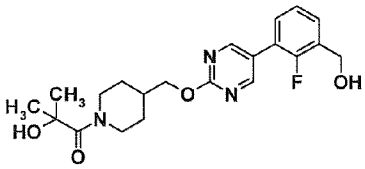
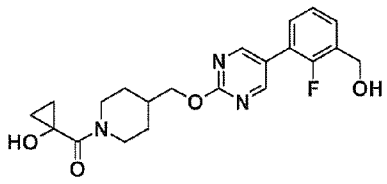
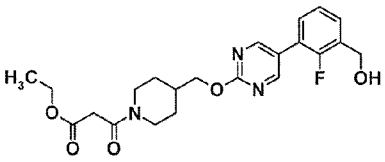
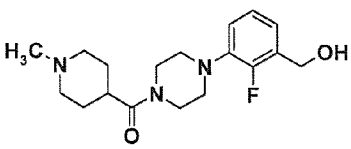
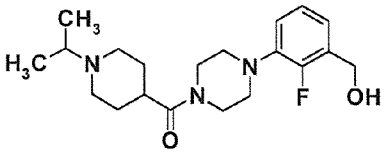
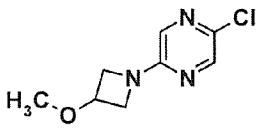
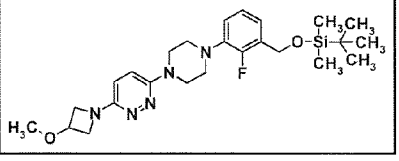
[0267]

[表49]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
719	R686		720	R686	
721	R686		722	R686	
723	R686		724	R686	
725	R686		726	R343	
727	R343		728	R343	
729	R343		730	R343	
731	R343		732	R343	
733	R343		734	R343	

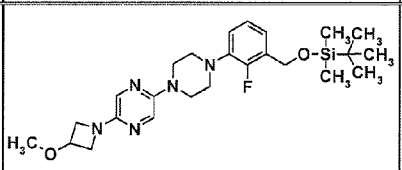
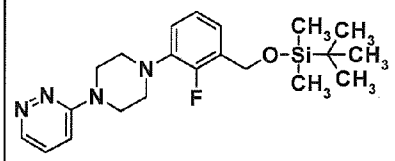
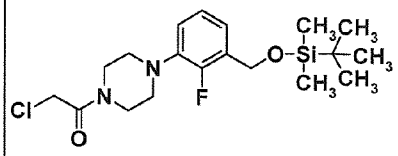
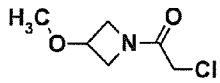
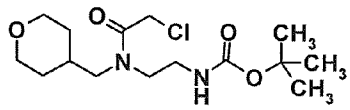
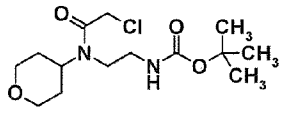
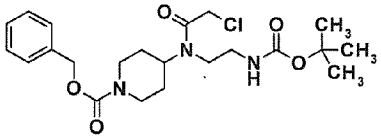
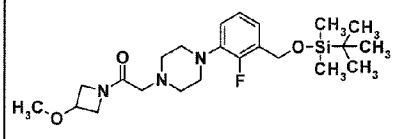
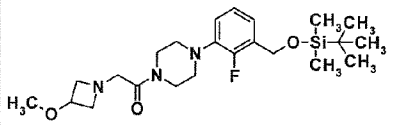
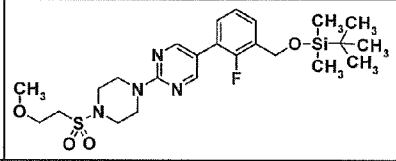
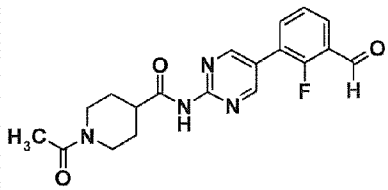
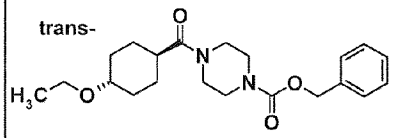
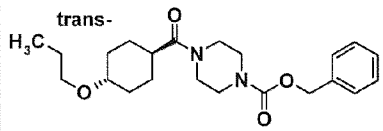
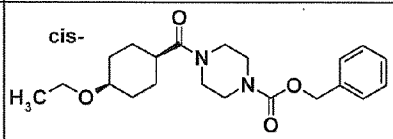
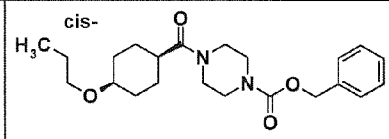
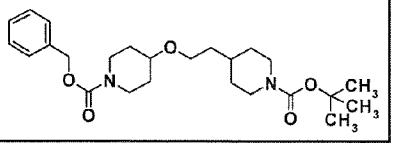
[0268]

[表50]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
735	R343		736	R343	
737	R343		738	R343	
739	R343		740	R343	
741	R343		742	R343	
743	R343		744	R343	
745	R343		746	R343	
747	R343		748	R343	
749	R749		750	R752	

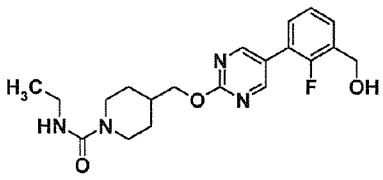
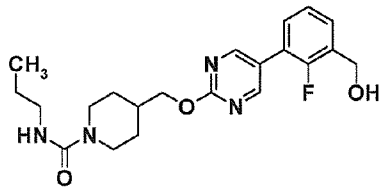
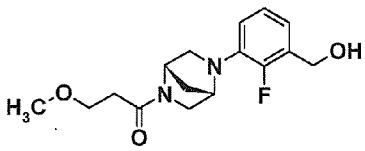
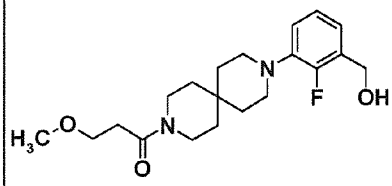
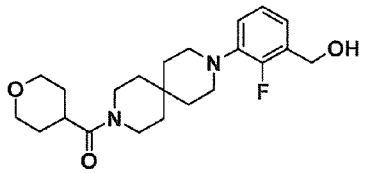
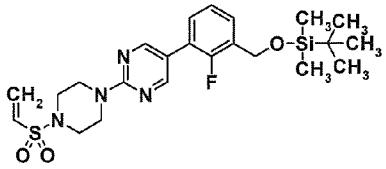
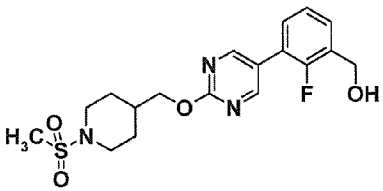
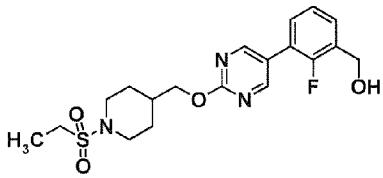
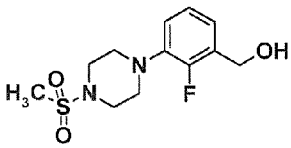
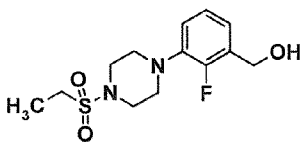
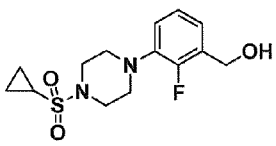
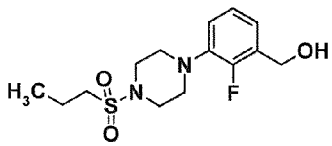
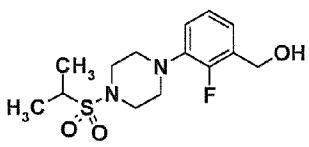
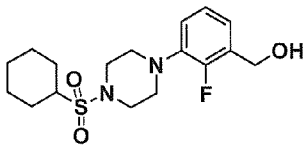
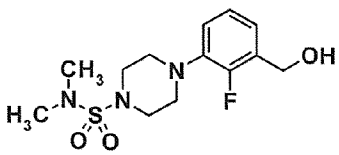
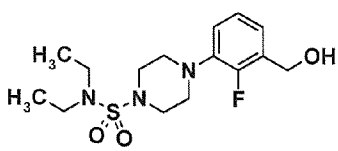
[0269]

[表51]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
751	R752		752	R752	
753	R754		754	R754	
755	R754		756	R754	
757	R754		758	R758	
759	R758		760	R760	
761	R761		762	R766	
763	R766		764	R766	
765	R766		766	R766	

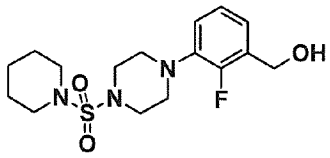
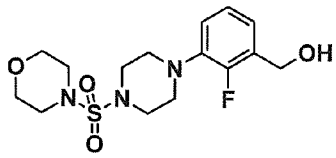
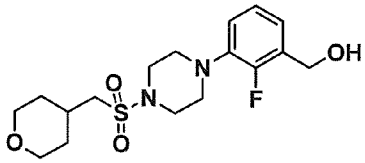
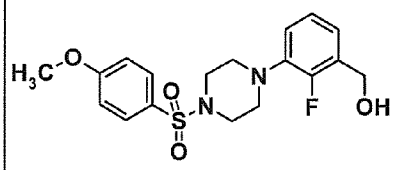
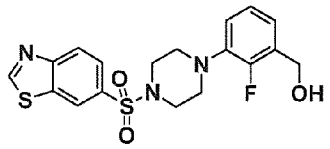
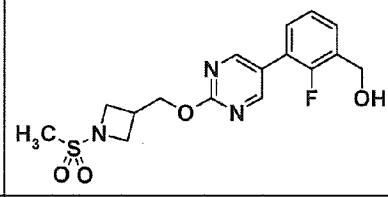
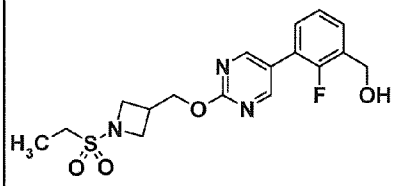
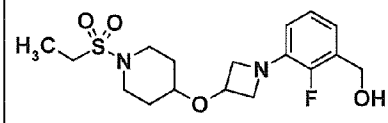
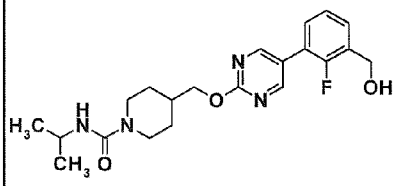
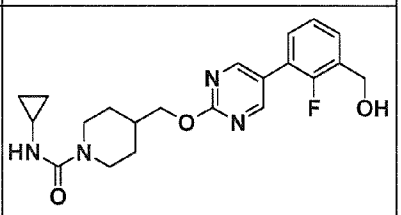
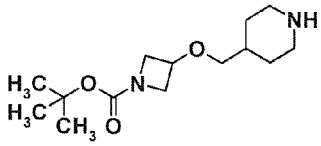
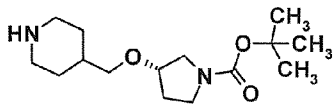
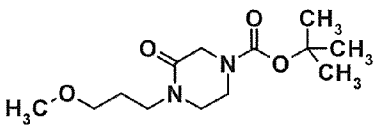
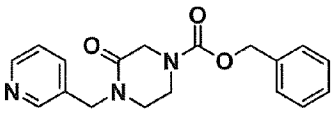
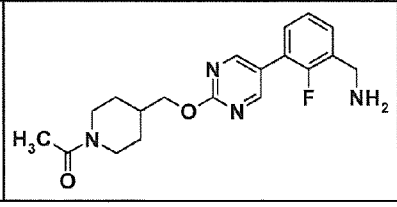
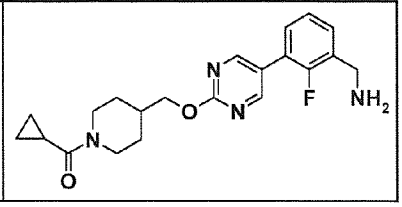
[0270]

[表52]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
767	R767		768	R767	
769	R341		770	R341	
771	R341		772	R772	
773	R776		774	R776	
775	R776		776	R776	
777	R776		778	R776	
779	R776		780	R776	
781	R776		782	R776	

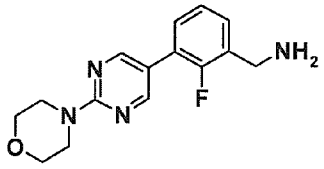
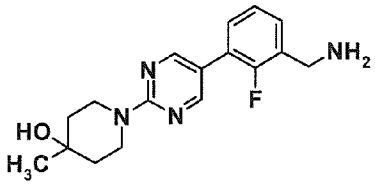
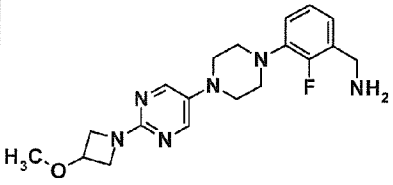
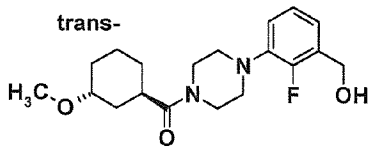
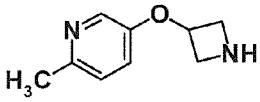
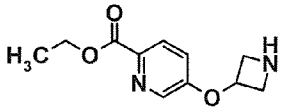
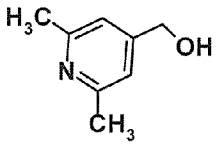
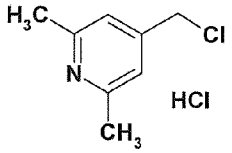
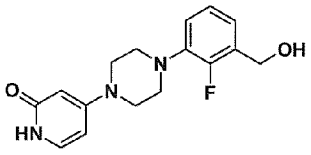
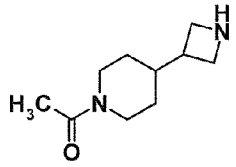
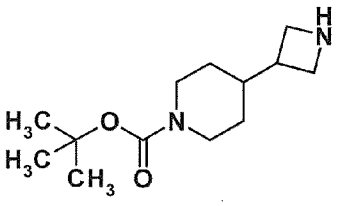
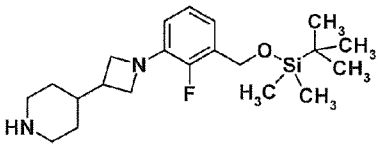
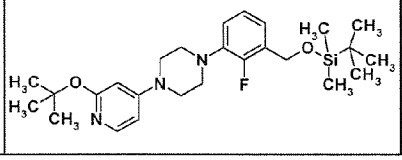
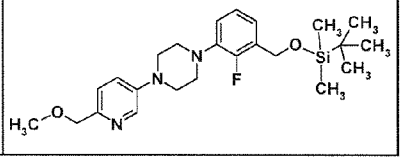
[0271]

[表53]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
783	R776		784	R776	
785	R776		786	R776	
787	R776		788	R776	
789	R776		790	R776	
791	R791		792	R791	
793	R793		794	R793	
795	R796		796	R796	
797	R801		798	R801	

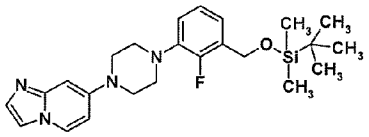
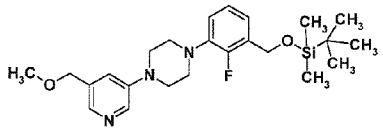
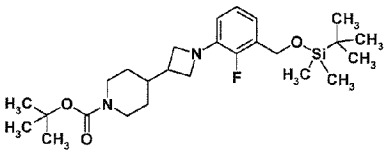
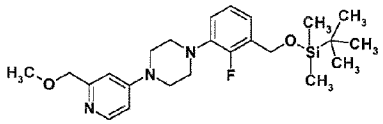
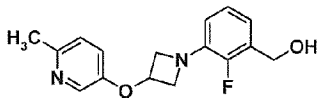
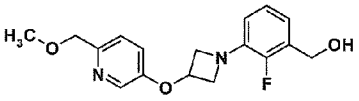
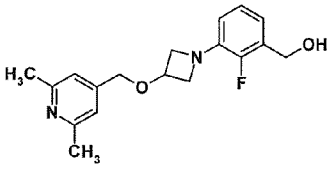
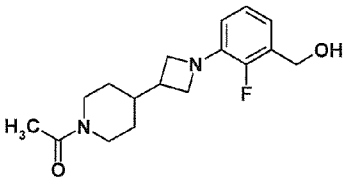
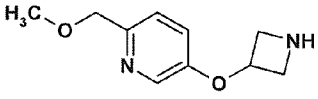
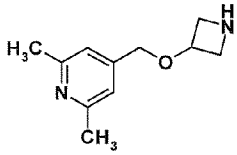
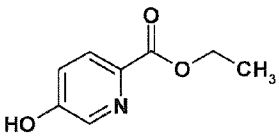
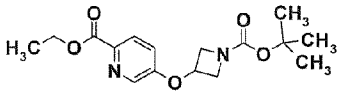
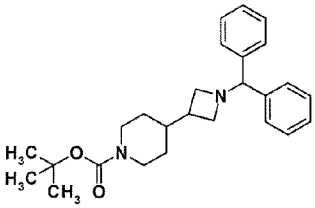
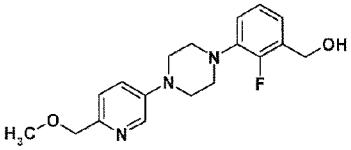
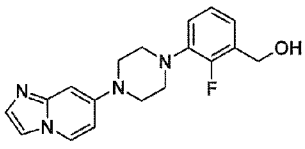
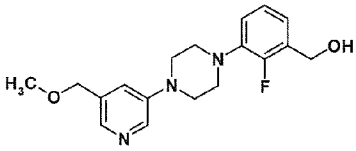
[0272]

[表54]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
799	R801		800	R801	
801	R801		802	R343	
803	R803		804	R803	
805	R805		806	R806	
807	R807		808	R809	
809	R809		810	R810	
811	R228		812	R228	

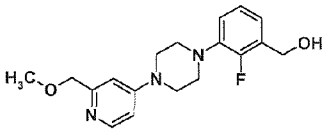
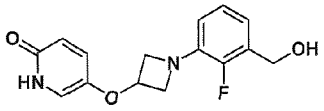
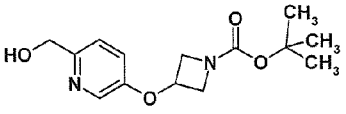
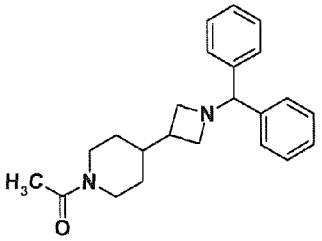
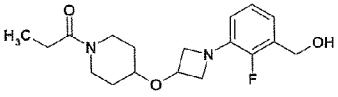
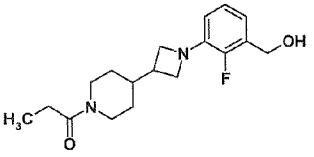
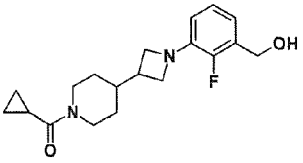
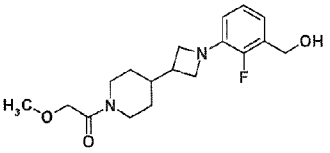
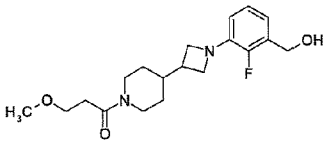
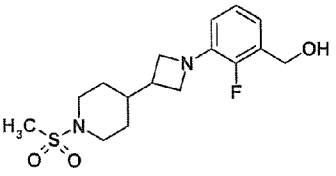
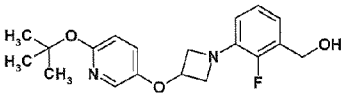
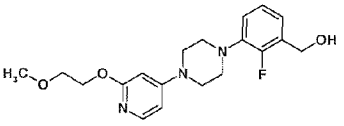
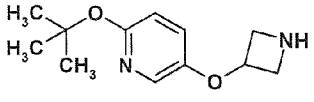
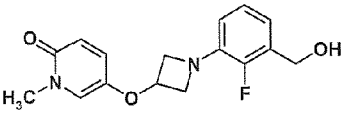
[0273]

[表55]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
813	R228		814	R228	
815	R228		816	R228	
817	R285		818	R285	
819	R285		820	R285	
821	R821		822	R821	
823	R309		824	R347	
825	R347		826	R376	
827	R376		828	R376	

[0274]

[表56]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
829	R376		830	R830	
831	R663		832	R677	
833	R686		834	R834	
835	R834		836	R836	
837	R836		838	R776	
839	R285		840	R840	
841	R841		842	R842	

[0275]

[表57]

Rf	Data
1	ESI+: 500
2	ESI+: 288
3	ESI+: 288
4	ESI+: 320
5	ESI+: 288
6	ESI+: 288
7	ESI+: 218
8	ESI+: 356
9	ESI+: 275
10	ESI+: 289
11	ESI+: 272
12	ESI+: 270
13	ESI+: 277
14	ESI+: 340
15	ESI+: 385
16	ESI+: 371
17	ESI+: 369
18	ESI+: 461
19	ESI+: 538, 540
20	ESI+: 334
21	ESI+: 221
22	ESI+: 286
23	ESI+: 237
24	ESI+: 286
25	ESI+: 286
26	APCI/ESI+: 290
27	APCI/ESI+: 306
28	APCI/ESI+: 347
29	APCI/ESI+: 347
30	APCI/ESI+: 287
31	APCI/ESI+: 287
32	ESI+: 308
33	EI: 234

[0276]

[表58]

Rf	Data
34	EI: 248
35	EI: 248
36	EI: 252
37	EI: 268
38	APCI/ESI+: 182
39	EI: 166
40	ESI+: 501
41	ESI+: 444
42	APCI/ESI+: 282
43	APCI/ESI+: 296
44	ESI+: 399
45	ESI+: 285
46	ESI+: 299
47	ESI+: 418
48	ESI+: 429
49	ESI+: 285
50	ESI+: 200
51	ESI+: 257
52	ESI+: 271
53	ESI+: 369 [M]+
54	ESI+: 284 [M]+
55	ESI+: 341 [M]+
56	ESI+: 355 [M]+
57	ESI+: 211
58	ESI+: 251
59	ESI+: 265
60	ESI+: 303
61	ESI+: 303
62	ESI+: 164
63	ESI+: 193
64	ESI+: 207
65	ESI+: 165
66	ESI+: 179

[0277]

[表59]

Rf	Data
67	ESI+: 460
68	ESI+: 502
69	ESI+: 399
70	ESI+: 364
71	ESI+: 290
72	ESI+: 290
73	ESI+: 290
74	ESI+: 290
75	ESI+: 308
76	ESI+: 304
77	ESI+: 320
78	ESI+: 333
79	ESI+: 373
80	ESI+: 239
81	ESI+: 288
82	APCI/ESI+: 289
83	APCI/ESI+: 289
84	ESI+: 332.15
85	ESI+: 333.09
86	ESI+: 341
87	ESI+: 345
88	ESI+: 380
89	ESI+: 334
90	ESI+: 372
91	ESI+: 356
92	ESI+: 443
93	APCI/ESI+: 481, 483
94	APCI/ESI+: 288, 290
95	APCI/ESI+: 264, 266
96	ESI+: 370
97	ESI+: 532
98	ESI+: 532
99	ESI+: 271

[0278]

[表60]

Rf	Data
100	ESI+: 374
101	ESI+: 389
102	ESI+: 317
103	ESI+: 318
104	ESI+: 317
105	ESI+: 334
106	ESI+: 443
107	ESI+: 360
108	ESI+: 376
109	ESI+: 402
110	ESI+: 375
111	ESI+: 318
112	ESI+: 186
113	ESI+: 166
114	ESI+: 360
115	ESI+: 332
116	ESI+: 224
117	ESI+: 460
118	ESI+: 292
119	ESI+: 319
120	ESI+: 331
121	ESI+: 331
122	ESI+: 327
123	ESI+: 399
124	ESI+: 355
125	ESI+: 441
126	ESI+: 404
127	ESI+: 447
128	ESI+: 454
129	ESI+: 399
130	ESI+: 373
131	ESI+: 300
132	ESI+: 274

[0279]

[表61]

Rf	Data
133	ESI+: 256
134	ESI+: 274
135	ESI+: 300
136	ESI+: 314
137	ESI+: 328
138	ESI+: 348
139	ESI+: 292
140	ESI+: 292
141	ESI+: 274
142	APCI/ESI+: 248
143	APCI/ESI+: 318
144	APCI/ESI+: 288
145	ESI+: 306
146	APCI/ESI+: 373
147	APCI/ESI+: 306
148	APCI/ESI+: 304
149	APCI/ESI+: 336
150	ESI+: 372
151	ESI+: 386
152	ESI+: 290
153	APCI/ESI+: 304
154	APCI/ESI+: 390
155	APCI/ESI+: 465
156	APCI/ESI+: 408
157	APCI/ESI+: 278
158	ESI+: 388
159	ESI+: 415
160	ESI+: 376
161	ESI+: 277
162	EI: 194
163	ESI+: 249
164	ESI+: 341
165	ESI+: 472

[0280]

[表62]

Rf	Data
166	ESI+: 594
167	ESI+: 524
168	ESI+: 425
169	ESI+: 495
170	ESI+: 245
171	ESI+: 259
172	ESI+: 378
173	ESI+: 417
174	ESI+: 277
175	ESI+: 271
176	ESI+: 187
177	ESI+: 332
178	ESI+: 304
179	ESI+: 210
180	APCI/ESI+: 254
181	APCI/ESI+: 268
182	ESI+: 306
183	APCI/ESI+: 488
184	APCI/ESI+: 516
185	APCI/ESI+: 488
186	APCI/ESI+: 516
187	APCI/ESI+: 487
188	APCI/ESI+: 532
189	APCI/ESI+: 487
190	APCI/ESI+: 488
191	APCI/ESI+: 407
192	ESI+: 487
193	APCI/ESI+: 508
194	ESI+: 470
195	APCI/ESI+: 433
196	APCI/ESI+: 459
197	APCI/ESI+: 503
198	APCI/ESI+: 326

[0281]

[表63]

Rf	Data
199	APCI/ESI+: 479
200	APCI/ESI+: 493
201	APCI/ESI+: 479
202	APCI/ESI+: 493
203	APCI/ESI+: 555
204	APCI/ESI+: 555
205	APCI/ESI+: 326
206	APCI/ESI+: 370
207	APCI/ESI+: 381
208	APCI/ESI+: 584
209	APCI/ESI+: 558
210	ESI+: 502
211	ESI+: 319
212	ESI+: 473
213	ESI+: 457
214	ESI+: 355
215	ESI+: 487
216	ESI+: 473
217	ESI+: 437
218	ESI+: 493
219	ESI+: 487
220	ESI+: 473
221	ESI+: 473
222	ESI+: 411
223	ESI+: 423
224	ESI+: 437
225	ESI+: 402
226	ESI+: 402
227	ESI+: 556
228	ESI+: 416
229	ESI+: 430
230	ESI+: 416
231	ESI+: 416

[0282]

[表64]

Rf	Data
232	ESI+: 403
233	ESI+: 416
234	ESI+: 416
235	ESI+: 416
236	ESI+: 416
237	ESI+: 416
238	ESI+: 408
239	ESI+: 416
240	ESI+: 417
241	ESI+: 430
242	ESI+: 427
243	ESI+: 413
244	ESI+: 397
245	ESI+: 389
246	ESI+: 390
247	ESI+: 350
248	ESI+: 470
249	ESI+: 398
250	ESI+: 384
251	ESI+: 384
252	ESI+: 488
253	ESI+: 402
254	ESI+: 401
255	ESI+: 431
256	ESI+: 445
257	ESI+: 459
258	ESI+: 401
259	ESI+: 478
260	APCI/ESI+: 487
261	APCI/ESI+: 487
262	APCI/ESI+: 487
263	APCI/ESI+: 487
264	APCI/ESI+: 503

[0283]

[表65]

Rf	Data
265	ESI+: 503
266	APCI/ESI+: 503
267	APCI/ESI+: 409
268	APCI/ESI+: 473
269	APCI/ESI+: 502
270	APCI/ESI+: 502
271	APCI/ESI+: 541
272	ESI+: 585
273	ESI+: 535
274	ESI+: 537
275	ESI+: 571
276	ESI+: 438
277	ESI+: 523
278	ESI+: 438
279	ESI+: 543
280	ESI+: 529
281	ESI+: 543
282	ESI+: 557
283	ESI+: 402
284	APCI/ESI+: 240
285	ESI+: 275
286	ESI+: 317
287	ESI+: 331
288	ESI+: 289
289	ESI+: 303
290	ESI+: 250
291	ESI+: 250
292	ESI+: 298
293	ESI+: 277
294	ESI+: 270
295	ESI+: 269
296	APCI/ESI+: 480, 482
297	EI: 300, 302

[0284]

[表66]

Rf	Data
298	ESI+: 319 321
299	ESI+: 257
300	APCI/ESI+: 353
301	ESI+: 416
302	ESI+: 286
303	ESI+: 417
304	ESI+: 403
305	APCI/ESI+: 320
306	ESI+: 200
307	APCI/ESI+: 174
308	EI: 215
309	EI: 182
310	ESI+: 358
311	ESI+: 346
312	ESI+: 343
313	APCI/ESI+: 361
314	APCI/ESI+: 347
315	APCI/ESI+: 347
316	ESI+: 375
317	
318	ESI+: 493
319	ESI+: 401
320	ESI+: 401
321	ESI+: 373
322	ESI+: 516
323	ESI+: 403
324	ESI+: 516
325	ESI+: 389
326	ESI+: 342
327	ESI+: 368
328	ESI+: 425
329	ESI+: 439
330	ESI+: 451

[0285]

[表67]

Rf	Data
331	ESI+: 465
332	ESI+: 451
333	APCI/ESI+: 312
334	ESI+: 398
335	ESI+: 398
336	APCI/ESI+: 323
337	APCI/ESI+: 321
338	APCI/ESI+: 405
339	APCI/ESI+: 337
340	APCI/ESI+: 335
341	ESI+: 363
342	APCI/ESI+: 409
343	APCI/ESI+: 414
344	APCI/ESI+: 398
345	APCI/ESI+: 405
346	ESI+: 393
347	FAB+: 286,288
348	ESI+: 312,314
349	ESI+: 345
350	ESI+: 215
351	FAB+: 266
352	APCI/ESI+: 374
353	APCI/ESI+: 402
354	APCI/ESI+: 374
355	APCI/ESI+: 402
356	APCI/ESI+: 373
357	APCI/ESI+: 418
358	APCI/ESI+: 374
359	APCI/ESI+: 373
360	ESI+: 358
361	ESI+: 402
362	APCI/ESI+: 376
363	APCI/ESI+: 376

[0286]

[表68]

Rf	Data
364	APCI/ESI+: 373
365	APCI/ESI+: 394
366	APCI/ESI+: 356
367	APCI/ESI+: 319
368	APCI/ESI+: 212
369	APCI/ESI+: 389
370	APCI/ESI+: 365
371	APCI/ESI+: 379
372	APCI/ESI+: 365
373	APCI/ESI+: 379
374	APCI/ESI+: 441
375	APCI/ESI+: 441
376	APCI/ESI+: 211
377	APCI/ESI+: 256
378	APCI/ESI+: 267
379	APCI/ESI+: 444
380	APCI/ESI+: 470
381	ESI+: 388
382	ESI+: 407
383	ESI+: 374
384	ESI+: 379
385	ESI+: 374
386	ESI+: 338
387	ESI+: 338
388	ESI+: 402
389	ESI+: 402
390	ESI+: 411
391	ESI+: 343
392	ESI+: 311
393	ESI+: 325
394	ESI+: 337
395	ESI+: 337
396	ESI+: 351

[0287]

[表69]

Rf	Data
397	ESI+: 346
398	ESI+: 346
399	ESI+: 325
400	ESI+: 351
401	ESI+: 376
402	ESI+: 337
403	ESI+: 311
404	ESI+: 337
405	ESI+: 297
406	ESI+: 388
407	ESI+: 296
408	ESI+: 323
409	ESI+: 343
410	ESI+: 309
411	ESI+: 323
412	ESI+: 288
413	ESI+: 288
414	ESI+: 302
415	ESI+: 316
416	ESI+: 302
417	ESI+: 442
418	ESI+: 350
419	ESI+: 302
420	ESI+: 289
421	ESI+: 302
422	ESI+: 302
423	ESI+: 302
424	ESI+: 302
425	ESI+: 294
426	ESI+: 302
427	ESI+: 345
428	ESI+: 302
429	ESI+: 289

[0288]

[表70]

Rf	Data
430	ESI+: 346
431	ESI+: 346
432	ESI+: 303
433	ESI+: 316
434	ESI+: 313
435	ESI+: 315
436	ESI+: 285
437	ESI+: 299
438	ESI+: 287
439	ESI+: 301
440	ESI+: 303
441	ESI+: 289
442	ESI+: 388
443	ESI+: 356
444	ESI+: 284
445	EI: 150
446	APCI/ESI+: 373
447	APCI/ESI+: 373
448	APCI/ESI+: 373
449	APCI/ESI+: 373
450	APCI/ESI+: 389
451	APCI/ESI+: 389
452	APCI/ESI+: 389
453	APCI/ESI+: 295
454	APCI/ESI+: 388
455	APCI/ESI+: 388
456	ESI+: 324
457	ESI+: 324
458	ESI+: 242
459	ESI+: 341
460	ESI+: 132
461	ESI+: 276
462	ESI+: 494

[0289]

[表71]

Rf	Data
463	ESI+: 424
464	ESI+: 432
465	ESI+: 432
466	ESI+: 235
467	ESI+: 256
468	ESI+: 219
469	ESI+: 249
470	ESI+: 223
471	ESI+: 249
472	ESI+: 279
473	ESI+: 185
474	ESI+: 199
475	ESI+: 318
476	ESI+: 189
477	ESI+: 175
478	ESI+: 250
479	ESI+: 193
480	ESI+: 240
481	ESI+: 285
482	ESI+: 271
483	ESI+: 269
484	ESI+: 361
485	ESI+: 438, 440
486	ESI+: 299
487	ESI+: 299
488	ESI+: 255
489	ESI+: 341
490	ESI+: 354
491	ESI+: 304
492	ESI+: 347
493	ESI+: 354
494	ESI+: 299
495	ESI+: 273

[0290]

[表72]

Rf	Data
496	ESI+: 206
497	APCI/ESI+: 249
498	APCI/ESI+: 265
499	ESI+: 171
500	ESI+: 347
501	ESI+: 321
502	ESI+: 323
503	ESI+: 333
504	ESI+: 309
505	ESI+: 240
506	ESI+: 254
507	APCI/ESI+: 307
508	APCI/ESI+: 324
509	ESI+: 340
510	APCI/ESI+: 390
511	ESI+: 318
512	ESI+: 290
513	ESI+: 286
514	ESI+: 288
515	ESI+: 482 [M]+
516	ESI+: 411 [M]+
517	ESI+: 494 [M]+
518	ESI+: 270
519	ESI+: 270
520	ESI+: 374
521	ESI+: 287
522	ESI+: 288
523	ESI+: 345
524	ESI+: 331
525	ESI+: 387
526	ESI+: 317
527	ESI+: 287
528	ESI+: 364

[0291]

[表73]

Rf	Data
529	ESI+: 432
530	APCI/ESI+: 325
531	APCI/ESI+: 241
532	APCI/ESI+: 255
533	APCI/ESI+: 241
534	APCI/ESI+: 255
535	APCI/ESI+: 317
536	APCI/ESI+: 317
537	ESI+: 339
538	ESI+: 353
539	ESI+: 339
540	ESI+: 255
541	ESI+: 418
542	ESI+: 353
543	ESI+: 448
544	ESI+: 339
545	ESI+: 339
546	ESI+: 460
547	ESI+: 422
548	ESI+: 192
549	APCI/ESI+: 339
550	APCI/ESI+: 407
551	APCI/ESI+: 418
552	APCI/ESI+: 451
553	APCI/ESI+: 404
554	ESI+: 414
555	ESI+: 297
556	ESI+: 437
557	ESI+: 409
558	ESI+: 395
559	ESI+: 409
560	ESI+: 423
561	APCI/ESI+: 451

[0292]

[表74]

Rf	Data
562	APCI/ESI+: 451
563	ESI+: 306
564	ESI+: 206
565	ESI+: 340
566	ESI+: 337
567	ESI+: 590
568	EI: 222
569	ESI+: 342
570	APCI/ESI+: 314
571	APCI/ESI+: 314
572	ESI+: 265
573	EI: 236 +
574	FAB+: 273
575	ESI+: 316
576	FAB+: 280
577	ESI+: 374
578	ESI+: 303
579	ESI+: 303
580	ESI+: 397
581	ESI+: 326
582	ESI+: 339
583	ESI+: 347
584	ESI+: 305
585	ESI+: 297
586	ESI+: 173
587	ESI+: 277
588	ESI+: 327
589	EI: 256, 258
590	ESI+: 261, 263
591	ESI+: 289, 291
592	EI: 142
593	APCI/ESI+: 362
594	APCI/ESI+: 243, 245

[0293]

[表75]

Rf	Data
595	APCI/ESI+: 521, 523, 524
596	APCI/ESI+: 243, 245
597	ESI+: 502
598	ESI+: 376
599	ESI+: 305
600	ESI+: 305
601	ESI+: 313
602	ESI+: 429
603	ESI+: 401
604	ESI+: 415
605	ESI+: 399
606	ESI+: 328
607	APCI/ESI+: 346
608	APCI/ESI+: 318
609	APCI/ESI+: 318
610	APCI/ESI+: 310
611	APCI/ESI+: 349
612	ESI+: 312
613	APCI/ESI+: 249
614	ESI+: 258、260
615	ESI+: 489
616	ESI+: 515
617	ESI+: 419
618	ESI+: 447
619	ESI+: 503
620	APCI/ESI+: 365
621	ESI+: 440
622	FAB+: 232
623	ESI+: 293
624	ESI+: 194
625	ESI+: 410
626	ESI+: 424
627	ESI+: 279

[0294]

[表76]

Rf	Data
628	ESI+: 289
629	ESI+: 289
630	ESI+: 306
631	ESI+: 302
632	ESI+: 318
633	ESI+: 331
634	ESI+: 532
635	ESI+: 504
636	ESI+: 441
637	ESI+: 566
638	APCI/ESI+: 259
639	ESI+: 460
640	ESI+: 552
641	ESI+: 582
642	ESI+: 454
643	APCI/ESI+: 552
644	ESI+: 490
645	APCI/ESI+: 538
646	ESI+: 548
647	ESI+: 279
648	ESI+: 194
649	ESI+: 347
650	APCI/ESI+: 319
651	APCI/ESI+: 360
652	APCI/ESI+: 390
653	APCI/ESI+: 249
654	APCI/ESI+: 305
655	APCI/ESI+: 305
656	APCI/ESI+: 355
657	APCI/ESI+: 326
658	APCI/ESI+: 348
659	APCI/ESI+: 346
660	APCI/ESI+: 305

[0295]

[表77]

Rf	Data
661	APCI/ESI+: 279
662	APCI/ESI+: 235
663	ESI+: 238
664	ESI+: 300
665	ESI+: 340
666	ESI+: 354
669	ESI+: 349
670	ESI+: 236
671	APCI/ESI+: 303
672	ESI+: 433
673	ESI+: 305
674	ESI+: 291
675	ESI+: 305
676	ESI+: 319
677	ESI+: 144
678	ESI+: 454
679	ESI+: 328
680	ESI+: 330
681	ESI+: 365
682	ESI+: 351
683	ESI+: 296
684	ESI+: 322
685	APCI/ESI+: 376
686	APCI/ESI+: 335
687	ESI+: 346
688	APCI/ESI+: 376
689	APCI/ESI+: 375
690	APCI/ESI+: 360
691	APCI/ESI+: 408
692	APCI/ESI+: 388
693	APCI/ESI+: 402
694	APCI/ESI+: 386
695	APCI/ESI+: 379

[0296]

[表78]

Rf	Data
696	APCI/ESI+: 393
697	ESI+: 332
698	ESI+: 318
699	ESI+: 362
700	ESI+: 348
701	ESI+: 342
702	ESI+: 365
703	ESI+: 337
704	ESI+: 323
705	ESI+: 337
706	ESI+: 377
707	ESI+: 289
708	ESI+: 303
709	APCI/ESI+: 362
710	ESI+: 264
711	ESI+: 264
712	ESI+: 151
713	ESI+: 386
714	APCI/ESI+: 283
715	APCI/ESI+: 253
716	APCI/ESI+: 281
717	APCI/ESI+: 345
718	APCI/ESI+: 422
719	APCI/ESI+: 374
720	APCI/ESI+: 388
721	APCI/ESI+: 329
722	APCI/ESI+: 422
723	APCI/ESI+: 315
724	ESI+: 389
725	ESI+: 417
726	APCI/ESI+: 297
727	APCI/ESI+: 323
728	APCI/ESI+: 309

[0297]

[表79]

Rf	Data
729	APCI/ESI+: 364
730	APCI/ESI+: 351
731	APCI/ESI+: 345
732	APCI/ESI+: 345
733	APCI/ESI+: 316
734	APCI/ESI+: 316
735	APCI/ESI+: 316
736	APCI/ESI+: 418
737	APCI/ESI+: 404
738	APCI/ESI+: 404
739	APCI/ESI+: 423
740	APCI/ESI+: 423
741	APCI/ESI+: 423
742	APCI/ESI+: 337
743	APCI/ESI+: 351
744	APCI/ESI+: 404
745	APCI/ESI+: 402
746	APCI/ESI+: 432
747	APCI/ESI+: 336
748	APCI/ESI+: 364
749	ESI+: 200
750	ESI+: 488
751	ESI+: 488
752	ESI+: 403
753	ESI+: 401
754	ESI+: 164
755	ESI+: 335
756	ESI+: 321
757	ESI+: 454
758	ESI+: 452
759	ESI+: 452
760	
761	ESI+: 371

[0298]

[表80]

Rf	Data
762	APCI/ESI+: 375
763	APCI/ESI+: 389
764	APCI/ESI+: 375
765	APCI/ESI+: 389
766	ESI+: 447
767	APCI/ESI+: 389
768	APCI/ESI+: 403
769	ESI+: 309
770	ESI+: 365
771	ESI+: 391
772	ESI+: 493
773	APCI/ESI+: 396
774	APCI/ESI+: 410
775	APCI/ESI+: 289
776	APCI/ESI+: 303
777	APCI/ESI+: 315
778	APCI/ESI+: 317
779	APCI/ESI+: 317
780	APCI/ESI+: 357
781	APCI/ESI+: 318
782	APCI/ESI+: 346
783	APCI/ESI+: 358
784	APCI/ESI+: 360
785	ESI+: 373
786	ESI+: 381
787	ESI+: 408
788	ESI+: 368
789	ESI+: 382
790	ESI+: 373
791	APCI/ESI+: 403
792	APCI/ESI+: 401
793	ESI+: 271
794	ESI+: 285

[0299]

[表81]

Rf	Data
795	ESI+: 273
796	ESI+: 326
797	ESI+: 359
798	ESI+: 385
799	ESI+: 289
800	ESI+: 317
801	ESI+: 373
802	APCI/ESI+: 351
803	ESI+: 165
804	ESI+: 223
805	ESI+: 138
806	ESI+: 156
807	ESI+: 304
808	ESI+: 183
809	ESI+: 241
810	ESI+: 379
811	ESI+: 474
812	ESI+: 446
813	ESI+: 441
814	ESI+: 446
815	NMR-$CDCl_3$: 0.10(6H, s), 0.93(9H, s), 1.04-1.12(2H, m), 1.60-1.70(3H, m), 2.38-2.49(1H, m), 2.63-2.73(2H, m), 3.60-3.66(2H, m), 4.00-4.19(4H, m), 4.75(2H, s), 6.37(1H, t, J = 7Hz), 6.82-6.87(1H, t), 6.96(1H, t, J = 7Hz).
816	ESI+: 446
817	ESI+: 289
818	ESI+: 319
819	ESI+: 317
820	ESI+: 307
821	ESI+: 195
822	ESI+: 193
823	ESI+: 168
824	ESI+: 323
825	ESI+: 407
826	ESI+: 332

[0300]

[表82]

Rf	Data
827	ESI+: 327
828	ESI+: 332
829	ESI+: 332
830	ESI+: 291
831	ESI+: 281
832	ESI+: 349
833	ESI+: 337
834	ESI+: 321
835	ESI+: 333
836	ESI+: 337
837	ESI+: 351
838	ESI+: 343
839	ESI+: 347
840	ESI+: 362
841	ESI+: 223
842	ESI+: 305

[0301] 実施例1

1-(3-{2-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]エチル}フェニル)メタンアミン（97 mg）とDMF（2 ml）の混合物に、CDI（106 mg）を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、EtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮して反応混合物を得た。グアニジン塩酸塩（40 mg）とtert-ブトキシカリウム（45 mg）をDMF（2 ml）に懸濁させ、先程得た反応混合物のDMF溶液(1 ml)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た後、水を加え、不溶物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、当該精製物（87 mg）とMeCN及び水の9:1の混合溶媒（3 ml）の混合物に、L-酒石酸（34 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ取して1-カルバミミドイル-3-(3-{2-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]エチル}ベンジル)ウレア　L-酒石酸塩（173 mg）を得た。

[0302] 実施例2

{3-[4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロフ

ェニル}メタノール（241 mg）とDMF（7 ml）の混合物にCDI（248 mg）を加え、室温で2時間撹拌した。この混合物に室温でグアニジン炭酸塩（344 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。有機層を減圧下留去し、残渣に水を加え、生じた固体を濾取した。

得られた固体を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー($CHCl_3$/MeOH)で精製しした。得られた精製物（265 mg）とEtOH（10 ml）の混合物に、L-酒石酸（99.3 mg）を加え、室温で3時間撹拌した。固体を濾取し、EtOHで洗浄後、50℃で減圧乾燥し、3-[4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート（181 mg）を得た。

[0303] 実施例3

1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-4-オール（187 mg）、DMF（5.5 ml）とCDI（201 mg）を混合し、室温で2時間撹拌した。反応混合物に炭酸グアニジン（279 mg）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、氷冷して30分間撹拌し、生じた固体を濾取し、水で洗浄後、減圧下50℃で乾燥した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、2-フルオロ-3-[4-ヒドロキシ-4-(ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-イル]ベンジル　カルバミミドイルカルバマート（160 mg）を得た。

[0304] 実施例23

1-{4-[({5-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}プロパン-1-オン（124 mg）とDMF（3 ml）の混合物にCDI（110 mg）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物にグアニジン炭酸塩（220 mg）を加え、室温で終夜攪拌した。有機層を減圧下留去し、残渣に水を加え、生じた固体を濾取した。

得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製した。得られた精製物(135.1 mg)とEtOH（2 ml）の混合物に、４M塩化水素/ジオキサン溶液（0.1 ml）を加え室温で一時間攪拌し減圧濃縮した。得られた固体をエーテルで洗浄後濾収し、2-フルオロ-3-{2-[(1-プロピオニルピペリ

ジン-4-イル)メトキシ]ピリミジン-5-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート 二塩酸塩(140 mg)を無色固体として得た。

[0305] 実施例112

1-(4-{5-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}ピペラジン-1-イル)-2-メトキシエタノン（216 mg）とDMF（6 ml）の混合物にCDI（225 mg）を加え室温にて2時間攪拌した。更にこの混合物にグアニジン炭酸塩（220 mg）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、$CHCl_3$にて抽出した。有機層をNa_2SO_4にて乾燥し、有機層を減圧留去した。得られた残渣(166.9 mg)とMeCN及び水の９：１の混合溶媒（4 ml）の混合物に、L-酒石酸（59 mg）をMeCN及び水の９：１の混合溶媒（1 ml）に溶解させた混合物を加え、室温で攪拌した。析出した固体を濾収し、3-{2-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート L-酒石酸塩(177 mg)を無色固体として得た。

[0306] 実施例316

2-フルオロ-3-{4-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート（285 mg）とEtOH（5 ml）の混合物に４M塩化水素/EtOH溶液(1.5 ml)加え、室温で攪拌した。析出した黄色固体を濾取し、EtOHにて洗浄した。得られた固体を40℃にて減圧乾燥し、2-フルオロ-3-{4-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート 三塩酸塩（330 mg）を得た。

[0307] 実施例317

エチル（{1-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}オキシ)アセタート（45 mg）をエタノールに混合し、L-酒石酸（15 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、ジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取して、エチル（{1-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}オキシ)アセタート L-

酒石酸塩（28 mg）を得た。

[0308] 実施例318

4-{4-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-3-クロロ安息香酸メチル（208 mg）、THF（2 ml）及びEtOH（2 ml）の混合物に１M NaOH水溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を１M塩酸で中和し、析出した固体をろ取した。得られた固体とジオキサン（3 ml）の混合物に4M塩化水素/ジオキサン溶液（1 ml）を加え、室温で終夜攪拌した。不溶物をろ取し、4-{4-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-3-クロロ安息香酸二塩酸塩（112 mg）を得た。

[0309] 実施例319

{3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル}メタノール（230 mg）とDMF（6 ｍｌ）の混合物に、氷冷下、水素化ナトリウム（50%ミネラルオイル懸濁品、45 mg）を加えた。同温度にて30分間攪拌した後、CDI（275 mg）を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、炭酸グアニジン（460 mg）、DBU（388 mg）を加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣に水を加え、生じた不溶物をろ取した。得られた固体を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）にて精製した。得られた精製物（54 mg）、MeCN及び水の混合物にL-酒石酸（23 mg）を加え、室温にて30分間攪拌した。生じた不溶物をろ取し、MeCNにて洗浄後、3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート L-酒石酸塩（66 mg）を得た。

[0310] 実施例328

5-[4-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}-2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸　メチルエステル（326 mg）とTHF（9 ml）、MeOH（3ｍｌ）の混合物に1M NaOH水溶液（1.14 ml）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に1M塩酸（1.14 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。生じた固体を濾取し、水で洗浄後、50℃で減圧乾燥して、5-[

4-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}-2-フルオロフェニル) ピペラジン-1-イル] ピリジン-2-カルボン酸 (293 mg) を得た。

[0311] 実施例344

4-{1-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸エチル(256 mg)、THF (3.3 ml) 及びEtOH (3.3 ml) の混合物に1M NaOH水溶液を加え、室温で終夜撹拌した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧下留去後、残渣に0℃で水及び1M塩酸 (1.052 ml) を加え、0℃で30分間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄後、50℃で減圧乾燥した。反応混合物にMeCN (8 ml) を加え、L-酒石酸 (76.6 mg)、MeCN (4ml) 及び水 (0.2ml) の混合物を加え、室温で終夜撹拌した。固体を濾取し、MeCNで洗浄後、50℃で減圧乾燥して、4-{1-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル}ブタン酸 L-酒石酸塩 (276 mg) を得た。

[0312] 実施例345

1-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル 安息香酸 (252mg) とMeOHの混合物に1M NaOH水溶液 (1ml) を加え、室温で３時間攪拌した。反応混合物に1M HCl水溶液 (1ml) を加えた後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィ ($CHCl_3$/MeOH) で精製した。
得られた精製物にEtOHを加え、4M塩化水素/ジオキサン (1ml) を加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、ジエチルエーテルを加え、析出してきた固体をろ取して2-フルオロ-3-[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート 二塩酸塩 (110mg) を得た。

[0313] 実施例347

1-(3-{2-[3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}フェニル)メタンアミン (158 mg) とDMF (3 ml) の混合物にCDI (110 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。

反応混合物を減圧下濃縮した後、EtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮して反応混合物を得た。グアニジン塩酸塩と水素化ナトリウムをDMF（2 ml）に懸濁させ、先程得た反応混合物のDMF(1 ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、不溶物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製した。得られた精製物（73 mg）にMeCN及び水の9:1の混合溶媒（3.3 ml）を加え、更にL-酒石酸（29 mg）を加えて、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ取して1-カルバミミドイル-3-(3-{2-[3-(メトキシメチル）ピロリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ベンジル）ウレア L-酒石酸塩（65 mg）を得た。

[0314] 実施例397

メチル 4-(4-{5-[3-(アミノメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}ピペラジン-1-イル)-3-クロロベンゾアート（207 mg）をDMF（5 ml）に混合し、0℃でCDI（154 mg）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た後、EtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をDMF（5 ml）に混合し、グアニジン塩酸塩（50 mg）とDBU（204 mg）を加え、70℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、不溶物をろ取した。得られた固体を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、メチル 4-{4-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}-3-クロロベンゾアート（208 mg）を得た。

[0315] 実施例398

エチル 1-{5-[3-(アミノメチル)フェニル]ピリミジン-2-イル}ピペリジン-4-カルボキシラート（303 mg）をDMF（5 ml）に混合し、CDI（188 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、EtOAcと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。グアニジン塩酸塩（170mg）と水素化ナトリウム（55%オイル懸濁）（77mg）をDMF（2ml）に懸濁させ、先程得た反応混合物のDMF溶液(1ml)を加

え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、水を加え、不溶物をろ取した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製し、エチル 1-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシラート（74 mg）を得た。

[0316] 実施例546

tert-ブチル [3-(2-クロロピリミジン-5-イル)ベンジル]カルバマート（16 mg）と1-メチル-2-ピロリジノン（0.2 ml）を混合し、エチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシラート

（8 mg）及び炭酸ナトリウム（20mg）を加え90℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、ろ過し、ろ液を分取液体クロマトグラフィー（MeOH/0.1％蟻酸水溶液）にて精製した。得られた精製物にMeOH（0.5 ml）及び4M塩化水素/EtOAc溶液 （0.5 ml）を加え、2時間振盪した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣にDMF（0.2 ml）及びCDI（4 mg）を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物に炭酸グアニジン（9 mg）を加え、90℃にて終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却後、不溶物をろ過し、ろ液を分取液体クロマトグラフィー（MeOH/0.1％ギ酸水溶液）にて精製し、エチル 4-{[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)アミノ]メチル}フェニル)ピリミジン-2-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシラート(1.9 mg)を得た。

[0317] 実施例567

4-{1-[3-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2-フルオロフェニル]アゼチジン-3-イル}ピペリジン（70 mg）とTEA（73 mg）をジクロロメタン（2 ml）と混合し、塩化アセチル（22 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に$CHCl_3$と1M NaOH水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をTHF（2 ml）と混合し、1M TBAF/THF溶液（0.3 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に$CHCl_3$と飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、反応混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH

）で精製した。得られた精製物をDMFと混合し、CDI（65 mg）を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物に炭酸グアニジン（140 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水を加え、不溶物をろ取した。得られた固体を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（$CHCl_3$/MeOH）で精製した。得られた精製物をEtOH(1 ml)に混合し、L-酒石酸（16 mg）を加え、室温で１時間攪拌した。析出した固体をろ取して3-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-イル]-2-フルオロベンジルカルバミミドイルカルバマート L-酒石酸塩（49 mg）を得た。

[0318] 実施例568

3-[4-(6-tert-ブトキシピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート（132 mg）をジクロロメタン（3.4 ml）に溶解し、TFA（508 mg）を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を$CHCl_3$/MeOHに混合し、塩基性シリカゲルを加え、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー($CHCl_3$/ MeOH)で精製した。得られた精製物をEtOH（5 ml）に混合し、L-酒石酸（41.0 mg）を加え、80℃で1時間撹拌後、室温で1時間撹拌した。固体を濾取し、EtOHで洗浄後、減圧下50℃で乾燥し、2-フルオロ-3-[4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）ピペラジン-1-イル］ベンジル カルバミミドイルカルバマート L-酒石酸塩（125 mg）を得た。

[0319] 実施例588

メチル 5-{4-[({1-[2-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル]アゼチジン-3-イル}オキシ)メチル]ピペリジン-1-イル}ピリジン-2-カルボキシラート（69 mg）、DMF（2 ml）とCDI（60 mg）を混合し、室温で3時間撹拌した。反応混合物に炭酸グアニジン（120 mg）を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥し、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（$CHCl_3$/MeOH）で精製した。

得られた精製物を、メタノール（1 ml）とTHF（2 ml）に混合し、1M NaOH

水溶液（0.2 ml）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に1M 塩酸（0.2 ml）を加え、減圧下濃縮した。残渣にメタノールを加え、不溶物を濾別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にメタノールを加え、不溶物を濾別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に少量のメタノールを加え、ジエチルエーテルを加えた。析出した固体をろ取して5-[4-({[1-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}-2-フルオロフェニル)アゼチジン-3-イル]オキシ}メチル)ピペリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸（23 mg）を得た。

[0320] 実施例615

(3-{3-[(6-tert-ブトキシピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}-2-フルオロフェニル)メタノール（120 mg）とDMF（2 ml）の混合物に、CDI（130 mg）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に炭酸グアニジン（260 mg）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水と$CHCl_3$を加え、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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（$CHCl_3$/MeOH）で精製した。得られた精製物をジクロロメタン（2 ml）に混合し、TFA（0.5 ml）を加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と$CHCl_3$を加え、有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をMeCNとH_2Oの95：5の混合溶液に混合し、L-酒石酸（41 mg）を加え、室温で１時間攪拌した。固体をろ取して2-フルオロ-3-{3-[(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル）オキシ］アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート L-酒石酸塩（118 mg）を得た。

[0321] 実施例619

2-フルオロ-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート 塩酸塩（54 mg）、$CHCl_3$（8 ml）とMeOH（3 ml）を混合し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、10分撹拌した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下溶媒を留去した。固体残渣をEtOAcで洗浄、ろ過し、無色固体を得た。

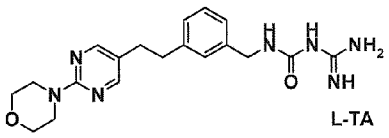
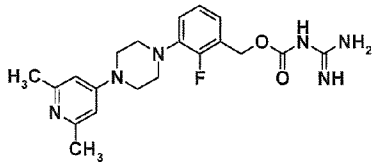
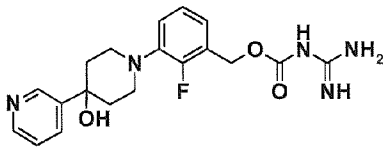
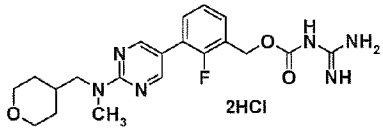
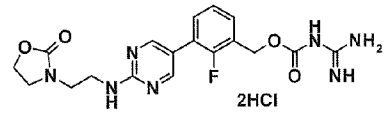
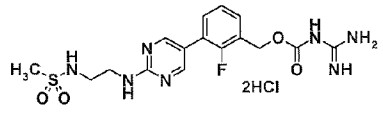
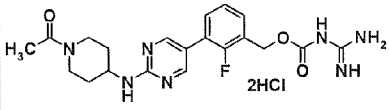
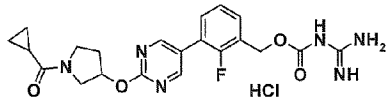
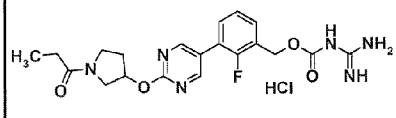
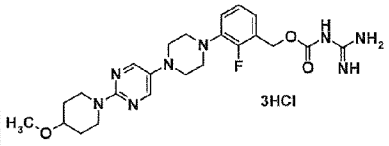
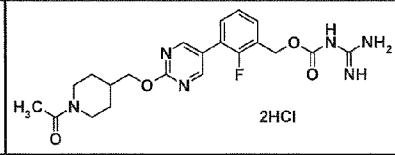
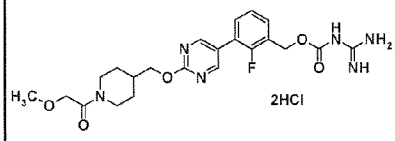
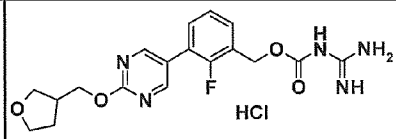
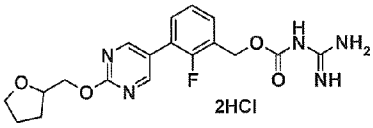
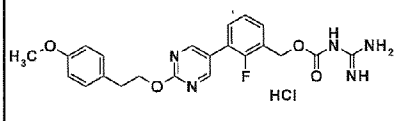
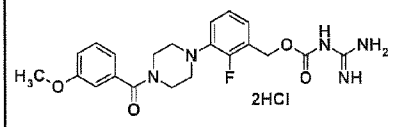
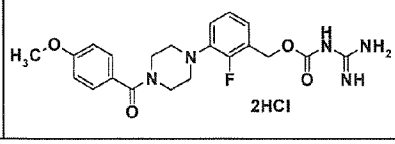
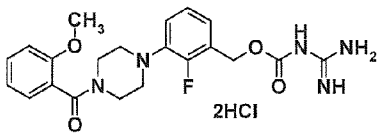
得られた固体をEtOH（0.54 ml）と水（0.54 ml）の混合溶媒に混合し、1M

リン酸水溶液を加え、1時間撹拌した。固体をろ取し、EtOHと水の混合物（1:1）で洗浄した。得られた固体を減圧下50℃で乾燥し、2-フルオロ-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート リン酸塩（45 mg）を無色固体として得た。

[0322] 上記実施例の方法と同様にして、下記表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。後記表に実施例化合物の構造、製造法及び物理化学的データを示す。

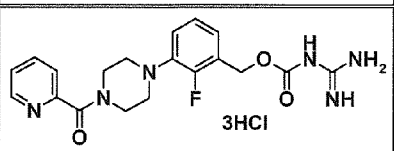
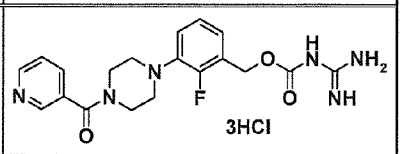
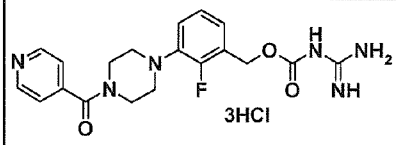
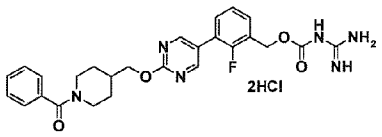
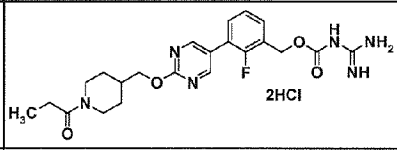
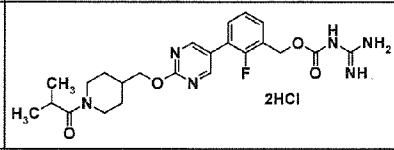
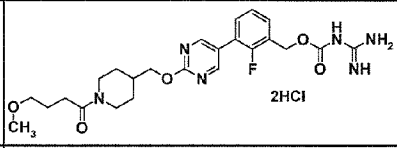
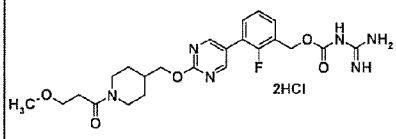
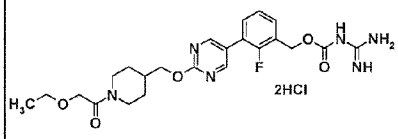
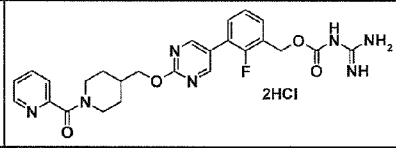
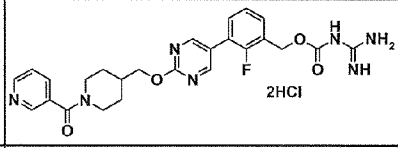
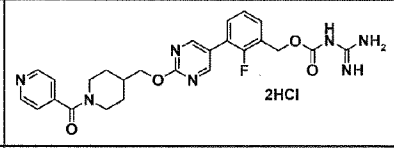
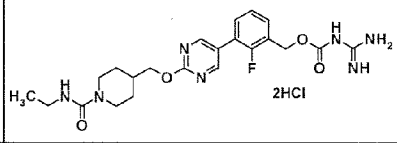
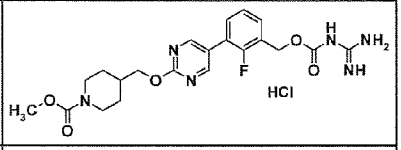
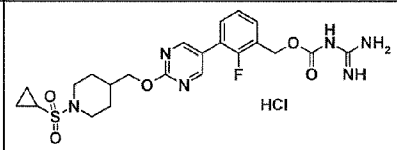
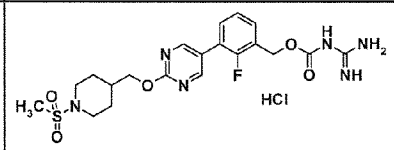
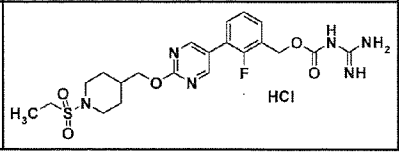
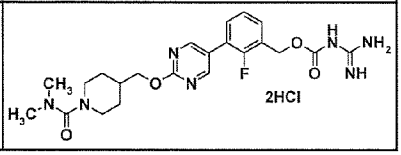
[0323]

[表83]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
1	1	 L-TA	2	2	
3	3		4	23	 2HCl
5	23	 2HCl	6	23	 2HCl
7	23	 2HCl	8	23	 HCl
9	23	 HCl	10	23	 3HCl
11	23	 2HCl	12	23	 2HCl
13	23	 HCl	14	23	 2HCl
15	23	 HCl	16	23	 2HCl
17	23	 2HCl	18	23	 2HCl

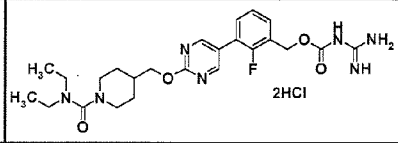
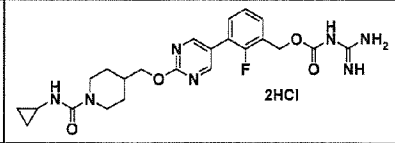
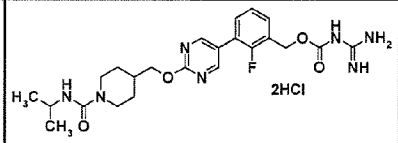
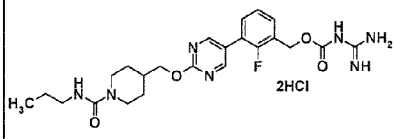
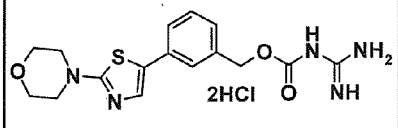
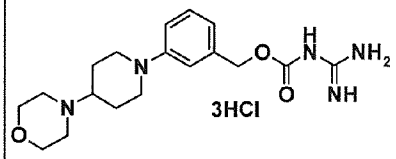
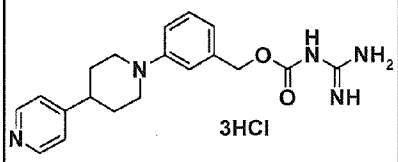
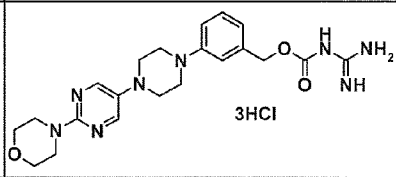
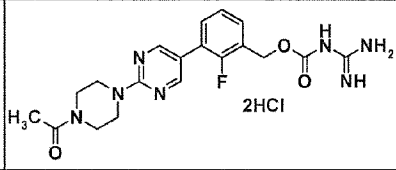
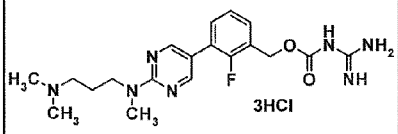
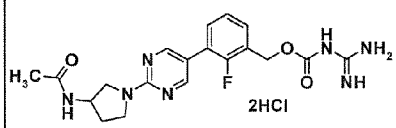
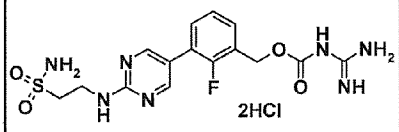
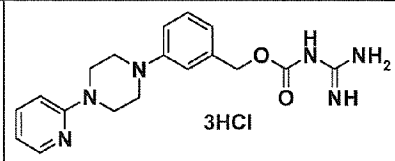
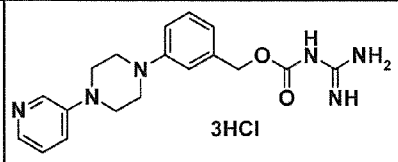
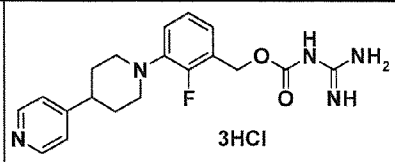
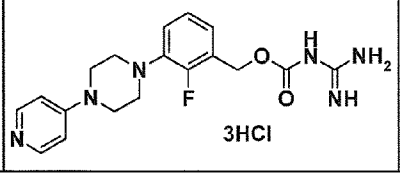
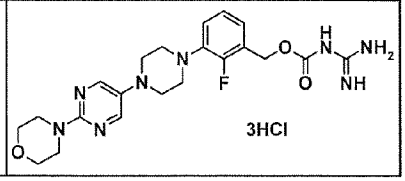
[0324]

[表84]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
19	23	 3HCl	20	23	 3HCl
21	23	 3HCl	22	23	 2HCl
23	23	 2HCl	24	23	 2HCl
25	23	 2HCl	26	23	 2HCl
27	23	 2HCl	28	23	 2HCl
29	23	 2HCl	30	23	 2HCl
31	23	 2HCl	32	23	 HCl
33	23	 HCl	34	23	 HCl
35	23	 HCl	36	23	 2HCl

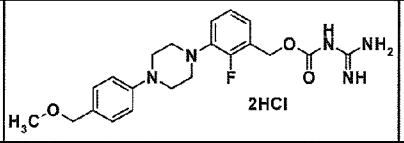
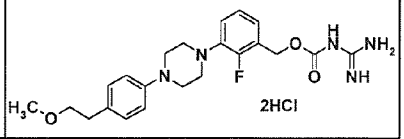
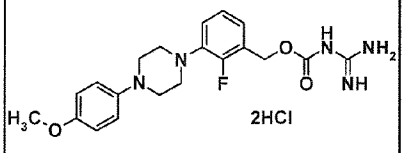
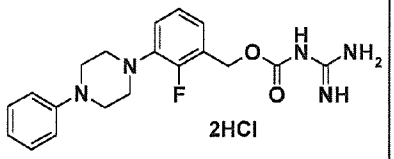
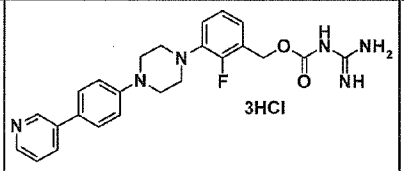
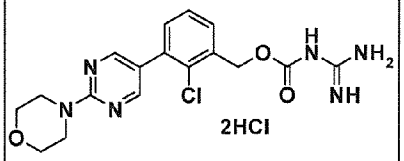
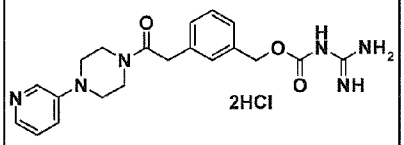
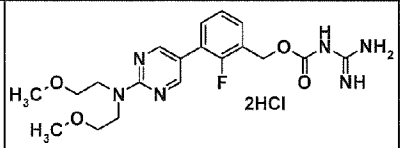
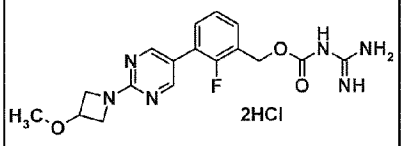
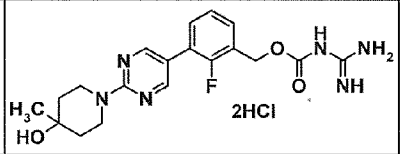
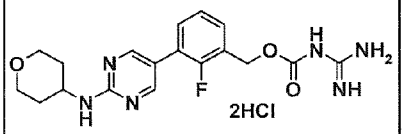
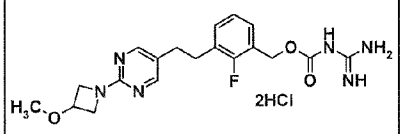
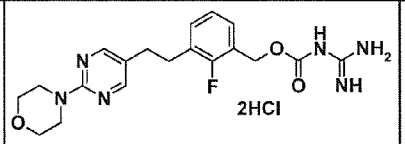
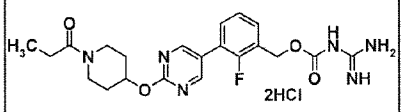
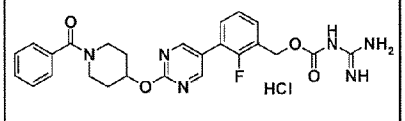
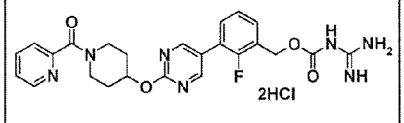
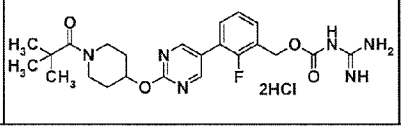
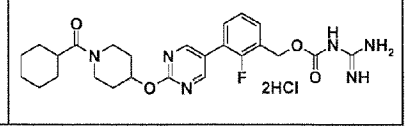
[0325]

[表85]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
37	23		38	23	
39	23		40	23	
41	23		42	23	
43	23		44	23	
45	23		46	23	
47	23		48	23	
49	23		50	23	
51	23		52	23	
53	23		54	23	

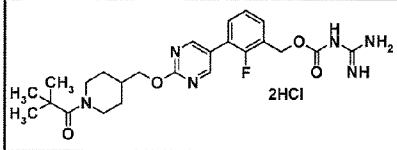
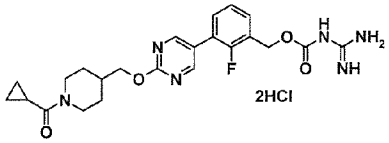
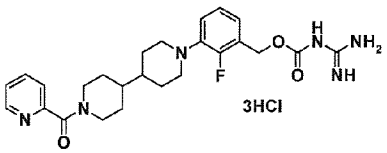
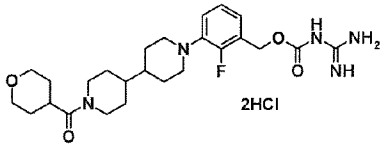
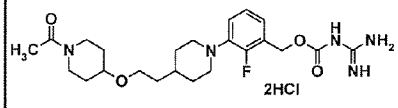
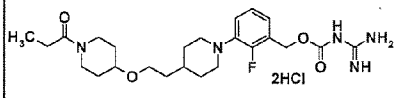
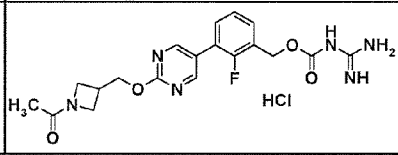
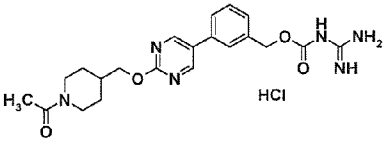
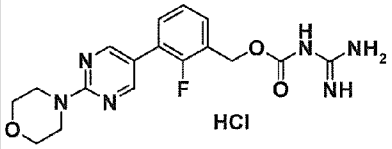
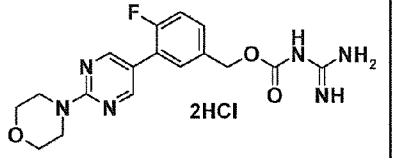
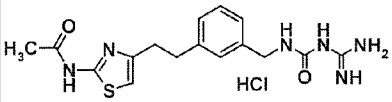
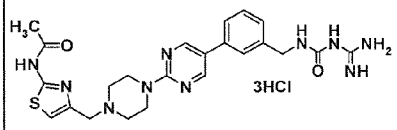
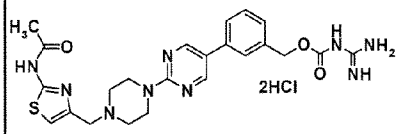
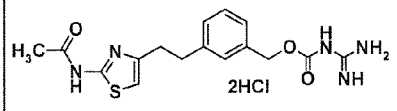
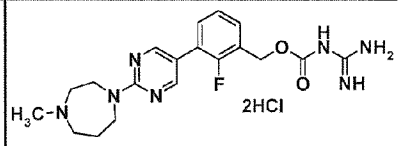
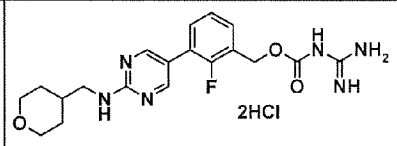
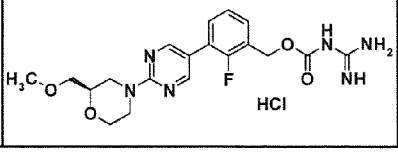
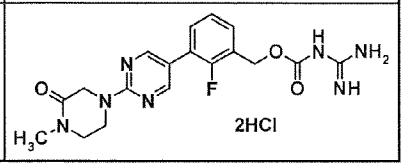
[0326]

[表86]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
55	23		56	23	
57	23		58	23	
59	23		60	23	
61	23		62	23	
63	23		64	23	
65	23		66	23	
67	23		68	23	
69	23		70	23	
71	23		72	23	

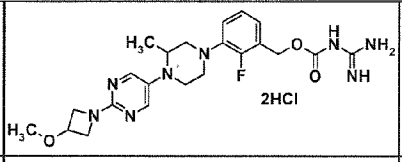
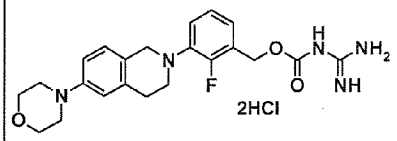
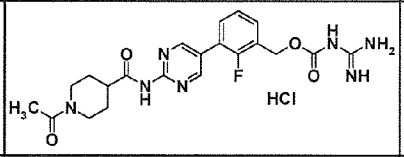
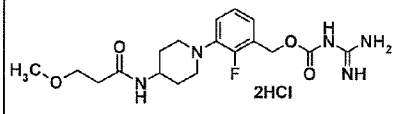
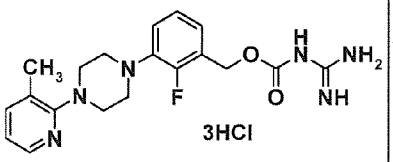
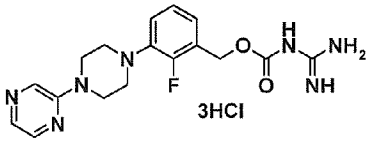
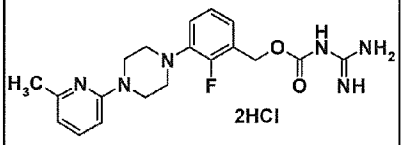
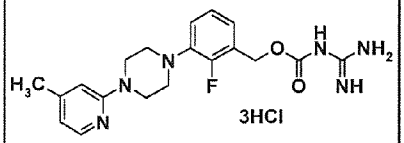
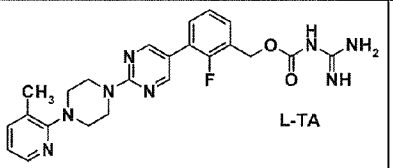
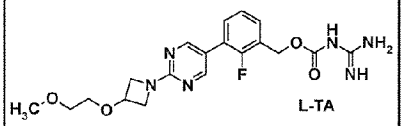
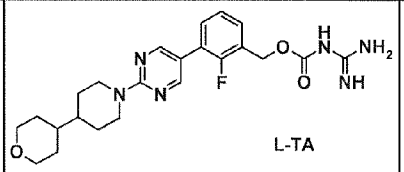
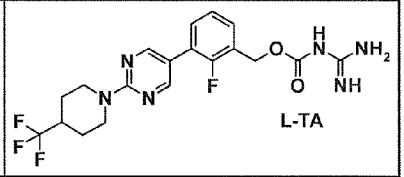
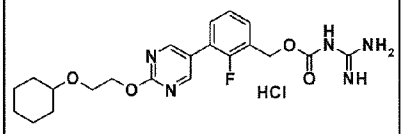
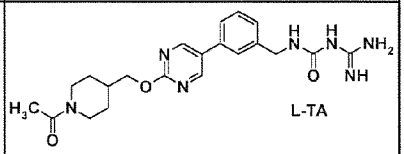
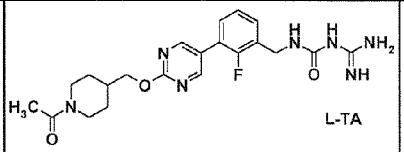
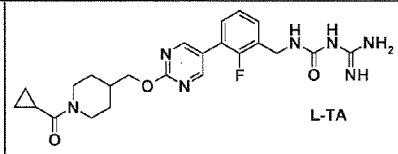
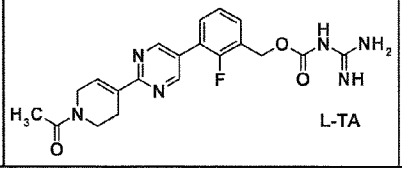
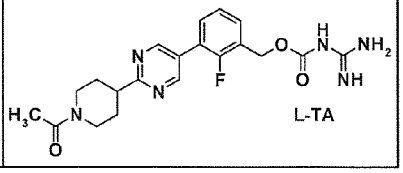
[0327]

[表87]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
73	23	 2HCl	74	23	 2HCl
75	23	 3HCl	76	23	 2HCl
77	23	 2HCl	78	23	 2HCl
79	23	 HCl	80	23	 HCl
81	23	 HCl	82	23	 2HCl
83	23	 HCl	84	23	 3HCl
85	23	 2HCl	86	23	 2HCl
87	23	 2HCl	88	23	 2HCl
89	23	 HCl	90	23	 2HCl

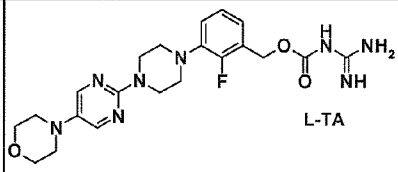
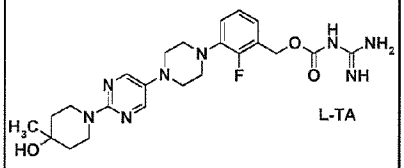
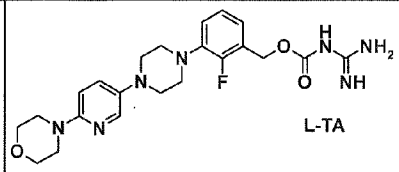
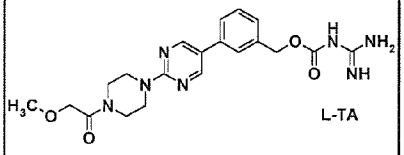
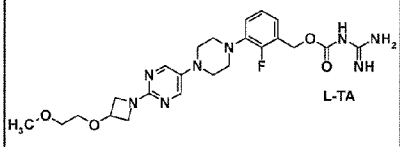
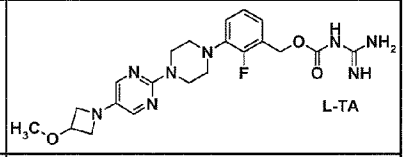
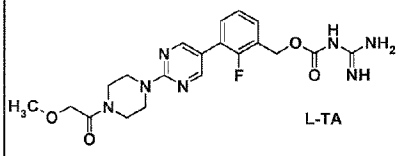
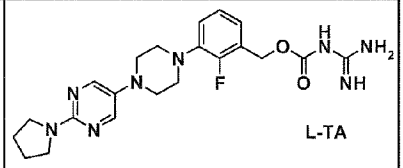
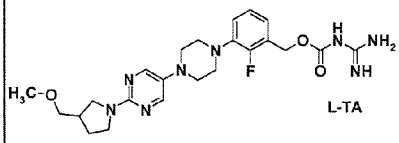
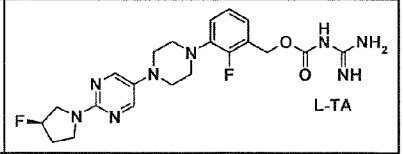
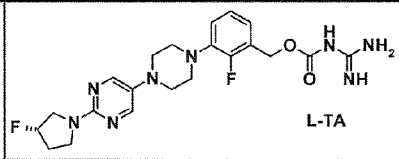
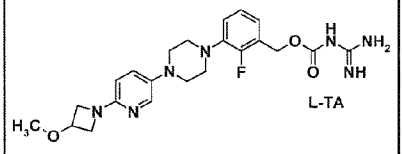
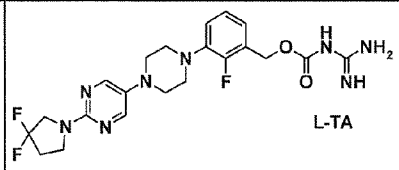
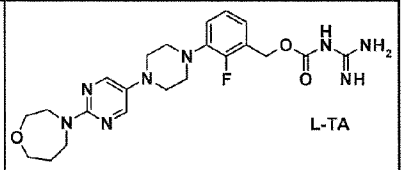
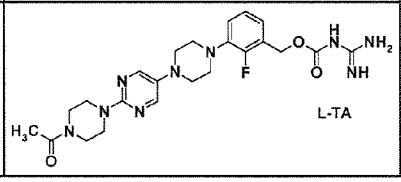
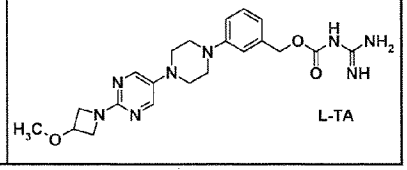
[0328]

[表88]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
91	23	 2HCl	92	23	 2HCl
93	23	 HCl	94	23	 2HCl
95	23	 3HCl	96	23	 3HCl
97	23	 2HCl	98	23	 3HCl
99	112	 L-TA	100	112	 L-TA
101	112	 L-TA	102	112	 L-TA
103	23	 HCl	104	112	 L-TA
105	112	 L-TA	106	112	 L-TA
107	112	 L-TA	108	112	 L-TA

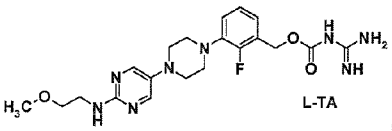
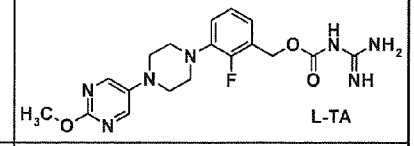
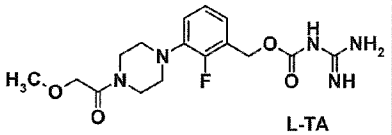
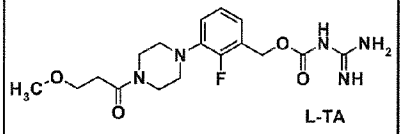
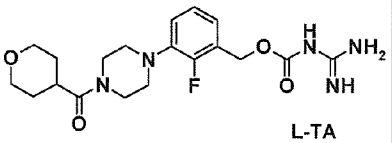
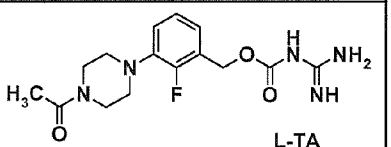
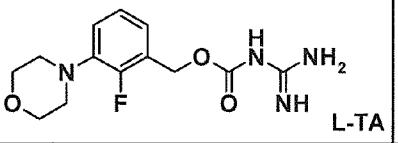
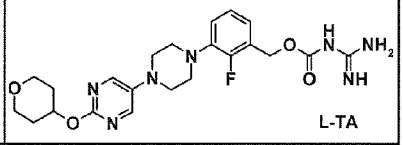
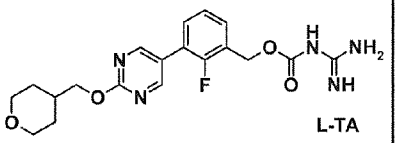
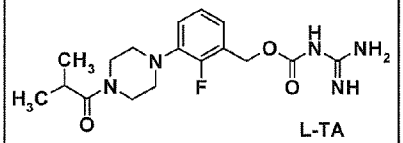
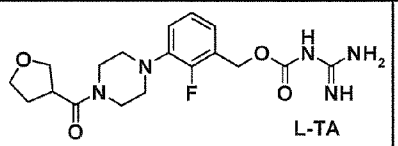
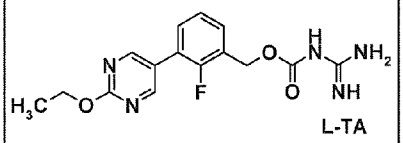
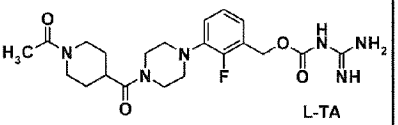
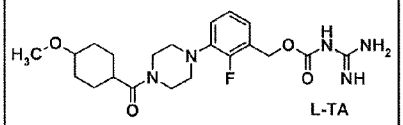
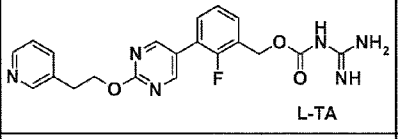
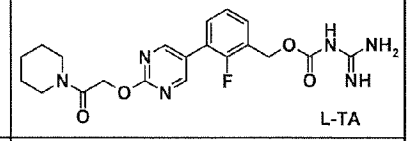
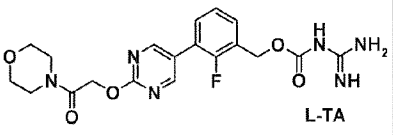
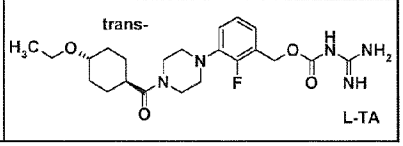
[0329]

[表89]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
109	112		110	112	
111	112		112	112	
113	112		114	112	
115	112		116	112	
117	112		118	112	
119	112		120	112	
121	112		122	112	
123	112		124	112	

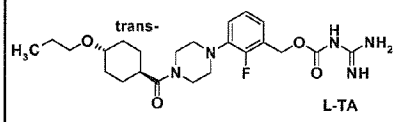
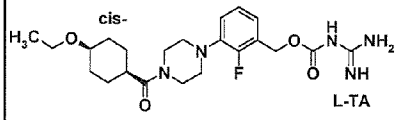
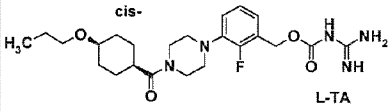
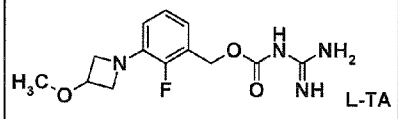
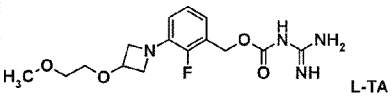
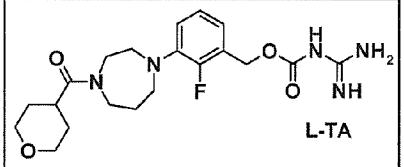
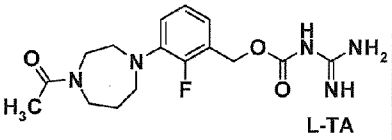
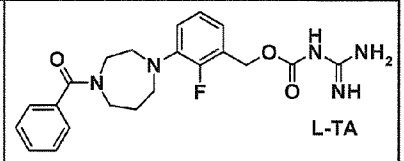
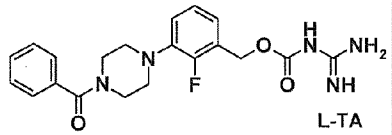
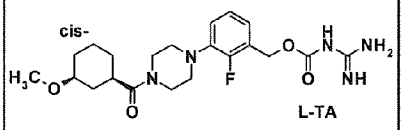
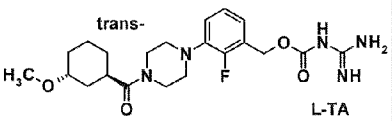
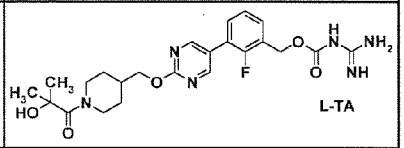
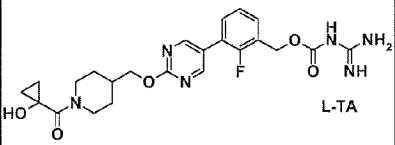
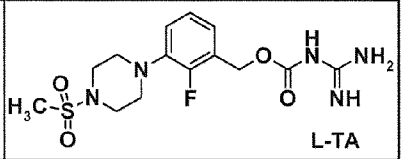
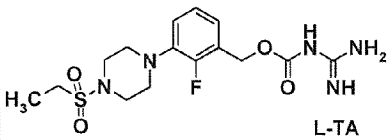
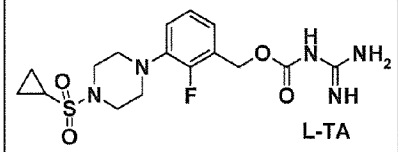
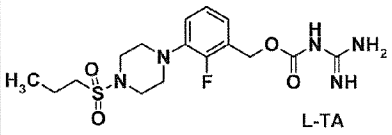
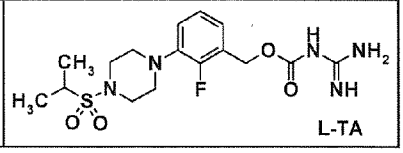
[0330]

[表90]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
125	112	 L-TA	126	112	 L-TA
127	112	 L-TA	128	112	 L-TA
129	112	 L-TA	130	112	 L-TA
131	112	 L-TA	132	112	 L-TA
133	112	 L-TA	134	112	 L-TA
135	112	 L-TA	136	112	 L-TA
137	112	 L-TA	138	112	 L-TA
139	112	 L-TA	140	112	 L-TA
141	112	 L-TA	142	112	 L-TA

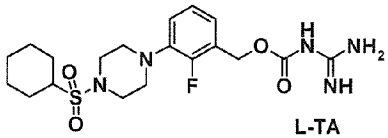
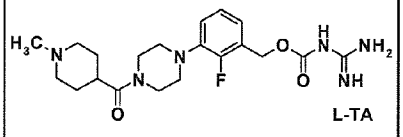
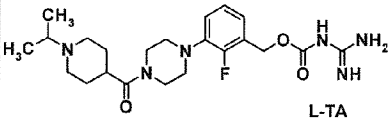
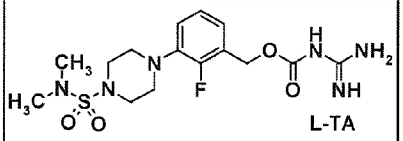
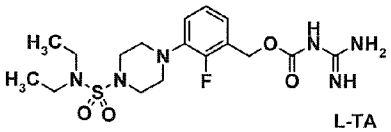
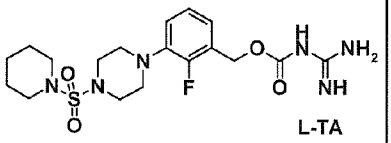
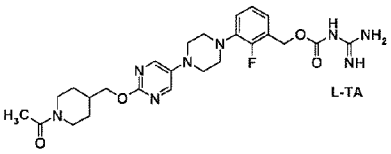
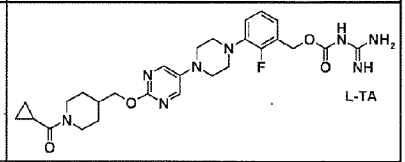
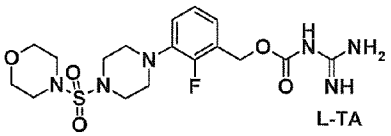
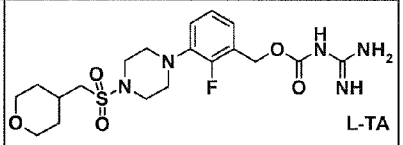
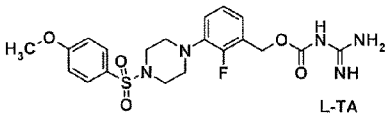
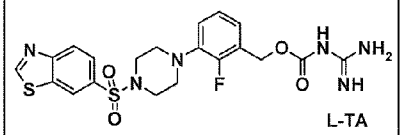
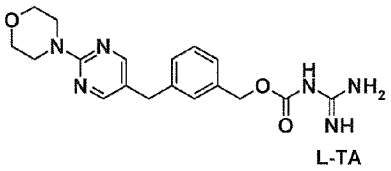
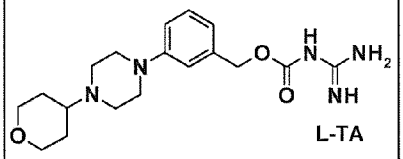
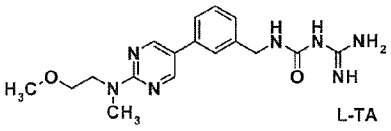
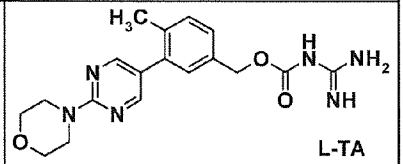
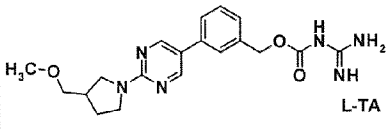
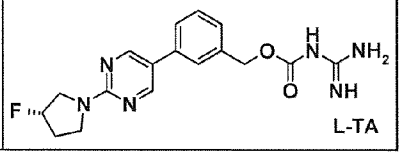
[0331]

[表91]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
143	112		144	112	
145	112		146	112	
147	112		148	112	
149	112		150	112	
151	112		152	112	
153	112		154	112	
155	112		156	112	
157	112		158	112	
159	112		160	112	

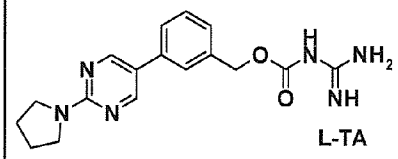
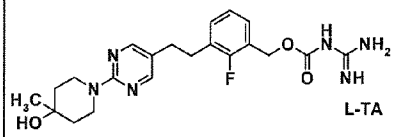
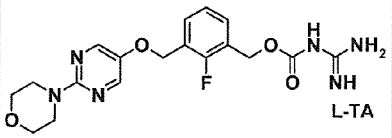
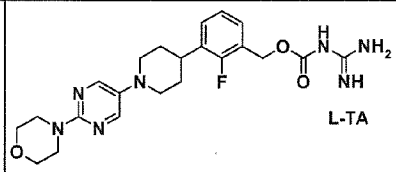
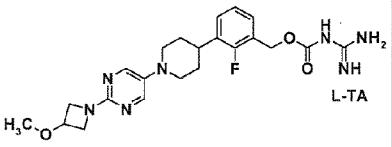
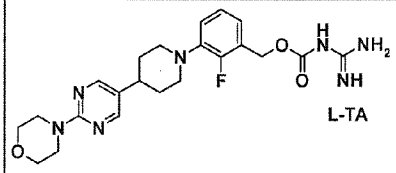
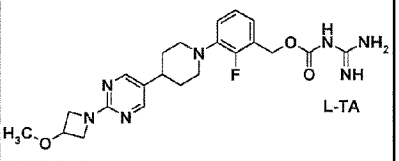
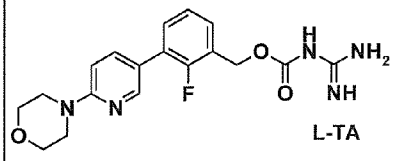
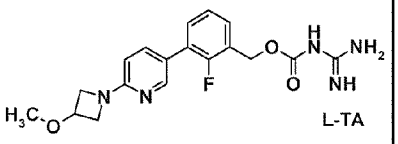
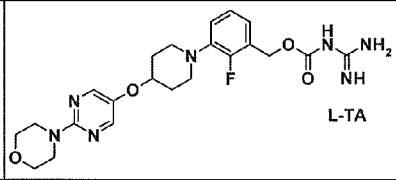
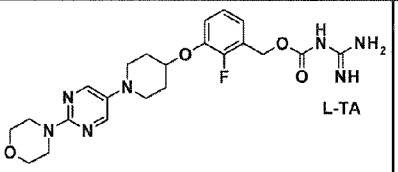
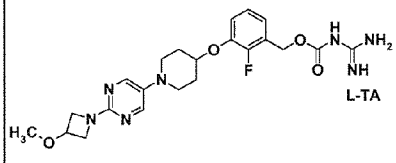
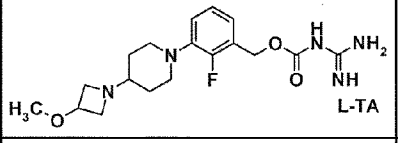
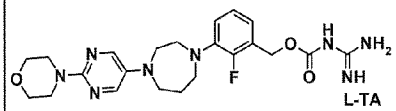
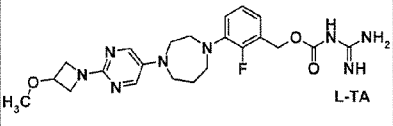
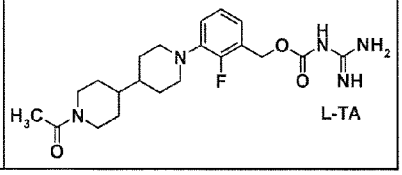
[0332]

[表92]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
161	112	 L-TA	162	112	 L-TA
163	112	 L-TA	164	112	 L-TA
165	112	 L-TA	166	112	 L-TA
167	112	 L-TA	168	112	 L-TA
169	112	 L-TA	170	112	 L-TA
171	112	 L-TA	172	112	 L-TA
173	112	 L-TA	174	112	 L-TA
175	112	 L-TA	176	112	 L-TA
177	112	 L-TA	178	112	 L-TA

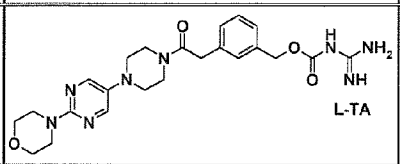
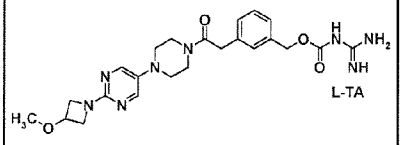
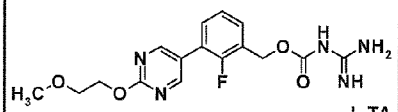
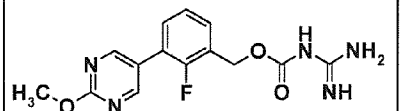
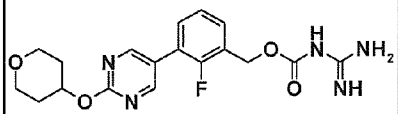
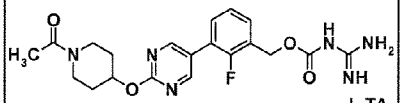
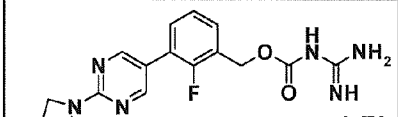
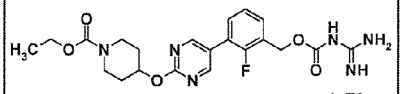
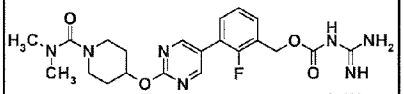
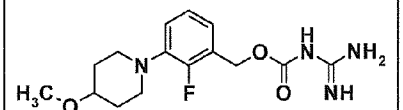
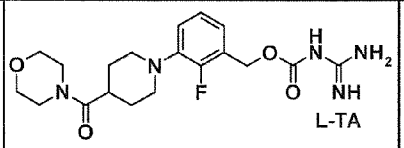
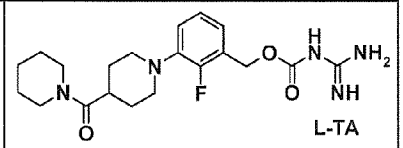
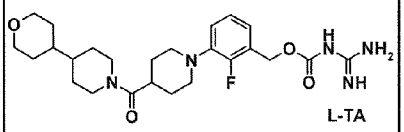
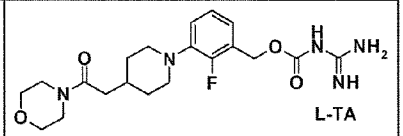
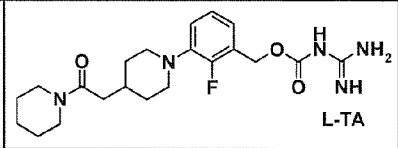
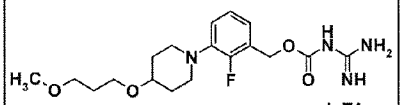
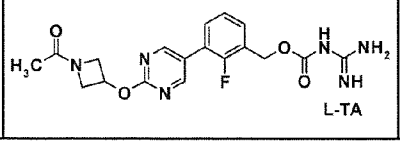
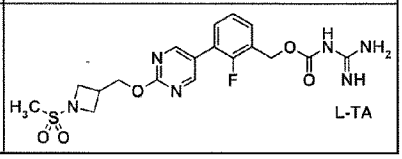
[0333]

[表93]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
179	112	 L-TA	180	112	 L-TA
181	112	 L-TA	182	112	 L-TA
183	112	 L-TA	184	112	 L-TA
185	112	 L-TA	186	112	 L-TA
187	112	 L-TA	188	112	 L-TA
189	112	 L-TA	190	112	 L-TA
191	112	 L-TA	192	112	 L-TA
193	112	 L-TA	194	112	 L-TA

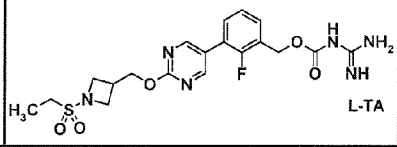
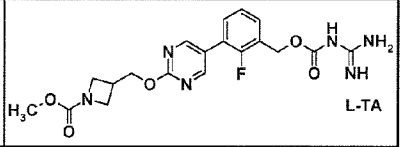
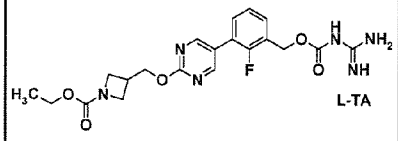
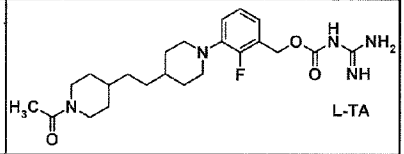
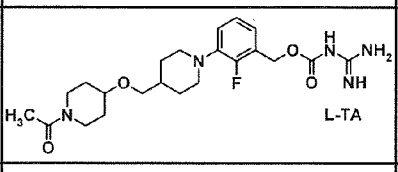
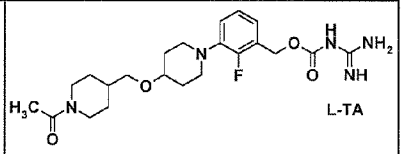
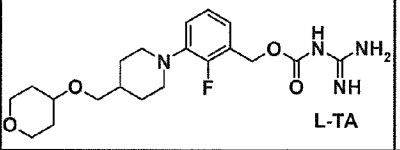
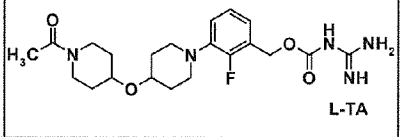
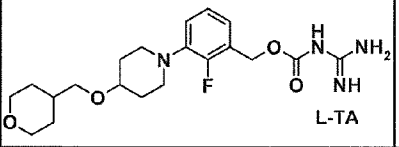
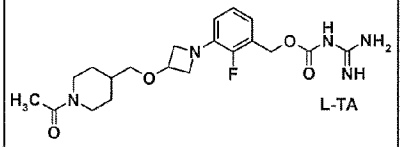
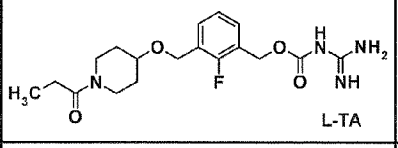
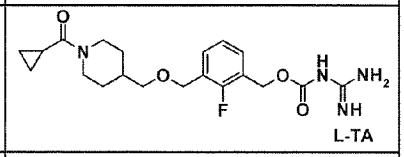
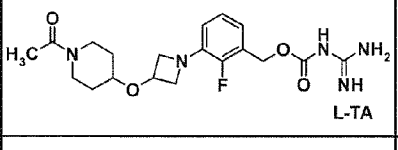
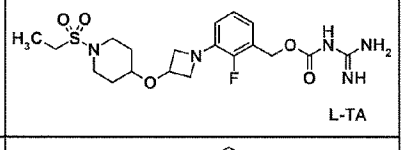
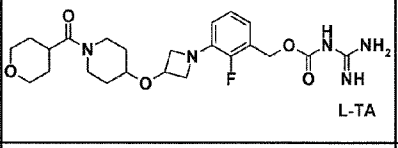
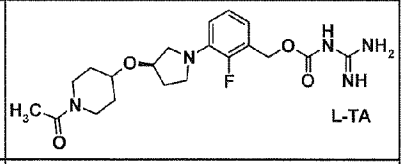
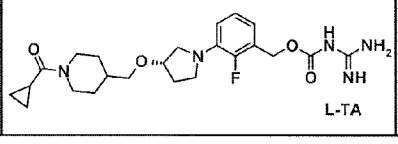
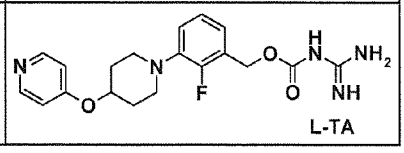
[0334]

[表94]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
195	112	 L-TA	196	112	 L-TA
197	112	 L-TA	198	112	 L-TA
199	112	 L-TA	200	112	 L-TA
201	112	 L-TA	202	112	 L-TA
203	112	 L-TA	204	112	 L-TA
205	112	 L-TA	206	112	 L-TA
207	112	 L-TA	208	112	 L-TA
209	112	 L-TA	210	112	 L-TA
211	112	 L-TA	212	112	 L-TA

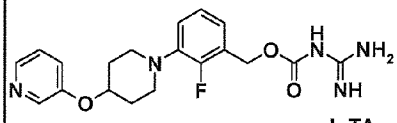
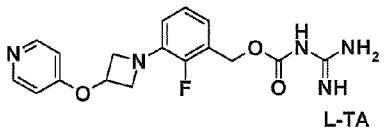
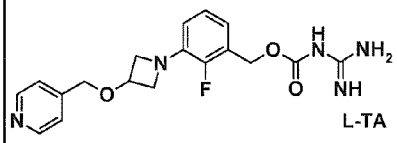
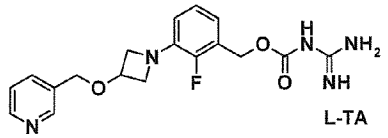
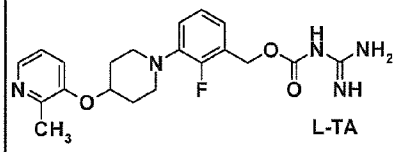
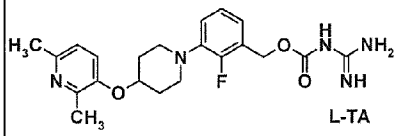
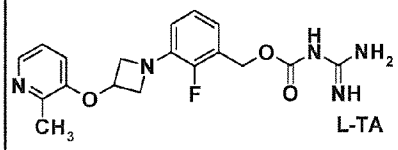
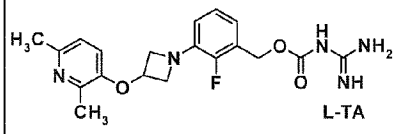
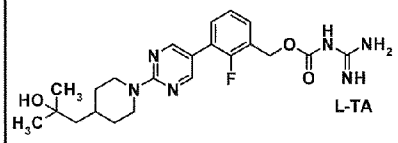
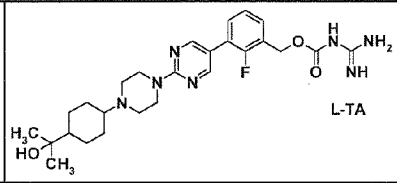
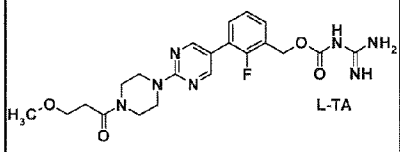
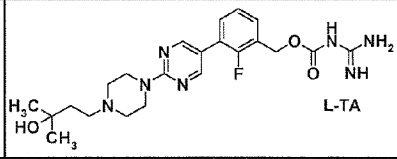
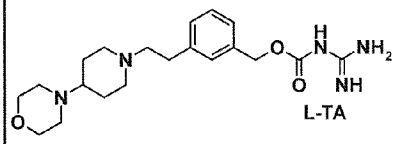
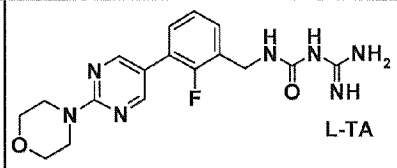
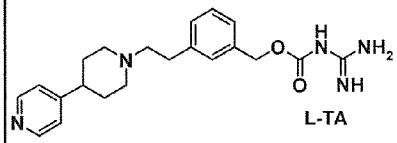
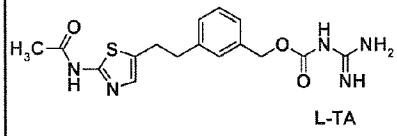
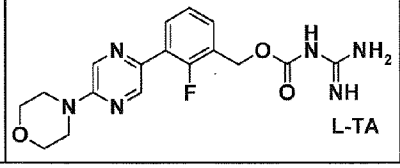
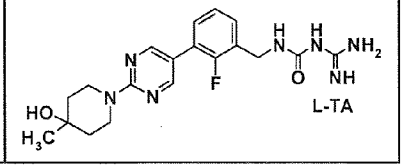
[0335]

[表95]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
213	112		214	112	
215	112		216	112	
217	112		218	112	
219	112		220	112	
221	112		222	112	
223	112		224	112	
225	112		226	112	
227	112		228	112	
229	112		230	112	

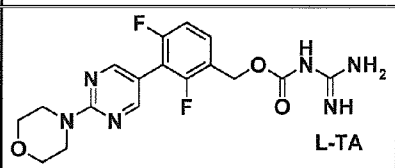
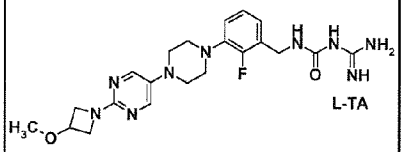
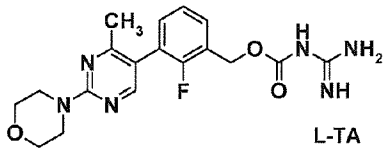
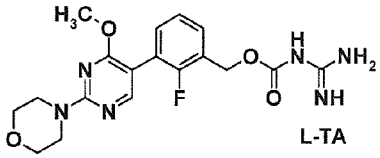
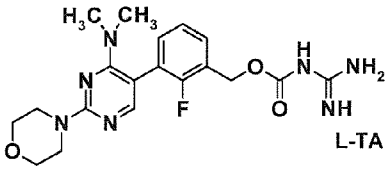
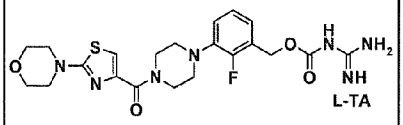
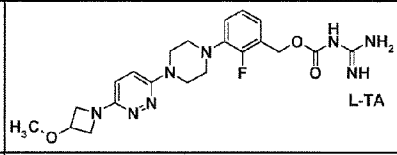
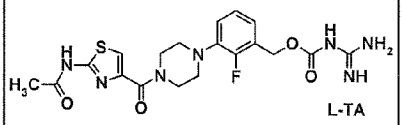
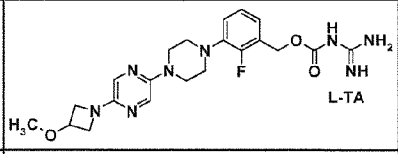
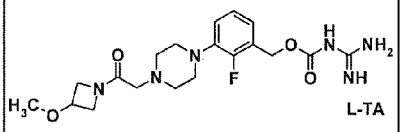
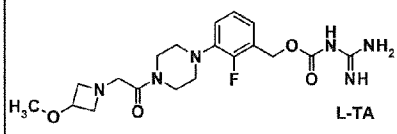
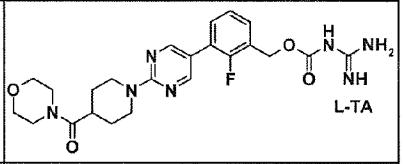
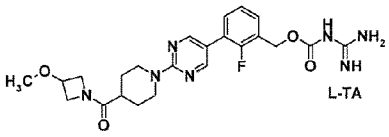
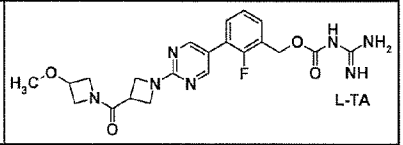
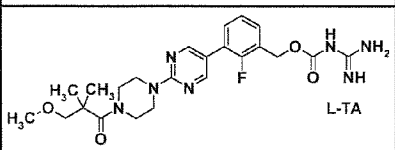
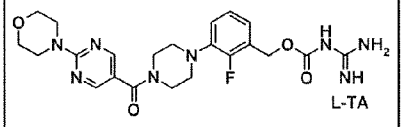
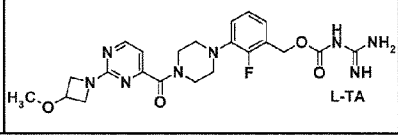
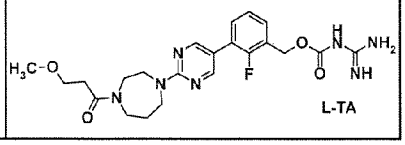
[0336]

[表96]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
231	112	 L-TA	232	112	 L-TA
233	112	 L-TA	234	112	 L-TA
235	112	 L-TA	236	112	 L-TA
237	112	 L-TA	238	112	 L-TA
239	112	 L-TA	240	112	 L-TA
241	112	 L-TA	242	112	 L-TA
243	112	 L-TA	244	112	 L-TA
245	112	 L-TA	246	112	 L-TA
247	112	 L-TA	248	112	 L-TA

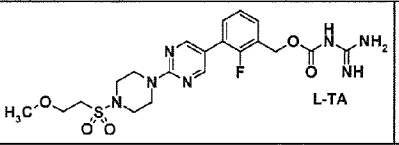
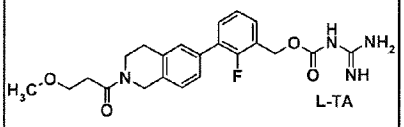
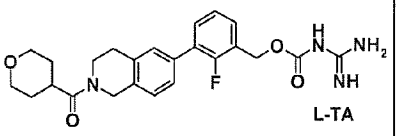
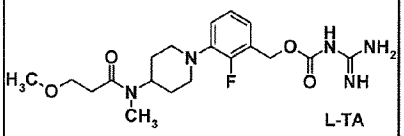
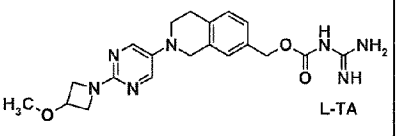
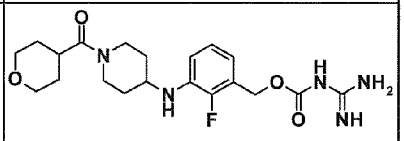
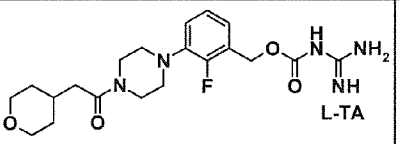
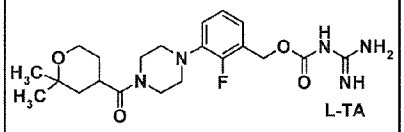
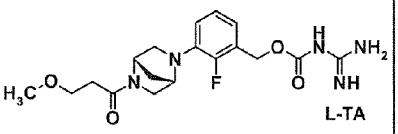
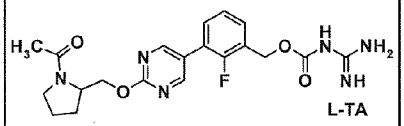
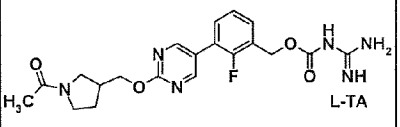
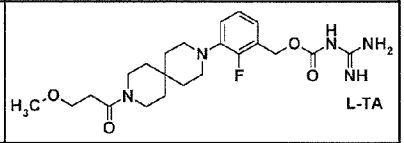
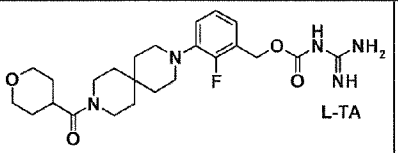
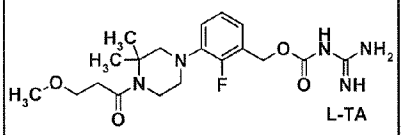
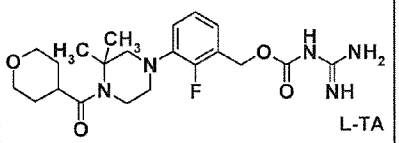
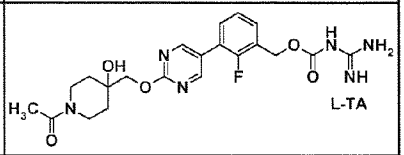
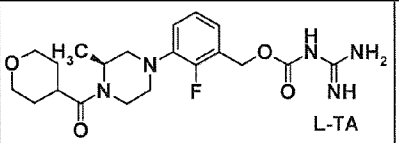
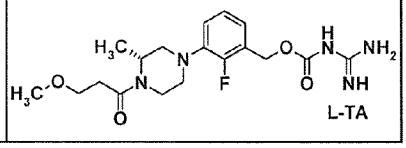
[0337]

[表97]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
249	112	 L-TA	250	112	 L-TA
251	112	 L-TA	252	112	 L-TA
253	112	 L-TA	254	112	 L-TA
255	112	 L-TA	256	112	 L-TA
257	112	 L-TA	258	112	 L-TA
259	112	 L-TA	260	112	 L-TA
261	112	 L-TA	262	112	 L-TA
263	112	 L-TA	264	112	 L-TA
265	112	 L-TA	266	112	 L-TA

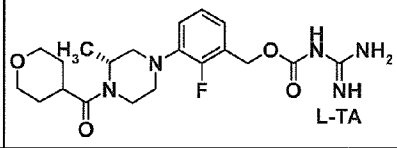
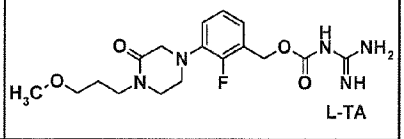
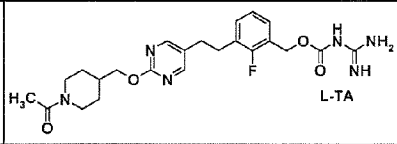
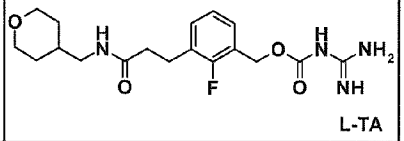
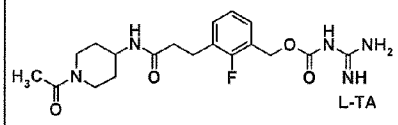
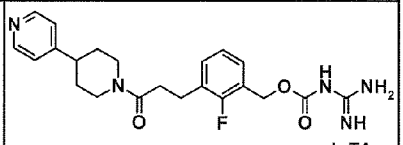
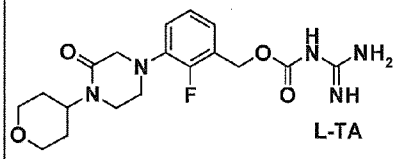
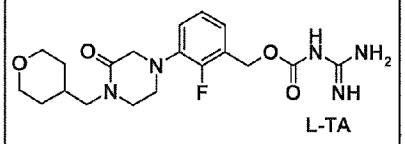
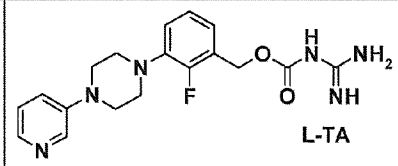
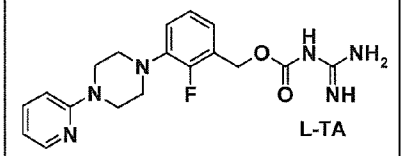
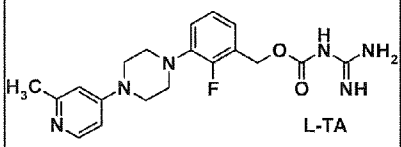
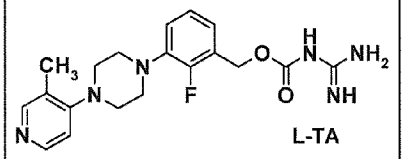
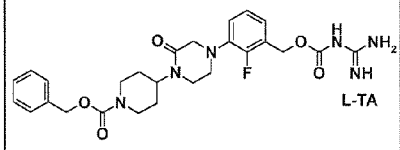
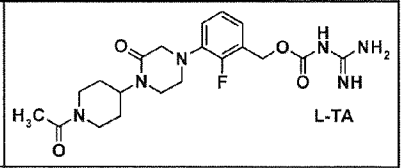
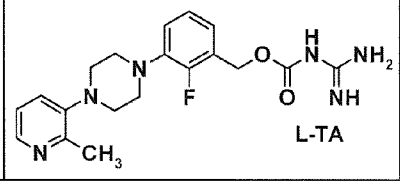
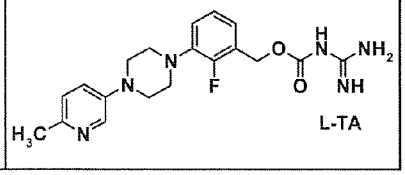
[0338]

[表98]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
267	112	 L-TA	268	112	 L-TA
269	112	 L-TA	270	112	 L-TA
271	112	 L-TA	272	112	 L-TA
273	112	 L-TA	274	112	 L-TA
275	112	 L-TA	276	112	 L-TA
277	112	 L-TA	278	112	 L-TA
279	112	 L-TA	280	112	 L-TA
281	112	 L-TA	282	112	 L-TA
283	112	 L-TA	284	112	 L-TA

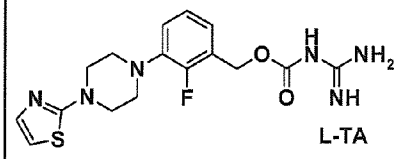
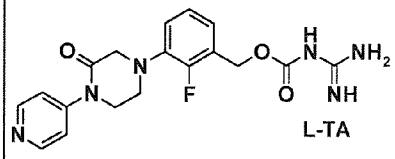
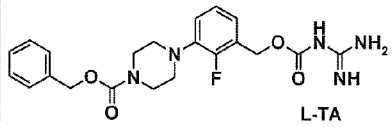
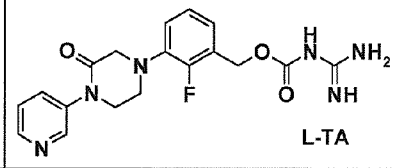
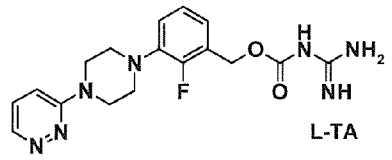
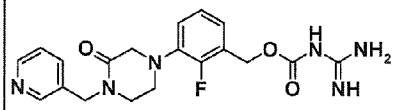
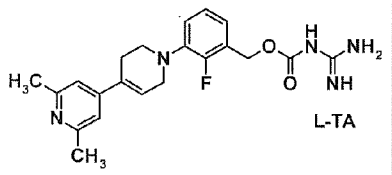
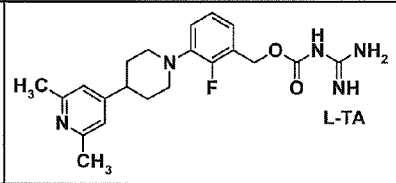
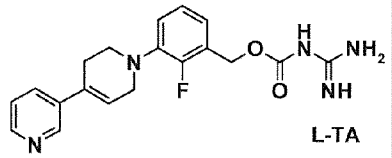
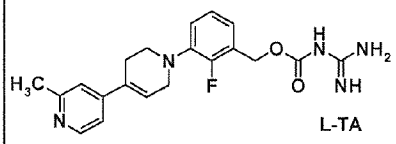
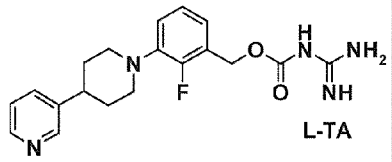
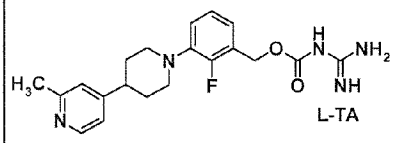
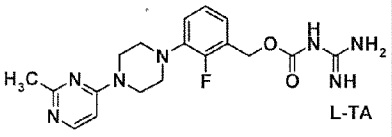
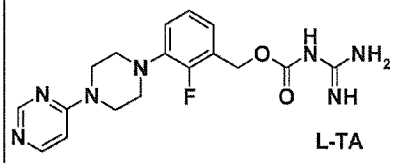
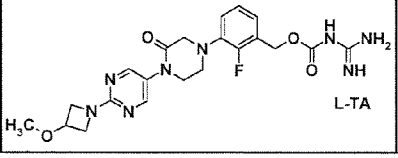
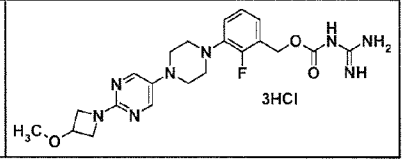
[0339]

[表99]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
285	112	 L-TA	286	112	 L-TA
287	112	 L-TA	288	112	 L-TA
289	112	 L-TA	290	112	 L-TA
291	112	 L-TA	292	112	 L-TA
293	112	 L-TA	294	112	 L-TA
295	112	 L-TA	296	112	 L-TA
297	112	 L-TA	298	112	 L-TA
299	112	 L-TA	300	112	 L-TA

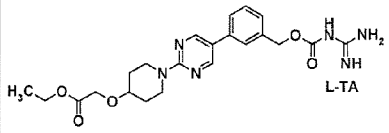
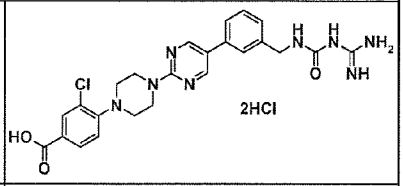
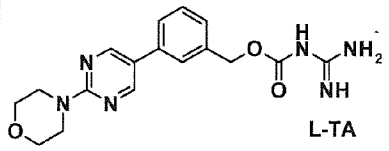
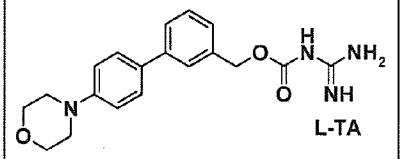
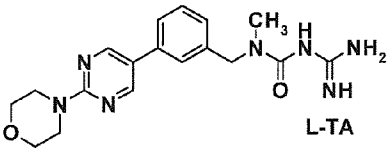
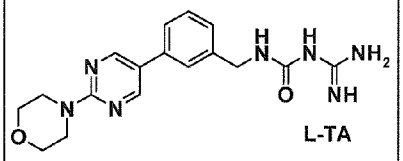
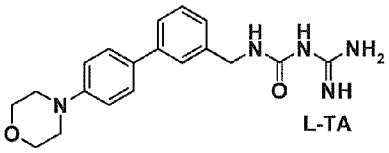
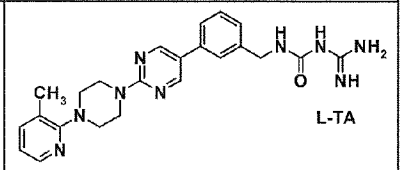
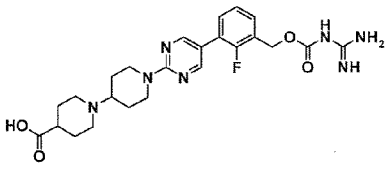
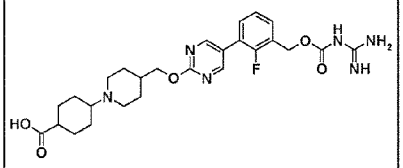
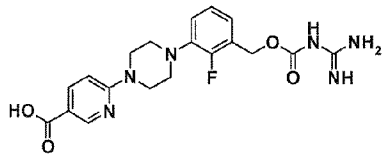
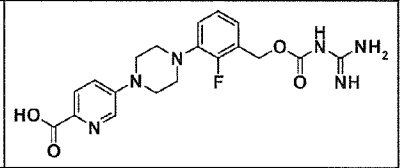
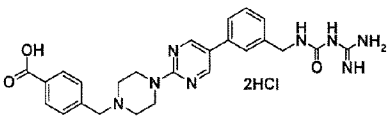
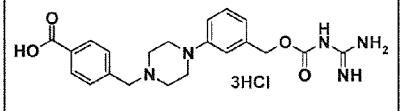
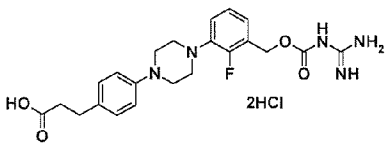
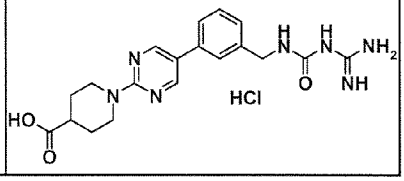
[0340]

[表100]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
301	112	 L-TA	302	112	 L-TA
303	112	 L-TA	304	112	 L-TA
305	112	 L-TA	306	112	 L-TA
307	112	 L-TA	308	112	 L-TA
309	112	 L-TA	310	112	 L-TA
311	112	 L-TA	312	112	 L-TA
313	112	 L-TA	314	112	 L-TA
315	112	 L-TA	316	316	 3HCl

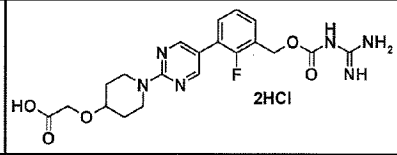
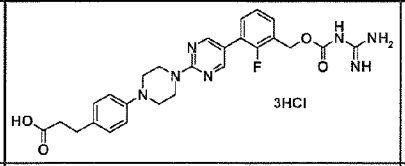
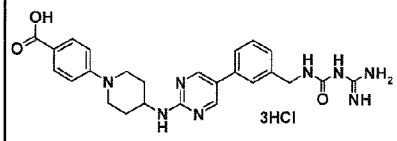
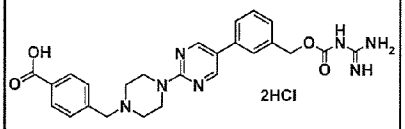
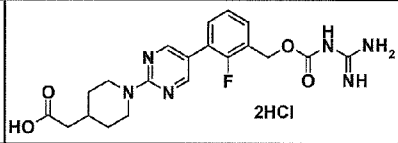
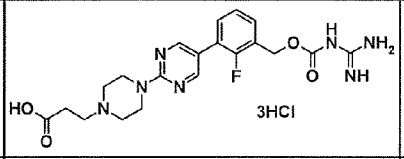
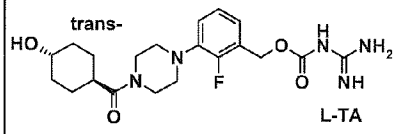
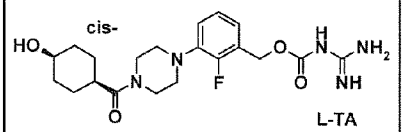
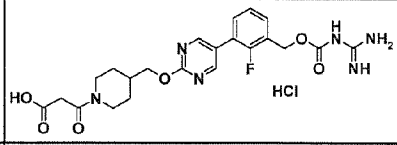
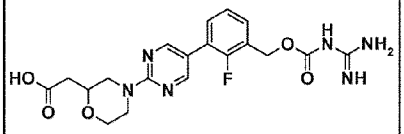
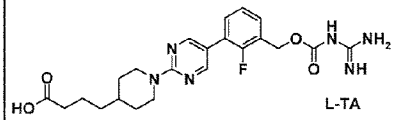
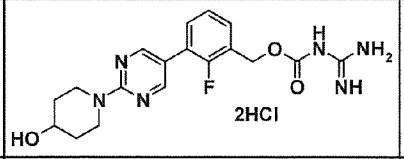
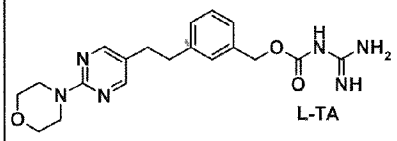
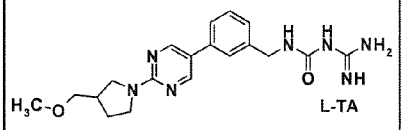
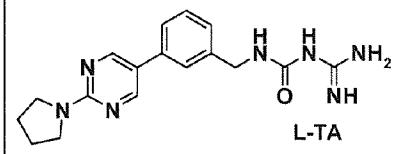
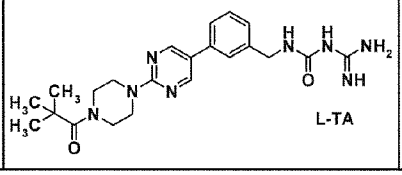
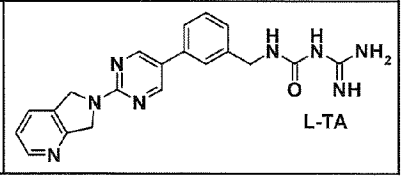
[0341]

[表101]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
317	317	 L-TA	318	318	 2HCl
319	319	 L-TA	320	319	 L-TA
321	319	 L-TA	322	319	 L-TA
323	319	 L-TA	324	319	 L-TA
325	328		326	328	
327	328		328	328	
329	318	 2HCl	330	318	 3HCl
331	318	 2HCl	332	318	 HCl

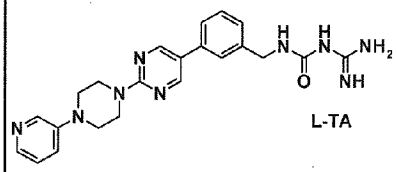
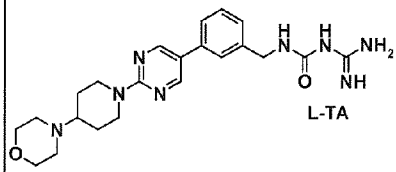
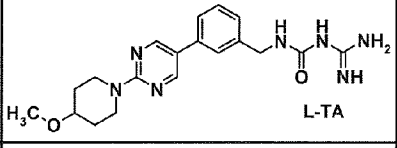
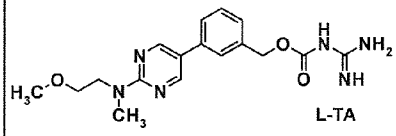
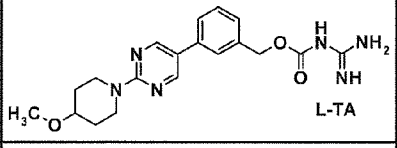
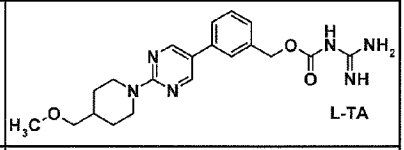
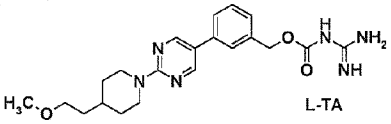
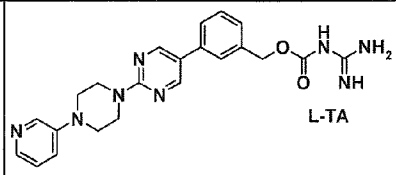
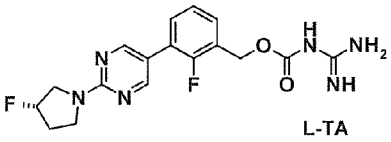
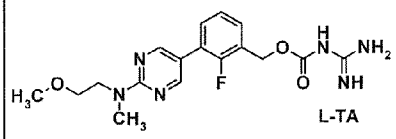
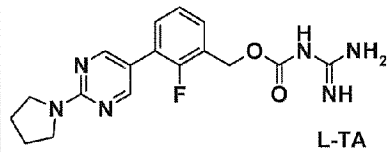
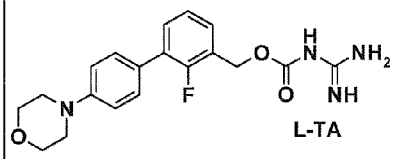
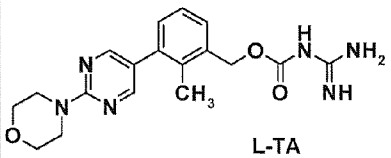
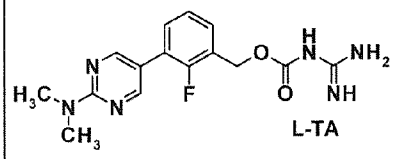
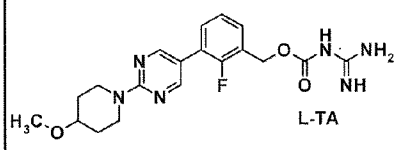
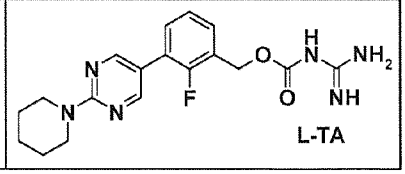
[0342]

[表102]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
333	318	 2HCl	334	318	 2HCl
335	318	 3HCl	336	318	 3HCl
337	318	 2HCl	338	318	 2HCl
339	318	 3HCl	340	344	 trans- L-TA
341	344	 cis- L-TA	342	318	 HCl
343	344		344	344	 L-TA
345	345	 2HCl	346	347	 L-TA
347	347	 L-TA	348	347	 L-TA
349	347	 L-TA	350	347	 L-TA

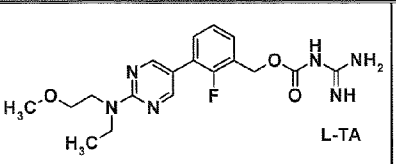
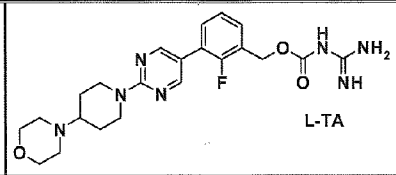
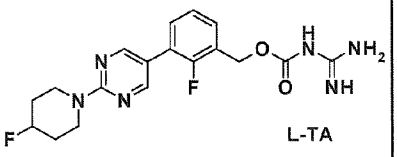
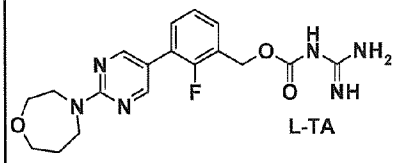
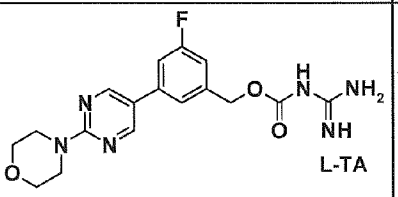
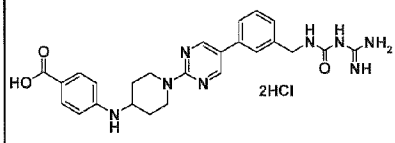
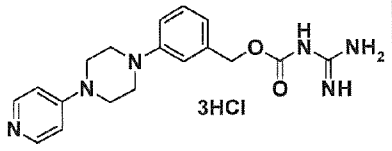
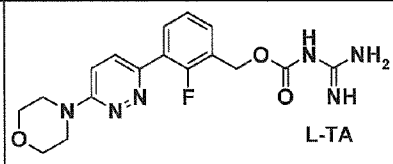
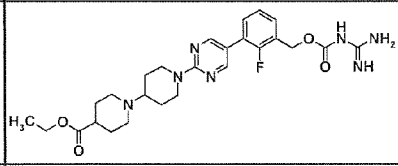
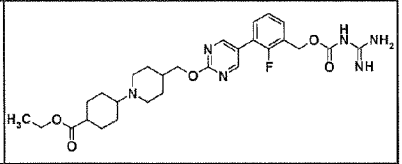
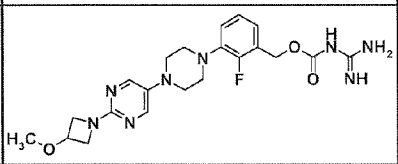
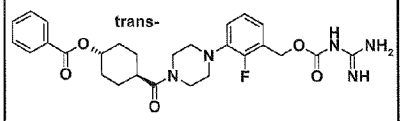
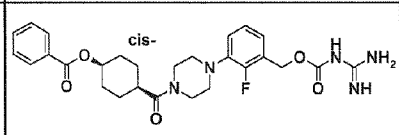
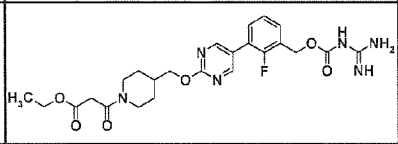
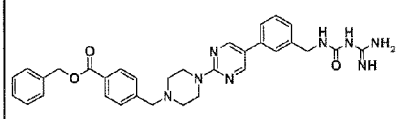
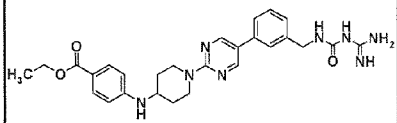
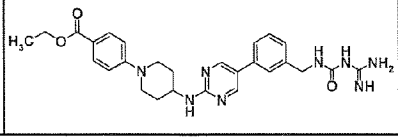
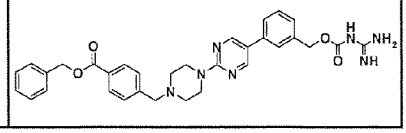
[0343]

[表103]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
351	347	 L-TA	352	347	 L-TA
353	347	 L-TA	354	347	 L-TA
355	347	 L-TA	356	347	 L-TA
357	347	 L-TA	358	347	 L-TA
359	347	 L-TA	360	347	 L-TA
361	347	 L-TA	362	347	 L-TA
363	347	 L-TA	364	347	 L-TA
365	347	 L-TA	366	347	 L-TA

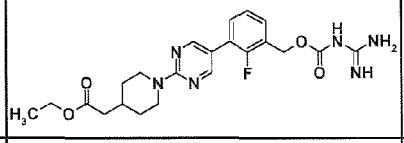
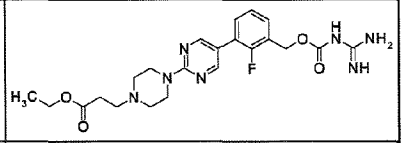
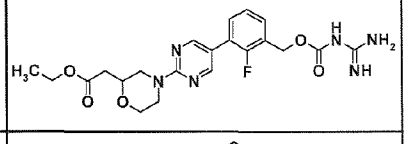
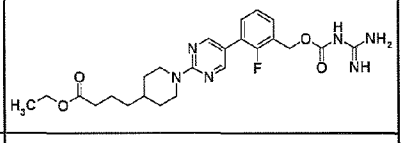
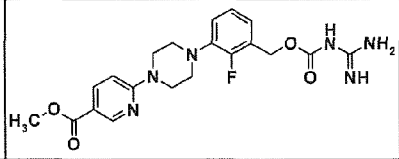
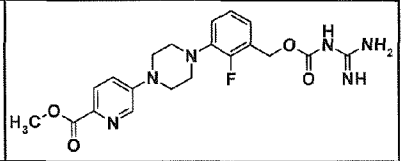
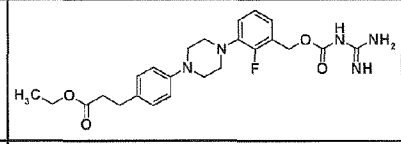
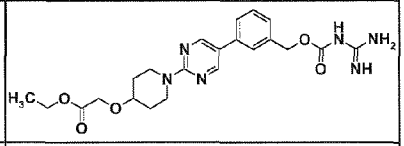
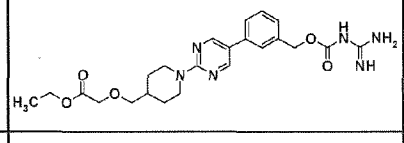
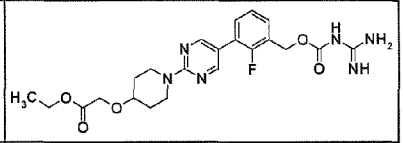
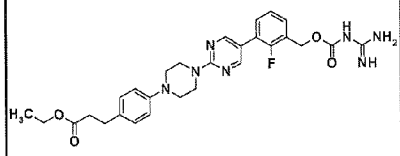
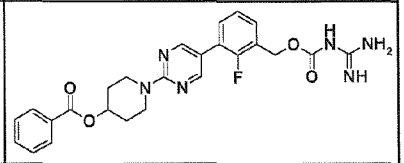
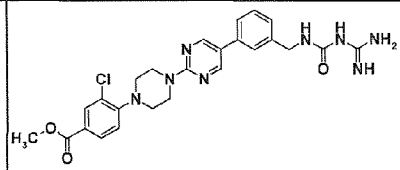
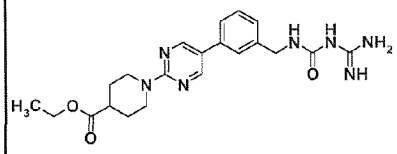
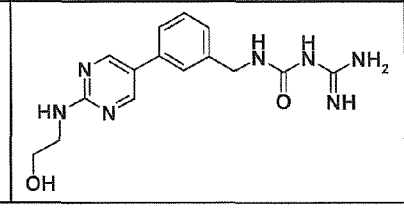
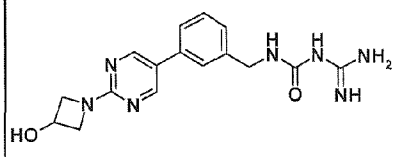
[0344]

[表104]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
367	347	 L-TA	368	347	 L-TA
369	347	 L-TA	370	347	 L-TA
371	347	 L-TA	372	318	 2HCl
373	23	 3HCl	374	112	 L-TA
375	3		376	3	
377	3		378	3	 trans-
379	3	 cis-	380	3	
381	3		382	3	
383	3		384	3	

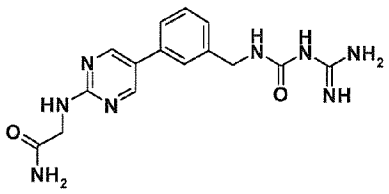
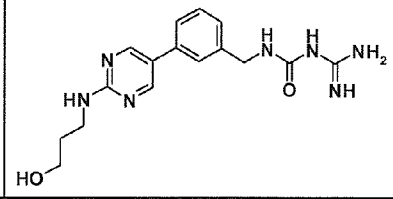
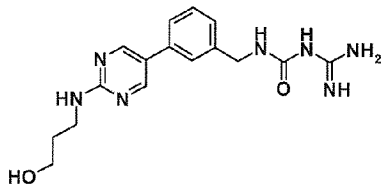
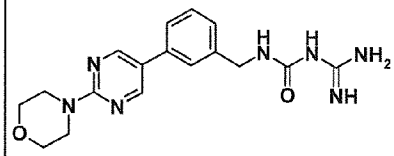
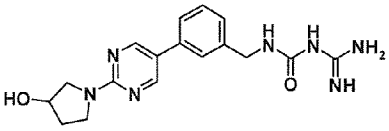
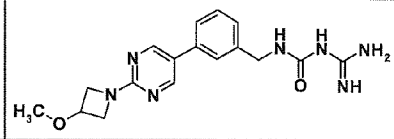
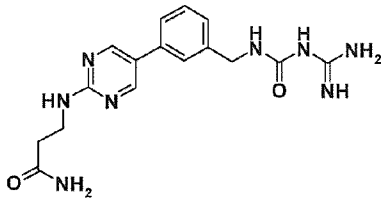
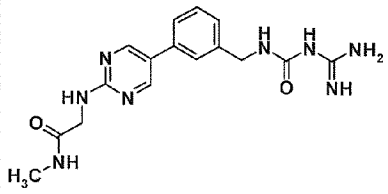
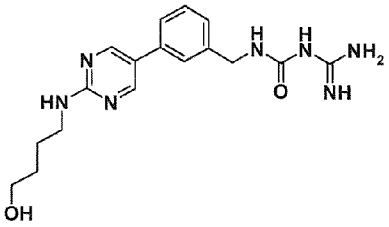
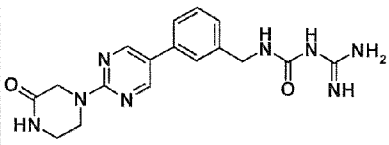
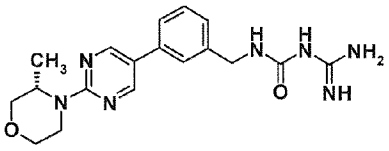
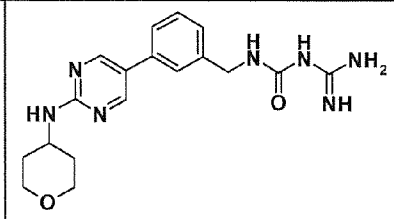
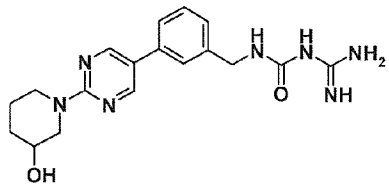
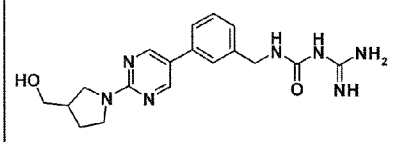
[0345]

[表105]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
385	3		386	3	
387	3		388	3	
389	3		390	3	
391	3		392	3	
393	3		394	3	
395	3		396	3	
397	397		398	398	
399	546		400	546	

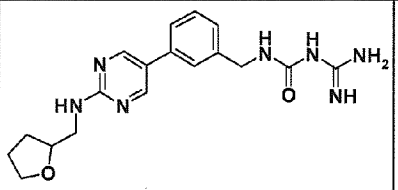
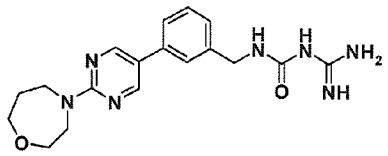
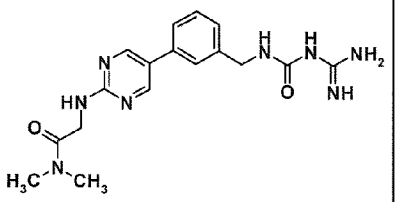
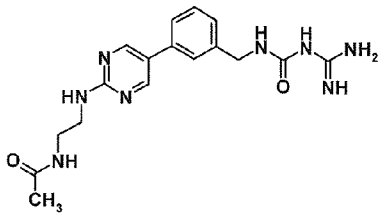
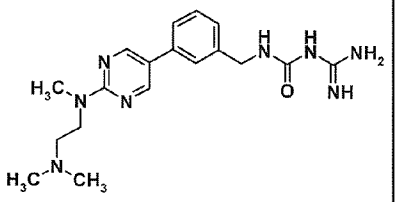
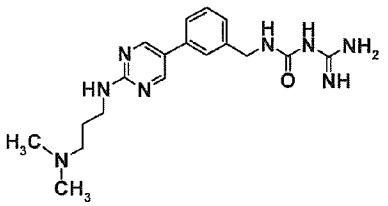
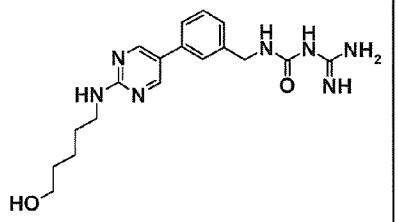
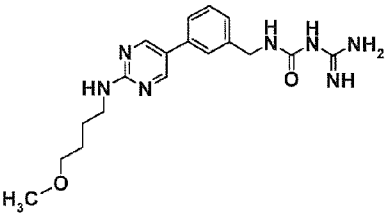
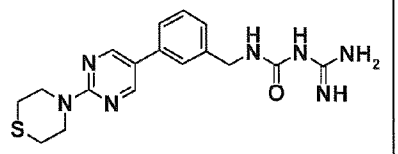
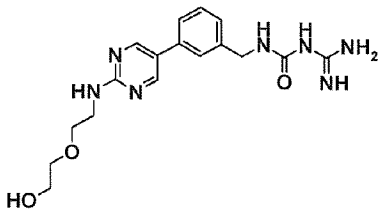
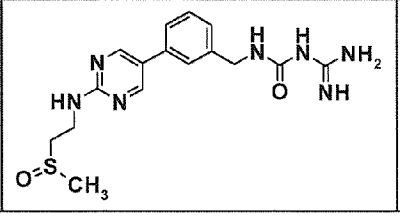
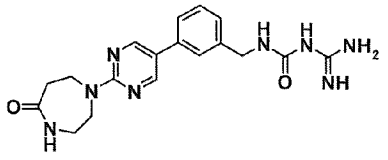
[0346]

[表106]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
401	546		402	546	
403	546		404	546	
405	546		406	546	
407	546		408	546	
409	546		410	546	
411	546		412	546	
413	546		414	546	

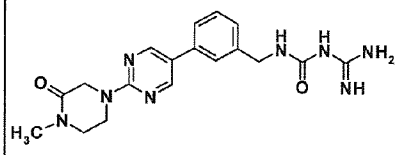
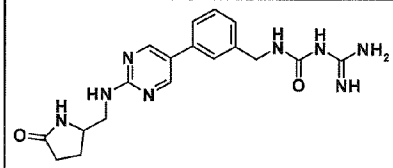
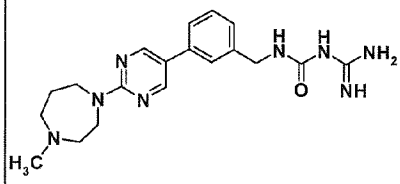
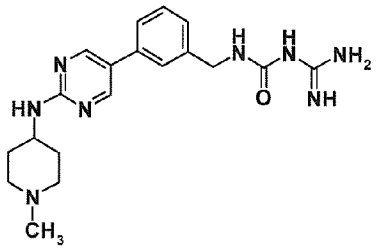
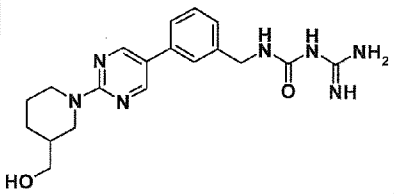
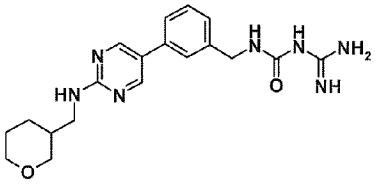
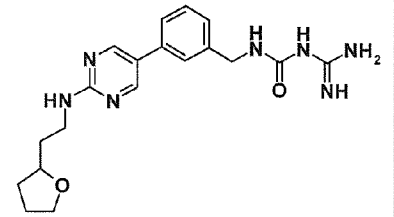
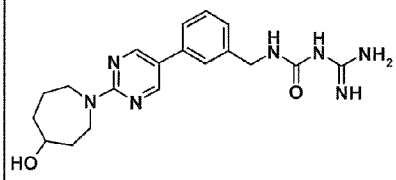
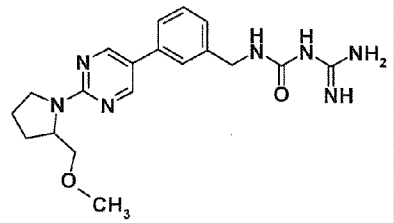
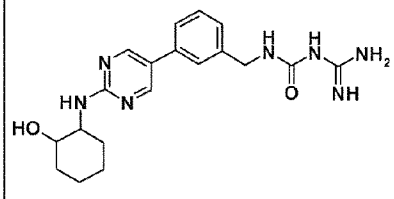
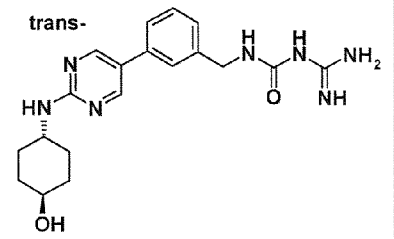
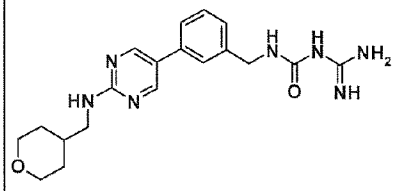
[0347]

[表107]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
415	546		416	546	
417	546		418	546	
419	546		420	546	
421	546		422	546	
423	546		424	546	
425	546		426	546	

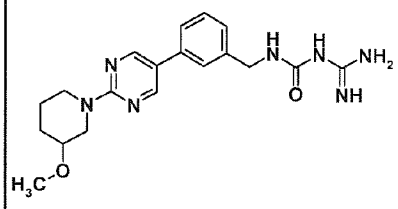
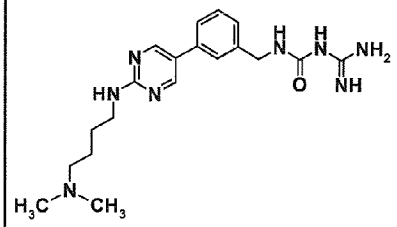
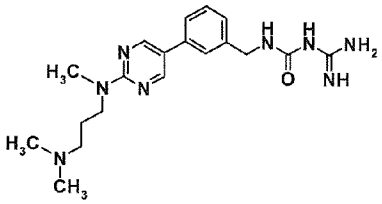
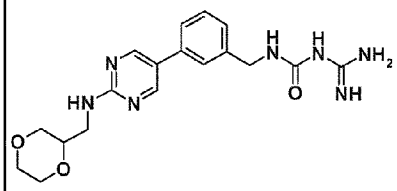
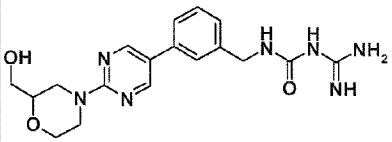
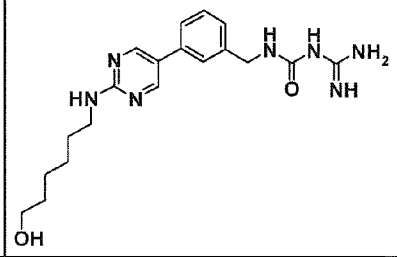
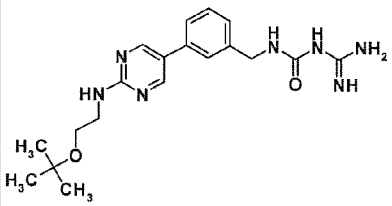
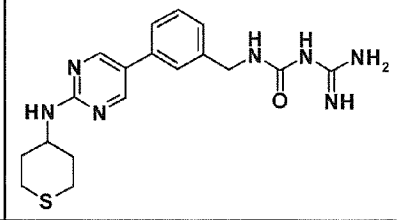
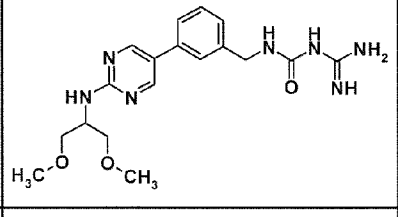
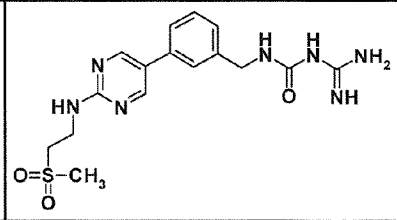
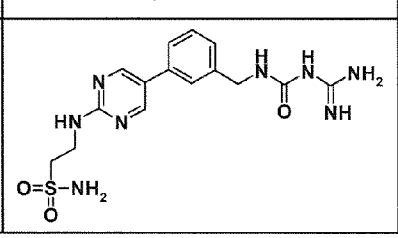
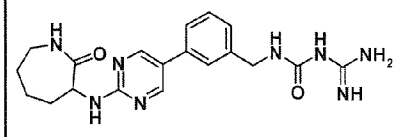
[0348]

[表108]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
427	546		428	546	
429	546		430	546	
431	546		432	546	
433	546		434	546	
435	546		436	546	
437	546		438	546	

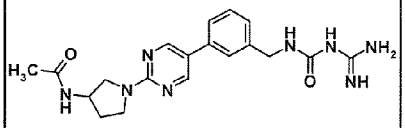
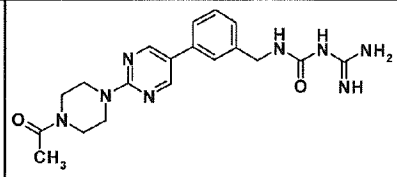
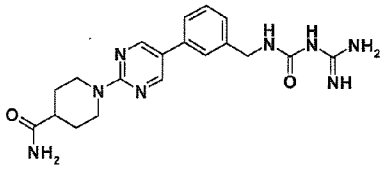
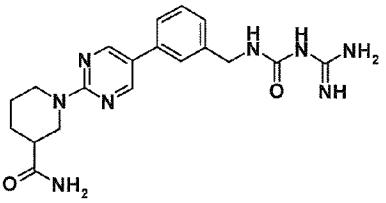
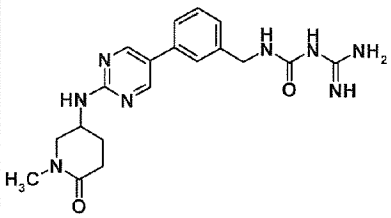
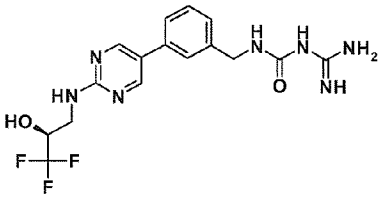
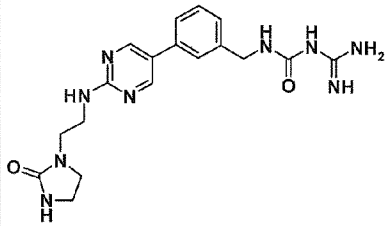
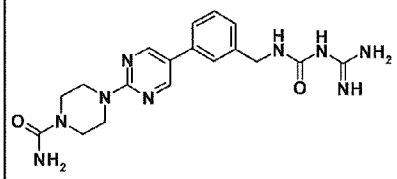
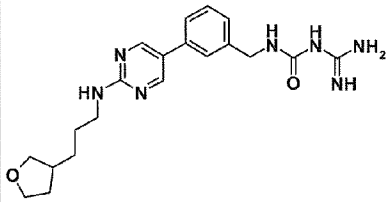
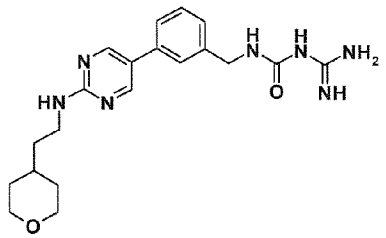
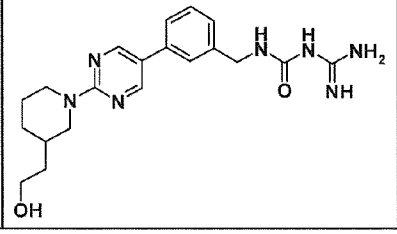
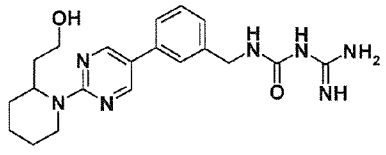
[0349]

[表109]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
439	546		440	546	
441	546		442	546	
443	546		444	546	
445	546		446	546	
447	546		448	546	
449	546		450	546	

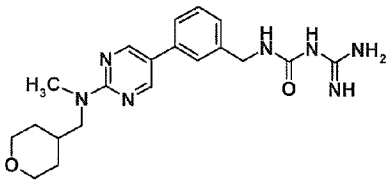
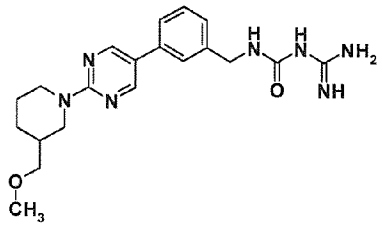
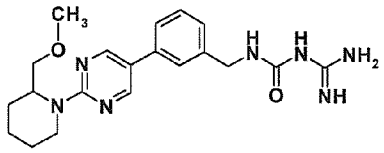
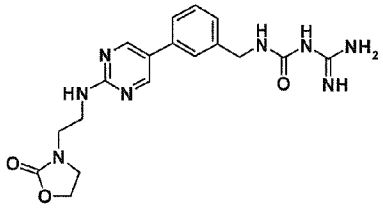
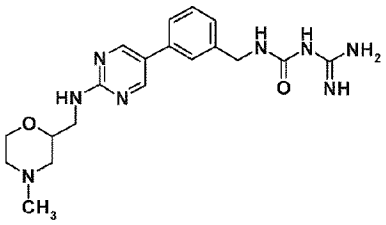
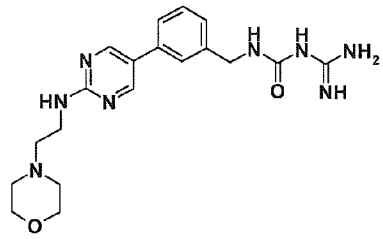
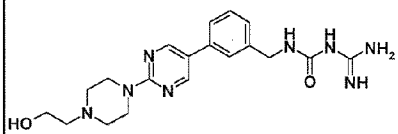
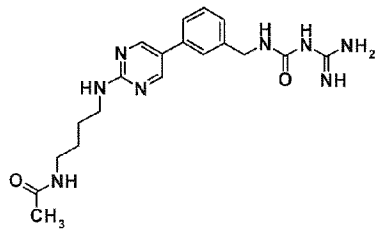
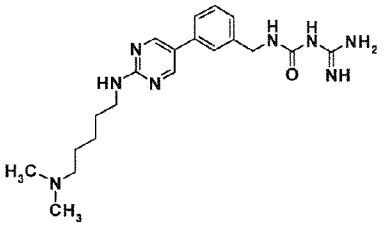
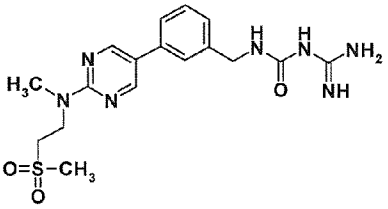
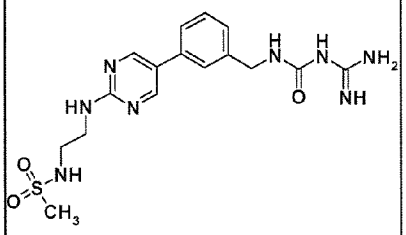
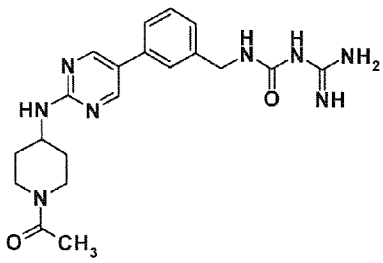
[0350]

[表110]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
451	546		452	546	
453	546		454	546	
455	546		456	546	
457	546		458	546	
459	546		460	546	
461	546		462	546	

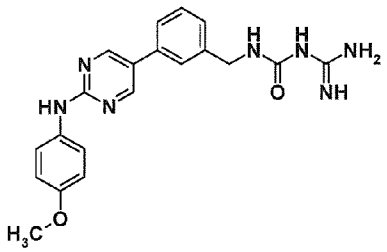
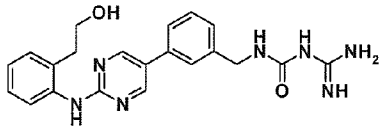
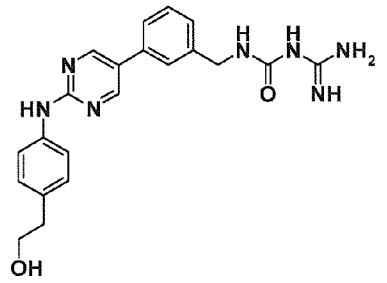
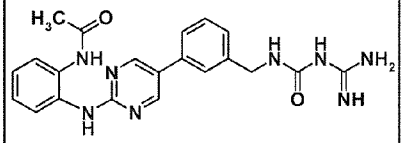
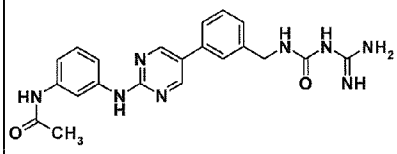
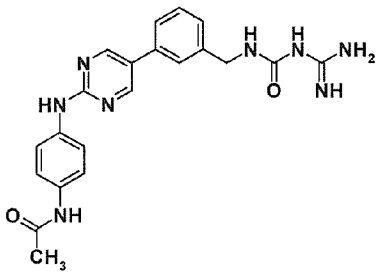
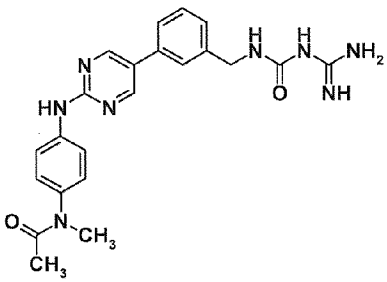
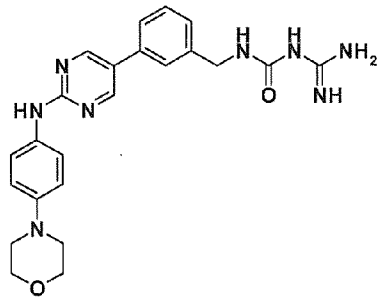
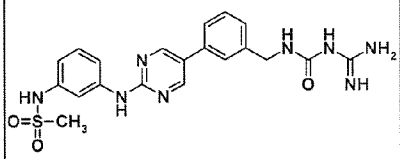
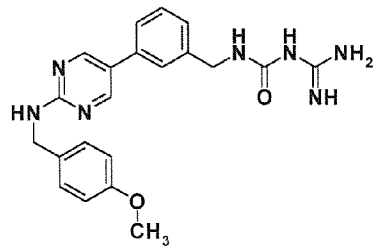
[0351]

[表111]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
463	546		464	546	
465	546		466	546	
467	546		468	546	
469	546		470	546	
471	546		472	546	
473	546		474	546	

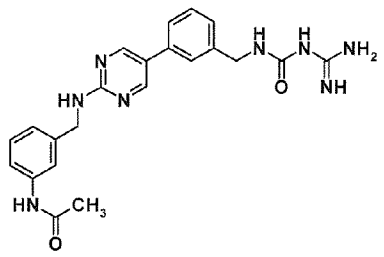
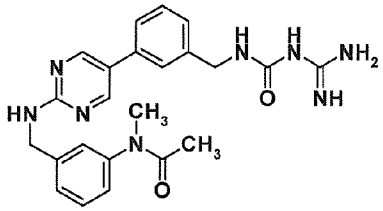
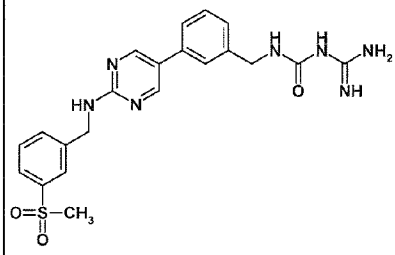
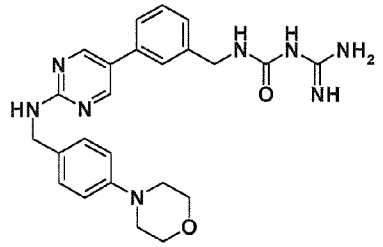
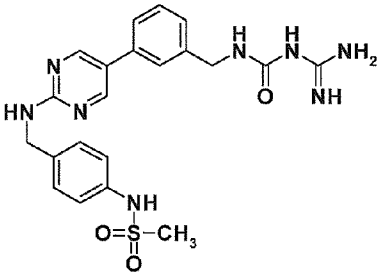
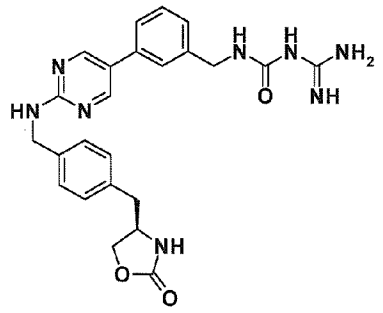
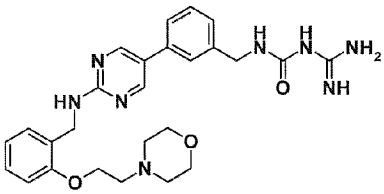
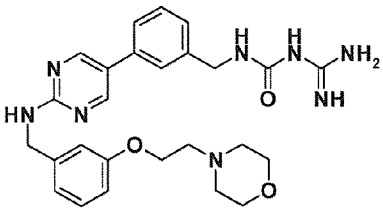
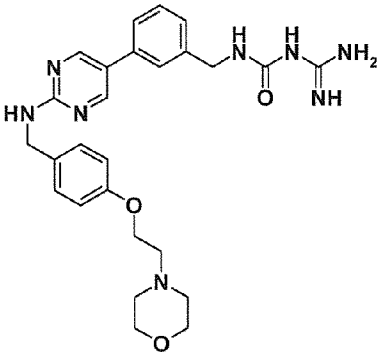
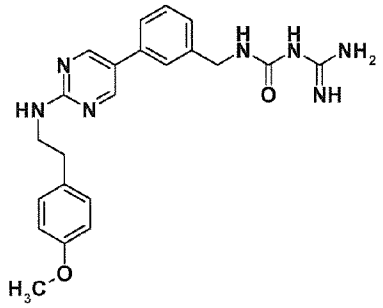
[0352]

[表112]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
475	546		476	546	
477	546		478	546	
479	546		480	546	
481	546		482	546	
483	546		484	546	

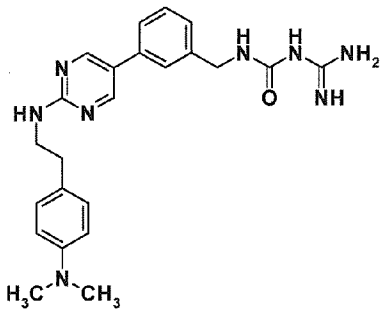
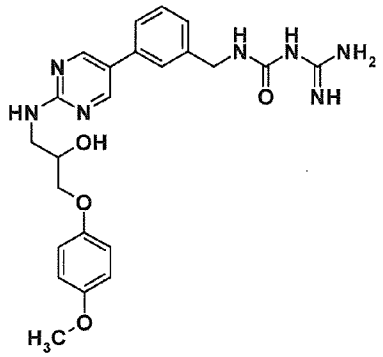
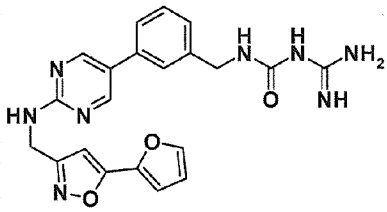
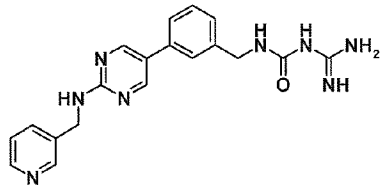
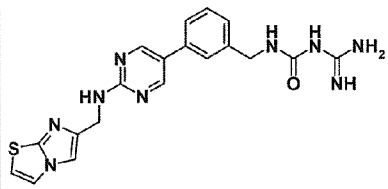
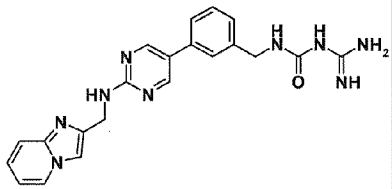
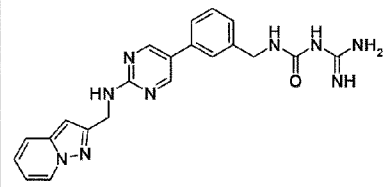
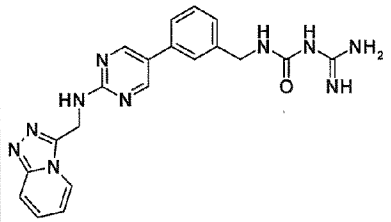
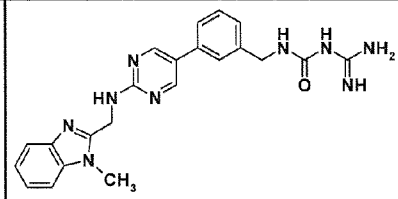
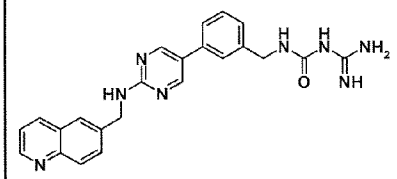
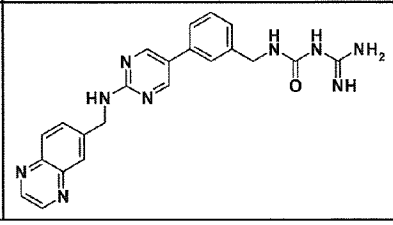
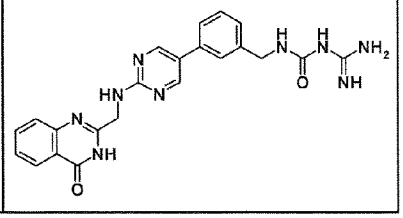
[0353]

[表113]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
485	546		486	546	
487	546		488	546	
489	546		490	546	
491	546		492	546	
493	546		494	546	

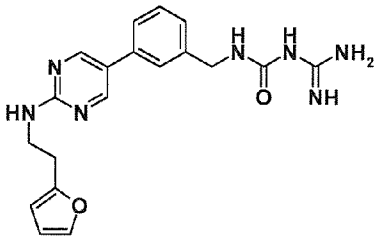
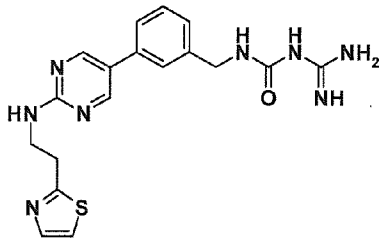
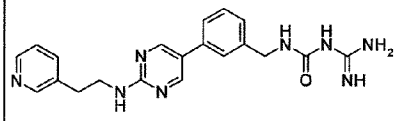
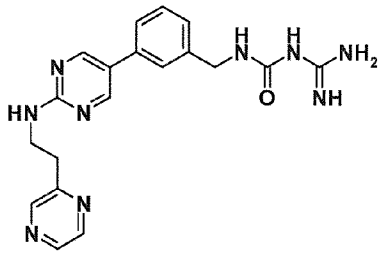
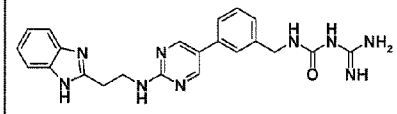
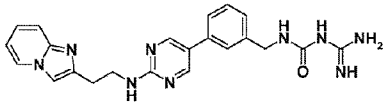
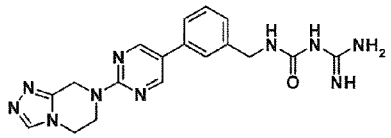
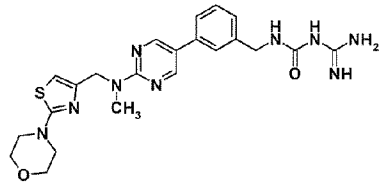
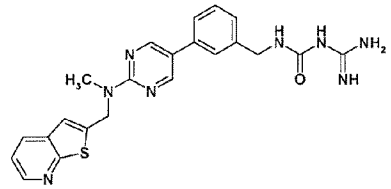
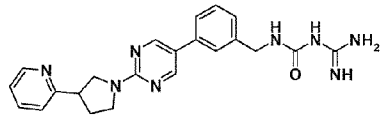
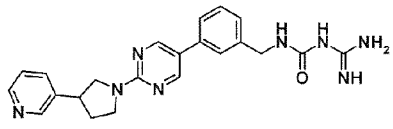
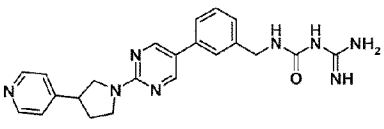
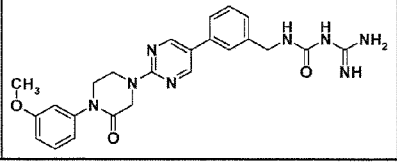
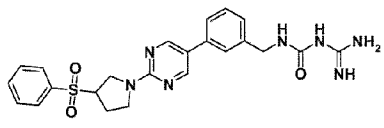
[0354]

[表114]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
495	546		496	546	
497	546		498	546	
499	546		500	546	
501	546		502	546	
503	546		504	546	
505	546		506	546	

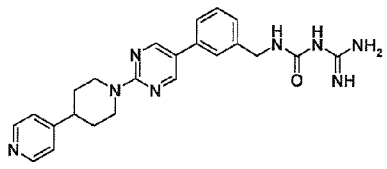
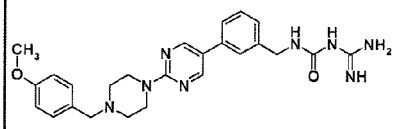
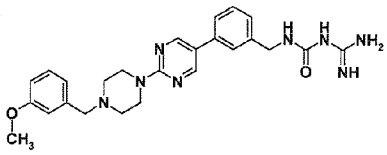
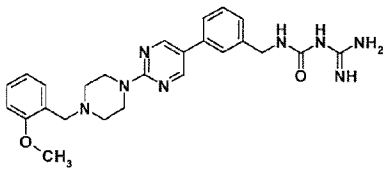
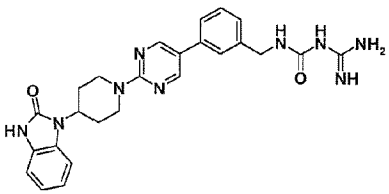
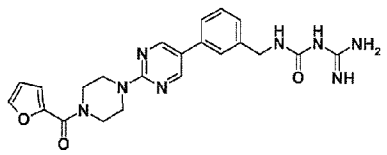
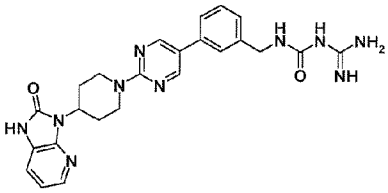
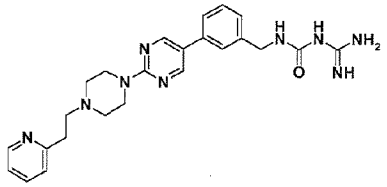
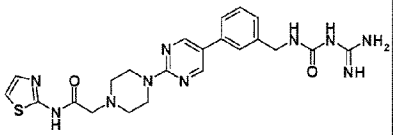
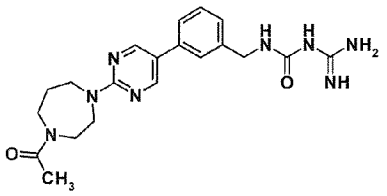
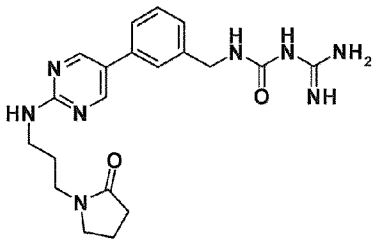
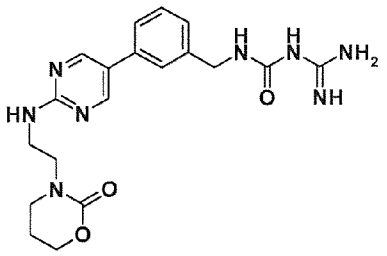
[0355]

[表115]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
507	546		508	546	
509	546		510	546	
511	546		512	546	
513	546		514	546	
515	546		516	546	
517	546		518	546	
519	546		520	546	

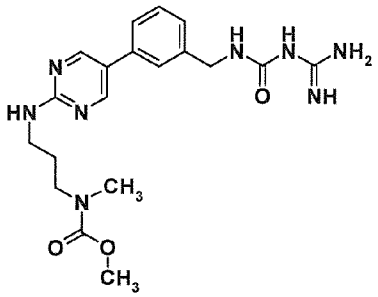
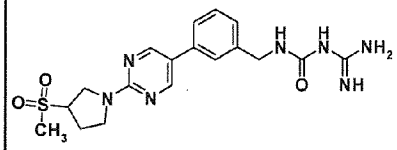
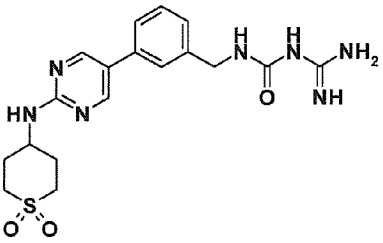
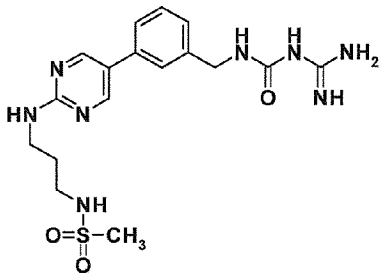
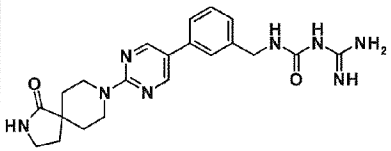
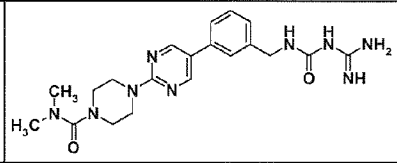
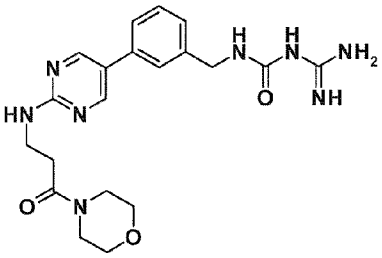
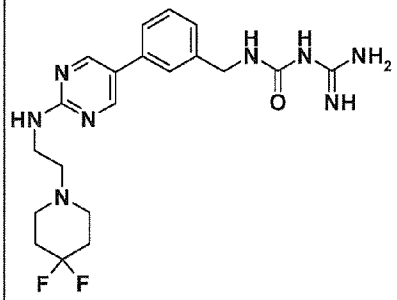
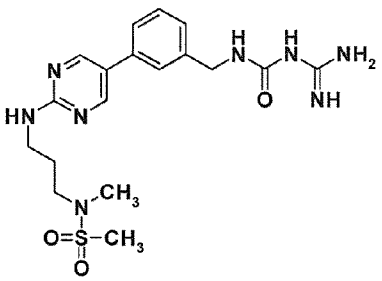
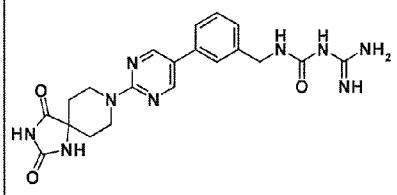
[0356]

[表116]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
521	546		522	546	
523	546		524	546	
525	546		526	546	
527	546		528	546	
529	546		530	546	
531	546		532	546	

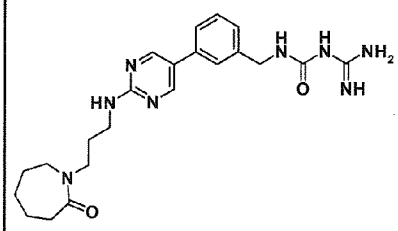
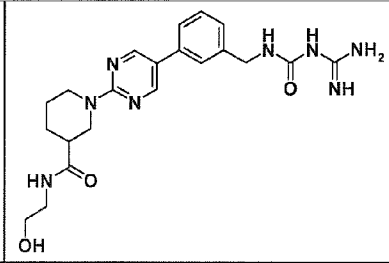
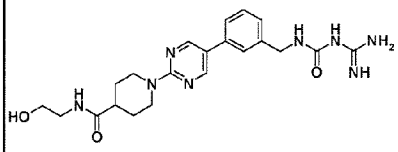
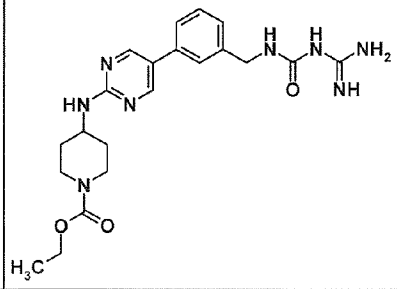
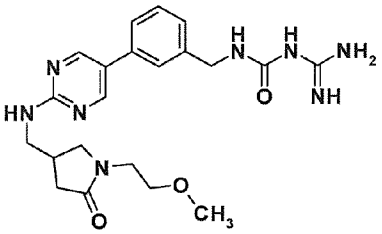
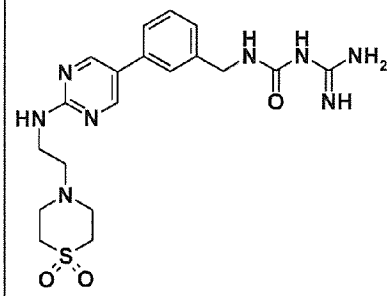
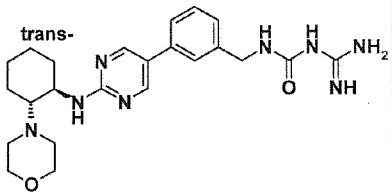
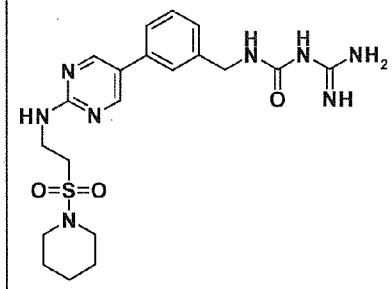
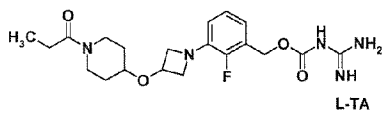
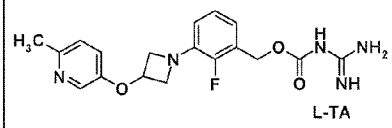
[0357]

[表117]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
533	546		534	546	
535	546		536	546	
537	546		538	546	
539	546		540	546	
541	546		542	546	

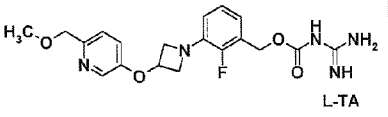
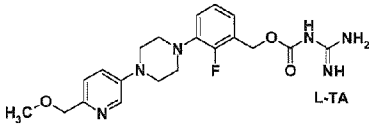
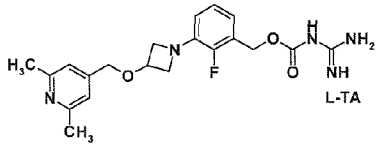
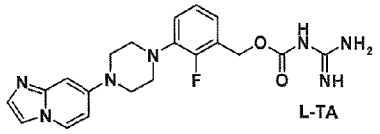
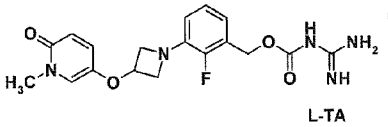
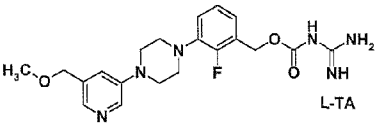
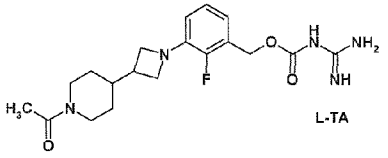
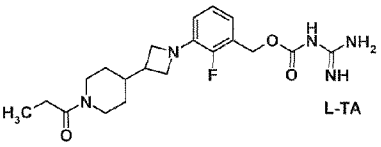
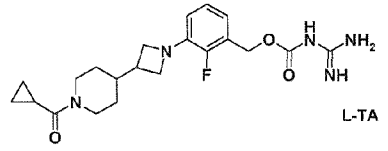
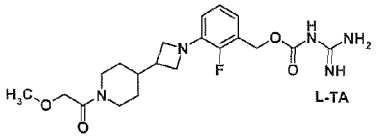
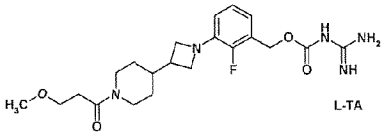
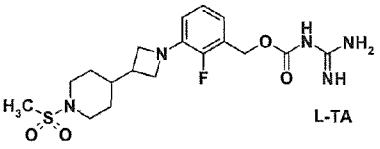
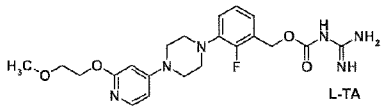
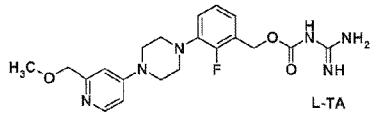
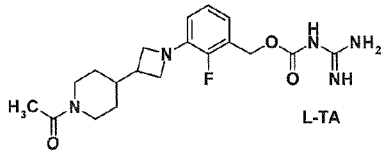
[0358]

[表118]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
543	546		544	546	
545	546		546	546	
547	546		548	546	
549	546		550	546	
551	112		552	112	

[0359]

[表119]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
553	112		554	112	
555	112		556	112	
557	112		558	112	
559	567		560	112	
561	112		562	112	
563	112		564	112	
565	112		566	112	
567	567				

[0360]

[表120]

Ex	Data
1	ESI+: 384
2	ESI+: 401
3	ESI+: 388
4	ESI+: 417
5	ESI+: 418
6	ESI+: 426
7	ESI+: 430
8	ESI+: 443
9	ESI+: 431
10	ESI+: 487 NMR-DMSO-d_6: 1.37-1.50 (2H, m), 1.83-1.94 (2H, m), 3.21-3.50 (14H, m), 4.06-4.18 (2H, m), 5.29 (2H, s), 7.08-7.22 (3H, m), 8.49 (2H, s)
11	ESI+: 445 NMR-DMSO-d_6: 1.06-1.34 (2H, m), 1.71-1.85 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.01-2.14 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.00-3.11 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.36-4.46 (1H, m), 5.37 (2H, s), 7.39 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.55-7.63 (1H, m), 7.64-7.72 (1H, m), 8.78-8.83 (2H, m)
12	ESI+: 475
13	ESI+: 390
14	ESI+: 390
15	ESI+: 440
16	ESI+: 430
17	ESI+: 430
18	ESI+: 430
19	ESI+: 401
20	ESI+: 401
21	ESI+: 401
22	ESI+: 507
23	ESI+: 459 NMR-DMSO-d_6: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.03-1.32 (2H, m), 1.71-1.87 (2H, m), 2.00-2.13 (1H, m), 2.32 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.50-2.62 (1H, m), 2.96-3.08 (1H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.24 (2H, d, J = 6.25 Hz), 4.38-4.48 (1H, m), 5.37 (2H, s), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.55-7.62 (1H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 8.77-8.83 (2H, m)
24	ESI+: 473

[0361]

[表121]

Ex	Data
25	ESI+: 503
26	ESI+: 489
27	ESI+: 489
28	ESI+: 508
29	ESI+: 508
30	ESI+: 508
31	ESI+: 474
32	ESI+: 461
33	ESI+: 507
34	ESI+: 481
35	ESI+: 495
36	ESI+: 474
37	ESI+: 502
38	ESI+: 486
39	ESI+: 488
40	ESI+: 488
41	ESI+: 362
42	ESI+: 362
43	ESI+: 354
44	ESI+: 441
45	ESI+: 369
46	ESI+: 416 NMR-DMSO-d_6: 2.06 (3H, s), 3.54-3.56 (4H, m), 3.77-3.86 (4H, m), 5.35 (2H, s), 7.33-7.37 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.61 (2H, s)
47	ESI+: 404
48	ESI+: 416
49	ESI+: 412
50	ESI+: 355
51	ESI+: 355 NMR-DMSO-d_6: 3.36-3.38 (4H, m), 3.59-3.62 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.06-7.08 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.28-7.32 (1H, m), 7.87 (1H, dd, J = 9.0,5.4 Hz), 8.15-8.18 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.53 (1H, d)

[0362]

[表122]

Ex	Data
52	ESI+: 372 NMR-DMSO-d_6: 1.88-2.01 (4H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.49-3.52 (2H, m), 5.28 (2H, s), 7.08-7.12 (1H, m), 7.16-7.18 (2H, m), 8.08-8.09 (2H, m), 8.87-8.88 (2H, m)
53	ESI+: 373 NMR-DMSO-d_6: 3.17-3.19 (4H, m), 3.85-3.88 (4H, m), 5.29 (2H, s), 7.11-7.20 (3H, m), 7.27-7.28 (2H, m), 8.27-8.30 (2H, m)
54	ESI+: 459
55	ESI+: 416
56	ESI+: 430
57	ESI+: 402
58	ESI+: 372
59	ESI+: 449
60	ESI+: 391, 393
61	ESI+: 397
62	ESI+: 421
63	ESI+: 375 NMR-DMSO-d_6: 3.27 (3H, s), 3.89-3.95 (2H, m), 4.27-4.39 (3H, m), 5.35 (2H, s), 7.31-7.38 (1H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 8.53-8.58 (2H, m)
64	ESI+: 403 NMR-DMSO-d_6: 1.17 (3H, s), 1.41-1.60 (4H, m), 3.41-3.54 (2H, m), 4.20-4.29 (2H, m), 5.35 (2H, s), 7.31-7.37 (1H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 8.53-8.58 (2H, m)
65	ESI+: 389
66	ESI+: 403
67	ESI+: 403
68	ESI+: 445
69	ESI+: 493
70	ESI+: 494
71	ESI+: 473
72	ESI+: 499
73	ESI+: 487

[0363]

[表123]

Ex	Data
74	ESI+: 471 NMR-DMSO-d_6: 0.61-0.78 (4H, m), 1.00-1.35 (2H, m), 1.66-1.91 (2H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.02-2.17 (1H, m), 2.53-2.69 (1H, m), 3.00-3.21 (1H, m), 4.15-4.48 (4H, m), 5.37 (2H, s), 7.33-7.43 (1H, m), 7.52-7.63 (1H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.74-8.84 (2H, m)
75	ESI+: 483
76	ESI+: 490
77	ESI+: 464
78	ESI+: 478
79	ESI+: 417
80	ESI+: 427
81	ESI+: 375 NMR-DMSO-d_6: 3.67-3.71 (4H, m), 3.74-3.78 (4H, m), 5.35 (2H, s), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 7.7 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 8.59-8.60 (2H, m)
82	ESI+: 375
83	ESI+: 361
84	ESI+: 509
85	ESI+: 510
86	ESI+: 362
87	ESI+: 402
88	ESI+: 403
89	ESI+: 419
90	ESI+: 402
91	ESI+: 473
92	ESI+: 428
93	ESI+: 458
94	ESI+: 396
95	ESI+: 387
96	ESI+: 374
97	ESI+: 387
98	ESI+: 387
99	ESI+: 465
100	ESI+: 419
101	ESI+: 457

[0364]

[表124]

Ex	Data
102	ESI+: 441
103	ESI+: 432
104	ESI+: 426
105	ESI+: 444 NMR-DMSO-d_6: 1.09-1.18 (1H, m), 1.22-1.32 (1H, m), 1.78 (2H, t, J = 16 Hz), 2.00 (3H, s), 2.01-2.11 (1H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 14 Hz), 4.09 (2H, s), 4.24 (2H, d, J = 6 Hz), 4.40-4.42 (3H, m), 7.31 (1H, t, J = 7 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7 Hz), 8.78-8.79 (2H, m)
106	ESI+: 470 NMR-DMSO-d_6: 0.62-0.75 (4H, m), 1.08-1.34 (2H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 3.05-3.17 (1H, m), 4.09 (2H, s), 4.20-4.45 (6H, m), 7.31 (1H, t, J = 7 Hz), 7.41 (1H, t, J = 7 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7 Hz), 8.78-8.79 (2H, m)
107	ESI+: 413
108	ESI+: 415
109	ESI+: 459
110	ESI+: 487
111	ESI+: 458
112	FAB+: 428
113	ESI+: 503 NMR-DMSO-d_6: 3.10-3.19 (8H, m), 3.25 (3H, s), 3.42-3.55 (4H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.12-4.21 (3H, m), 4.35-4.43 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.98-7.15 (3H, m), 8.25 (2H, s)
114	ESI+: 459
115	ESI+: 446
116	ESI+: 443
117	ESI+: 487
118	ESI+: 461
119	ESI+: 461
120	ESI+: 458
121	ESI+: 479
122	ESI+: 473
123	ESI+: 500
124	ESI+: 441

[0365]

[表125]

Ex	Data
125	ESI+: 447
126	ESI+: 404
127	ESI+: 367
128	ESI+: 382
129	ESI+: 408
130	ESI+: 338
131	ESI+: 297
132	ESI+: 474
133	ESI+: 404
134	ESI+: 366
135	ESI+: 394
136	ESI+: 334
137	ESI+: 449
138	ESI+: 436
139	ESI+: 411
140	EI: 431
141	ESI+: 433
142	ESI+: 450
143	ESI+: 464
144	ESI+: 450 NMR-DMSO-d_6: 1.11 (3H, t, J = 7 Hz), 1.31-1.51 (4H, m), 1.59-1.73 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 2.88-3.04 (4H, m), 3.39 (2H, q, J = 7 Hz), 3.47-3.53 (1H, m), 3.55-3.70 (4H, m), 4.21 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.97-7.05 (2H, m), 7.05-7.13 (1H, m)
145	ESI+: 464
146	ESI+: 297
147	ESI+: 341
148	ESI+: 422
149	ESI+: 352
150	ESI+: 414
151	ESI+: 400
152	ESI+: 436
153	ESI+: 436
154	ESI+: 489

[0366]

[表126]

Ex	Data
155	ESI+: 487
156	ESI+: 374
157	ESI+: 388
158	ESI+: 400
159	ESI+: 402
160	ESI+: 402
161	ESI+: 442
162	ESI+: 421
163	ESI+: 449
164	ESI+: 403
165	ESI+: 431
166	ESI+: 443
167	ESI+: 529
168	ESI+: 555
169	ESI+: 445
170	ESI+: 458
171	ESI+: 466
172	ESI+: 493
173	ESI+: 371
174	ESI+: 362
175	ESI+: 358
176	ESI+: 371
177	ESI+: 385
178	ESI+: 359
179	ESI+: 341
180	ESI+: 431
181	ESI+: 405
182	ESI+: 458
183	ESI+: 458 NMR-DMSO-d_6: 1.76-1.92 (4H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 2.87-2.98 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.50-3.60 (2H, m), 3.72-3.80 (2H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.24 (1H, s), 4.25-4.31 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.13-7.21 (1H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 8.22 (2H, s)
184	ESI+: 458

[0367]

[表127]

Ex	Data
185	ESI+: 458
186	ESI+: 374
187	ESI+: 374
188	ESI+: 474
189	ESI+: 474
190	ESI+: 474
191	ESI+: 380
192	ESI+: 473
193	ESI+: 473
194	ESI+: 420
195	ESI+: 483
196	ESI+: 483
197	ESI+: 364
198	ESI+: 320
199	ESI+: 390
200	ESI+: 431
201	ESI+: 363
202	ESI+: 461
203	ESI+: 460
204	ESI+: 325
205	ESI+: 408
206	ESI+: 406
207	ESI+: 490
208	ESI+: 422
209	ESI+: 420
210	ESI+: 383
211	ESI+: 403
212	ESI+: 453
213	ESI+: 467
214	ESI+: 433
215	ESI+: 447
216	ESI+: 448
217	ESI+: 450

[0368]

[表128]

Ex	Data
218	ESI+: 450
219	ESI+: 409
220	ESI+: 436
221	ESI+: 409
222	ESI+: 422
223	ESI+: 381
224	ESI+: 407
225	ESI+: 408
226	ESI+: 458
227	ESI+: 478
228	ESI+: 422
229	ESI+: 462
230	ESI+: 388
231	ESI+: 388
232	ESI+: 360
233	ESI+: 374
234	ESI+: 374
235	ESI+: 402
236	ESI+: 416
237	ESI+: 374 NMR-DMSO-d_6: 2.39 (3H, s), 3.84-3.92 (2H, m), 4.21 (1H, s), 4.40-4.48 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.12-5.21 (1H, m), 6.56-6.64 (1H, m), 6.75-6.82 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 8.02-8.08 (1H, m)
238	ESI+: 388
239	ESI+: 445
240	ESI+: 514
241	ESI+: 460 NMR-DMSO-d_6: 2.63 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.24 (3H, s), 3.57-3.60 (6H, m), 3.76-3.85 (4H, m), 5.14 (2H, s), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 8.59-8.60 (2H, m)
242	ESI+: 460
243	ESI+: 390

[0369]

[表129]

Ex	Data
244	ESI+: 374 NMR-DMSO-d_6: 3.67-3.70 (4H, m), 3.74-3.78 (4H, m), 4.40 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.58-7.59 (2H, m)
245	ESI+: 382
246	ESI+: 362
247	ESI+: 375
248	ESI+: 402
249	ESI+: 393
250	ESI+: 458
251	ESI+: 389
252	ESI+: 405
253	ESI+: 418
254	ESI+: 492
255	ESI+: 459
256	ESI+: 464
257	ESI+: 459
258	ESI+: 423
259	ESI+: 423
260	ESI+: 486
261	ESI+: 486
262	ESI+: 458
263	ESI+: 488
264	ESI+: 487
265	ESI+: 487
266	ESI+: 474
267	ESI+: 496
268	ESI+: 429
269	ESI+: 455
270	ESI+: 410
271	ESI+: 412
272	ESI+: 422
273	ESI+: 422
274	ESI+: 436
275	ESI+: 394

[0370]

[表130]

Ex	Data
276	ESI+: 431
277	ESI+: 431
278	ESI+: 450
279	ESI+: 476
280	ESI+: 410
281	ESI+: 436
282	ESI+: 461
283	ESI+: 422
284	ESI+: 396
285	ESI+: 422
286	ESI+: 382
287	ESI+: 473
288	ESI+: 381
289	ESI+: 408
290	ESI+: 428
291	ESI+: 394
292	ESI+: 408
293	ESI+: 373 NMR-DMSO-d_6: 3.15-3.17 (4H, m), 3.35-3.37 (4H, m), 5.07 (2H, s), 7.01-7.14 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J = 4.6, 8.4 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 1.3, 4.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.8 Hz)
294	ESI+: 373
295	ESI+: 387 NMR-DMSO-d_6: 2.37 (3H, s), 3.14-3.17 (4H, m), 3.28-3.30 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.01-7.14 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J = 3.0, 8.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.9 Hz)
296	ESI+: 387
297	ESI+: 527
298	ESI+: 435
299	ESI+: 387
300	ESI+: 387 NMR-DMSO-d_6: 2.37 (3H, s), 3.14-3.17 (4H, m), 3.28-3.30 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.01-7.14 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J = 3.0, 8.5 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.9 Hz)
301	ESI+: 379
302	ESI+: 387

[0371]

[表131]

Ex	Data
303	ESI+: 430
304	ESI+: 387
305	ESI+: 374
306	ESI+: 401
307	ESI+: 398
308	ESI+: 400
309	ESI+: 370
310	ESI+: 384
311	ESI+: 372
312	ESI+: 386
313	ESI+: 388
314	ESI+: 374
315	ESI+: 473
316	ESI+: 459 NMR-DMSO-d_6: 3.20-3.29 (8H, m), 3.30-3.39 (3H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 4.28-4.37 (3H, m), 5.29 (2H, s), 7.09-7.22 (3H, m), 8.48 (2H, s)
317	ESI+: 457
318	ESI+: 509
319	ESI+: 357 NMR-DMSO-d_6: 3.67-3.70 (4H, m), 3.74-3.77 (4H, m), 5.09 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.6,7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, s), 8.71 (2H, s)
320	ESI+: 355
321	ESI+: 370
322	ESI+: 356 NMR-DMSO-d_6: 3.64-3.71 (4H, m), 3.72-3.78 (4H, m), 4.02 (1H, s), 4.27-4.38 (2H, m), 7.21-7.29 (1H, m), 7.35-7.43 (1H, m), 7.46-7.57 (2H, m), 8.70 (2H, s)
323	ESI+: 354
324	FAB+: 446
325	ESI+: 500
326	FAB+: 529
327	ESI+: 417
328	ESI+: 417
329	ESI+: 489

[0372]

[表132]

Ex	Data
330	ESI+: 412
331	ESI+: 444
332	ESI+: 398
333	ESI+: 443
334	ESI+: 447
335	ESI+: 522 NMR-DMSO-d_6: 2.51-2.59 (3H, m), 2.77-2.86 (3H, m), 3.42-3.60 (4H, br s), 4.00-4.40 (4H, br s), 7.30-7.40 (3H, m), 7.50-7.60 (3H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 8.65-8.70 (2H, m)
336	ESI+: 489
337	ESI+: 490
338	ESI+: 431 NMR-DMSO-d_6: 1.09-1.20 (2H, m), 1.75-1.78 (2H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 2.20 (2H, d, J = 6.9 Hz), 2.92-2.99 (2H, m), 4.67-4.72 (2H, m), 4.84 and 5.35 (2H, s and s), 7.28-7.35 (1H, m), 7.48-7.62 (2H, m), 8.55-8.56 (2H, m)
339	ESI+: 446
340	ESI+: 422
341	ESI+: 422
342	ESI+: 489
343	ESI+: 433
344	ESI+: 459 NMR-DMSO-d_6: 1.00-1.11 (2H, m), 1.21-1.26 (2H, m), 1.51-1.59 (3H, m), 1.72-1.76 (2H, m), 2.21 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.87-2.94 (2H, m), 4.68-4.73 (2H, m), 5.11 (2H, s), 7.27 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.38-7.42 (1H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 8.53-8.54 (2H, m)
345	ESI+: 389
346	ESI+: 385
347	ESI+: 384
348	ESI+: 340
349	ESI+: 439
350	ESI+: 389
351	ESI+: 432
352	FAB+: 439
353	ESI+: 384

[0373]

[表133]

Ex	Data
354	ESI+: 359
355	ESI+: 385
356	ESI+: 399
357	ESI+: 413
358	ESI+: 433
359	ESI+: 377
360	ESI+: 377
361	ESI+: 359
362	ESI+: 373
363	ESI+: 371
364	ESI+: 333
365	ESI+: 403 NMR-DMSO-d_6: 1.37-1.52 (2H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.40-3.52 (3H, m), 4.16-4.27 (3H, m), 5.11 (2H, s), 7.23-7.32 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.46-7.54 (1H, m), 8.52-8.57 (2H, m)
366	ESI+: 373
367	ESI+: 391
368	ESI+: 458
369	ESI+: 391
370	ESI+: 389
371	ESI+: 375
372	ESI+: 489
373	ESI+: 355
374	ESI+: 375
375	ESI+: 528
376	ESI+: 557
377	APCI/ESI+: 459
378	APCI/ESI+: 526
379	APCI/ESI+: 526
380	APCI/ESI+: 517
381	ESI+: 579
382	ESI+: 517
383	ESI+: 517
384	ESI+: 580

[0374]

[表134]

Ex	Data
385	ESI+: 459
386	ESI+: 474
387	ESI+: 461
388	ESI+: 487
389	ESI+: 431
390	ESI+: 431
391	ESI+: 472
392	APCI/ESI+: 457
393	APCI/ESI+: 471
394	APCI/ESI+: 475
395	APCI/ESI+: 550
396	ESI+: 493
397	ESI+: 523, 525
398	ESI+: 426
399	ESI+: 330
400	ESI+: 342
401	ESI+: 343
402	ESI+: 344
403	ESI+: 344
404	ESI+: 356
405	ESI+: 356
406	ESI+: 356
407	ESI+: 357
408	ESI+: 357
409	ESI+: 358
410	ESI+: 369
411	ESI+: 370
412	ESI+: 370
413	ESI+: 370
414	ESI+: 370
415	ESI+: 370
416	ESI+: 370
417	ESI+: 371

[0375]

[表135]

Ex	Data
418	ESI+: 371
419	ESI+: 371
420	ESI+: 371
421	ESI+: 372
422	ESI+: 372
423	ESI+: 372
424	ESI+: 374
425	ESI+: 376
426	ESI+: 383
427	ESI+: 383
428	ESI+: 383
429	ESI+: 383
430	ESI+: 383
431	ESI+: 384
432	ESI+: 384
433	ESI+: 384
434	ESI+: 384
435	ESI+: 384
436	ESI+: 384
437	ESI+: 384
438	ESI+: 384
439	ESI+: 384
440	ESI+: 385
441	ESI+: 385
442	ESI+: 386
443	ESI+: 386
444	ESI+: 386
445	ESI+: 386
446	ESI+: 386
447	ESI+: 388
448	ESI+: 392
449	ESI+: 393
450	ESI+: 397

[0376]

[表136]

Ex	Data
451	ESI+: 397
452	ESI+: 397
453	ESI+: 397
454	ESI+: 397
455	ESI+: 397
456	ESI+: 398
457	ESI+: 398
458	ESI+: 398
459	ESI+: 398
460	ESI+: 398
461	ESI+: 398
462	ESI+: 398
463	ESI+: 398
464	ESI+: 398
465	ESI+: 398
466	ESI+: 399
467	ESI+: 399
468	ESI+: 399
469	ESI+: 399
470	ESI+: 399
471	ESI+: 399
472	ESI+: 406
473	ESI+: 407
474	ESI+: 411
475	ESI+: 392
476	ESI+: 406
477	ESI+: 406
478	ESI+: 419
479	ESI+: 419
480	ESI+: 419
481	ESI+: 433
482	ESI+: 447
483	ESI+: 455

[0377]

[表137]

Ex	Data
484	ESI+: 406
485	ESI+: 433
486	ESI+: 447
487	ESI+: 454
488	ESI+: 461
489	ESI+: 469
490	ESI+: 475
491	ESI+: 505
492	ESI+: 505
493	ESI+: 505
494	ESI+: 420
495	ESI+: 433
496	ESI+: 466
497	ESI+: 433
498	ESI+: 377
499	ESI+: 422
500	ESI+: 416
501	ESI+: 416
502	ESI+: 417
503	ESI+: 430
504	ESI+: 427
505	ESI+: 428
506	ESI+: 444
507	ESI+: 380
508	ESI+: 397
509	ESI+: 391
510	ESI+: 392
511	ESI+: 430
512	ESI+: 430
513	ESI+: 393
514	ESI+: 482
515	ESI+: 447
516	ESI+: 417

[0378]

[表138]

Ex	Data
517	ESI+: 417
518	ESI+: 417
519	ESI+: 475
520	ESI+: 480
521	ESI+: 431
522	ESI+: 475
523	ESI+: 475
524	ESI+: 475
525	ESI+: 486
526	ESI+: 449
527	ESI+: 487
528	ESI+: 460
529	ESI+: 495
530	ESI+: 411
531	ESI+: 411
532	ESI+: 413
533	ESI+: 415
534	ESI+: 418
535	ESI+: 418
536	ESI+: 421
537	ESI+: 423
538	ESI+: 426
539	ESI+: 427
540	ESI+: 433
541	ESI+: 435
542	ESI+: 438
543	ESI+: 439
544	ESI+: 441
545	ESI+: 441
546	ESI+: 441
547	ESI+: 441
548	ESI+: 447
549	ESI+: 453
550	ESI+: 461

[0379]

[表139]

Ex	Data
551	ESI+: 422 NMR-DMSO-d_6: 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.27-1.50 (2H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.35 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.03 (1H, t, J = 9.9 Hz), 3.19 (1H, t, J = 9.9 Hz), 3.57-3.80 (4H, m), 3.91-4.04 (1H, m), 4.19-4.27 (3H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.57 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.79 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.03 (tH, 1, J = 7.8 Hz).
552	ESI+: 374 NMR-DMSO-d_6: 2.40 (3H, s), 3.82-3.89 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.37-4.44 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.13-5.20 (1H, m), 6.55-6.61 (1H, m), 6.74-6.81 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.17-7.27 (2H, m), 8.12 (1H, d, J = 2.7 Hz).
553	ESI+: 404 NMR-DMSO-d_6: 3.28 (3H, s), 3.84-3.91 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.38-4.45 (4H, m), 5.02 (2H, s), 5.18-5.24 (1H, m), 6.55-6.62 (1H, m), 6.75-6.80 (1H, m), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 8.19-8.22 (1H, m).
554	ESI+: 417 NMR-DMSO-d_6: 3.13-3.20 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.32-3.39 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.39 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.00-7.15 (3H, m), 7.26 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37-7.42 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.8 Hz).
555	ESI+: 402 NMR-DMSO-d_6: 2.41 (6H, s), 3.72-3.78 (2H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.45 (2H, s), 4.46-4.51 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.50-6.56 (1H, m), 6.71-6.77 (1H, m), 6.95-7.02 (3H, m).
556	ESI+: 412 NMR-DMSO-d_6: 3.12-3.20 (4H, m), 3.37-3.45 (4H, m), 4.06 (1H, s), 5.03 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.94-7.14 (4H, m), 7.42 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.37 (1H, d, J = 7.6 Hz).
557	ESI+: 390 NMR-DMSO-d_6: 3.39 (3H, s), 3.79-3.86 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.29-4.37 (2H, m), 4.87-4.94 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.35-6.40 (1H, m), 6.57 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.77 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.29-7.35 (2H, m).
558	ESI+: 417 NMR-DMSO-d_6: 3.13-3.19 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.33-3.40 (4H, m), 4.21 (2H, s), 4.41 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.01-7.15 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.7 Hz).

[0380]

[表140]

Ex	Data
559	ESI+: 392 NMR-DMSO-d_6: 0.81-1.09 (2H, m), 1.59-1.75 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.39-2.52 (2H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.34-4.42 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.46-6.52 (1H, m), 6.69-6.74 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).
560	ESI+: 406 NMR-DMSO-d_6: 0.82-1.04 (5H, m), 1.59-1.78 (3H, m), 2.29 (2H, q, J = 7.4 Hz), 2.37-2.49 (2H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.79-3.89 (1H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.34-4.43 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.44-6.52 (1H, m), 6.67-6.74 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).
561	ESI+: 418 NMR-DMSO-d_6: 0.63-0.75 (4H, m), 0.83-1.07 (2H, m), 1.56-1.80 (3H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.38-2.59 (2H, m), 2.99-3.11 (1H, m), 3.57-3.65 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.19-4.22 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.44-6.52 (1H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.7 Hz).
562	ESI+: 422 NMR-DMSO-d_6: 0.85-1.09 (2H, m), 1.62-1.76 (3H, m), 2.38-2.59 (2H, m), 2.87-2.97 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.58-3.65 (2H, m), 3.72-3.80 (1H, m), 3.93-4.11 (4H, m), 4.20 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.45-6.52 (1H, m), 6.68-6.74 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.7 Hz).
563	ESI+: 436 NMR-DMSO-d_6: 0.83-1.52 (2H, m), 1.60-1.75 (3H, m), 2.37-2.58 (5H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.53 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58-3.65 (2H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.34-4.42 (1H, m), 4.98 (2H, s), 4.45-4.50 (1H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).
564	ESI+: 428 NMR-DMSO-d_6: 1.08-1.19 (2H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 2.41-2.51 (2H, m), 2.62-2.72 (2H, m), 2.84 (3H, s), 3.53-3.65 (4H, m), 3.94-4.01 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.98 (1H, s), 6.44-6.52 (1H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).
565	ESI+: 447 NMR-DMSO-d_6: 3.05-3.12 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.41-3.47 (4H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.28-4.33 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.59-6.63 (1H, m), 6.98-713 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 6.1 Hz).

[0381]

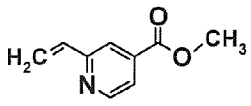
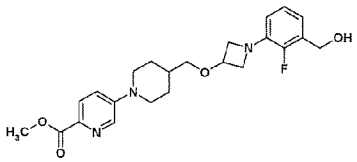
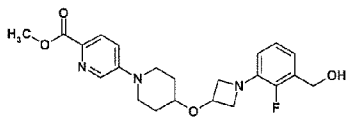
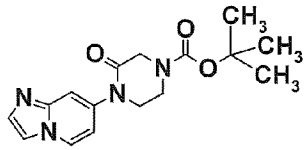
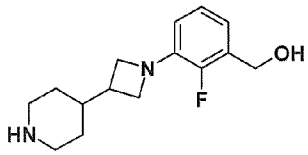
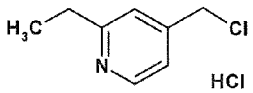
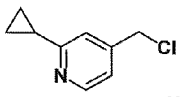
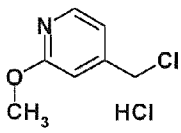
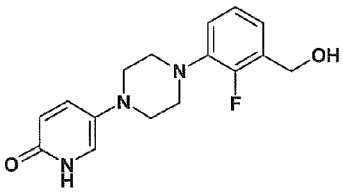
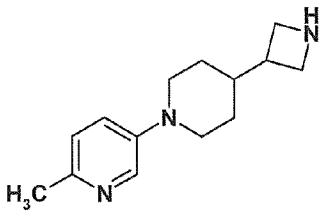
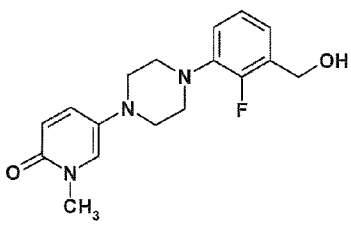
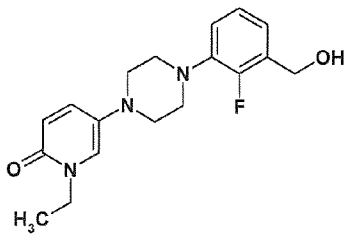
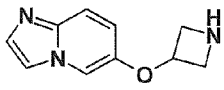
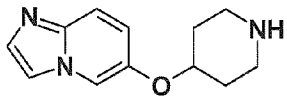
[表141]

Ex	Data
566	ESI+: 417 NMR-DMSO-d_6: 3.10-3.15 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.49-3.55 (4H, m), 4.15 (2H, s), 4.39 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.82-6.86 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.00-7.14 (3H, m), 8.15 (1H, d, J = 6.1 Hz).
567	ESI+: 392 NMR-DMSO-d6: 0.81-1.09 (2H, m), 1.59-1.75 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.39-2.52 (2H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.34-4.42 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.46-6.52 (1H, m), 6.69-6.74 (1H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.8 Hz).

[0382] 上記製造例の方法と同様にして、下記表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。後記表に製造例化合物の構造、製造法及び物理化学的データを示す。

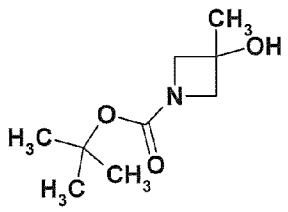
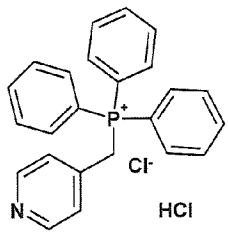
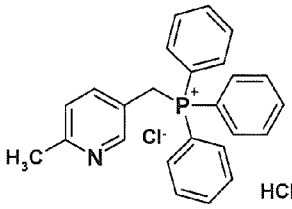
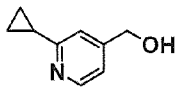
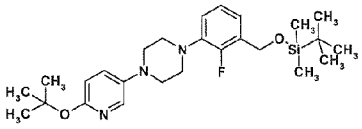
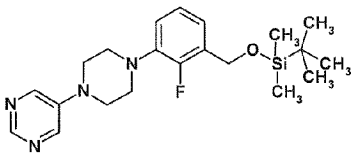
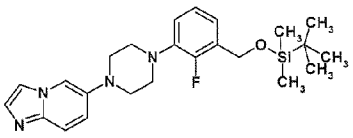
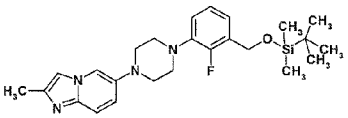
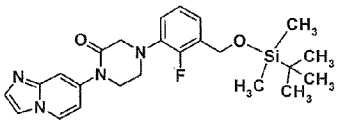
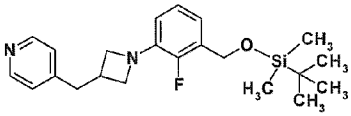
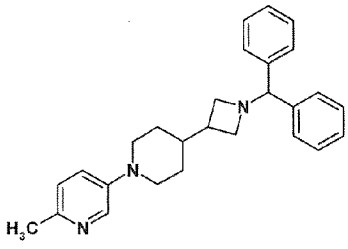
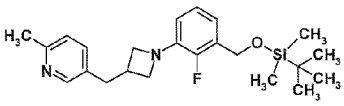
[0383]

[表142]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
843	R12		844	R845	
845	R845		846	R70	
847	R847		848	R806	
849	R806		850	R806	
851	R807		852	R809	
853	R853		854	R853	
855	R855		856	R855	

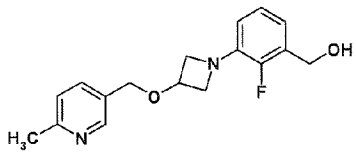
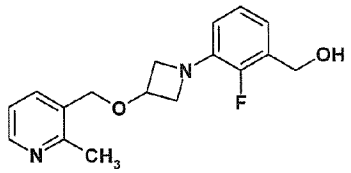
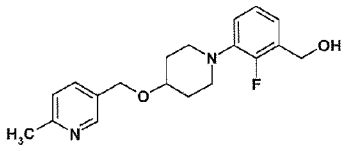
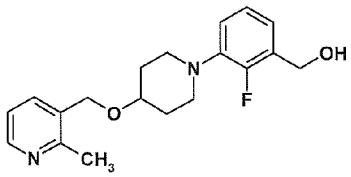
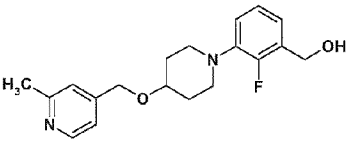
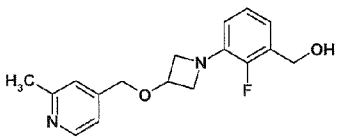
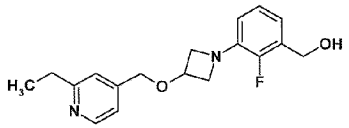
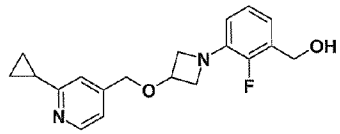
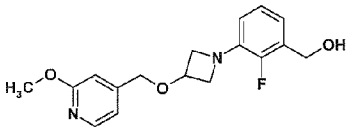
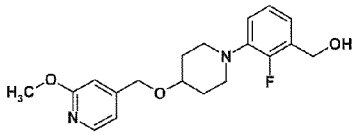
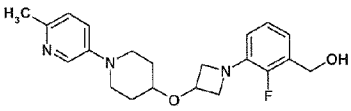
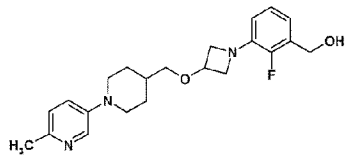
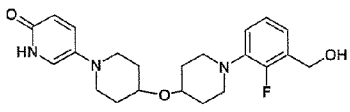
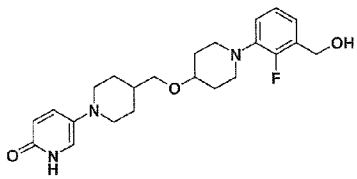
[0384]

[表143]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
857	R857		858	R859	
859	R859		860	R860	
861	R228		862	R228	
863	R228		864	R228	
865	R228		866	R228	
867	R228		868	R228	

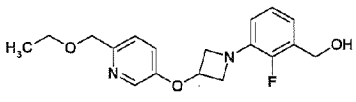
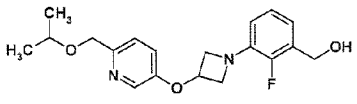
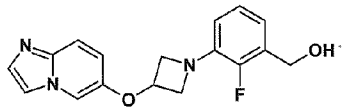
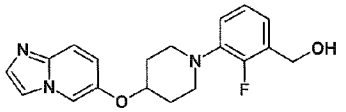
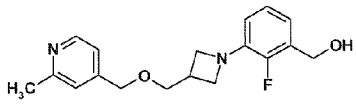
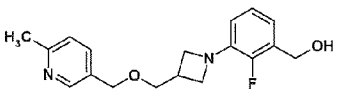
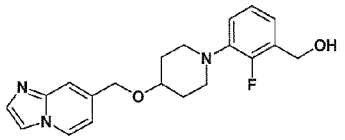
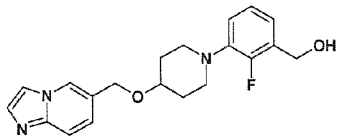
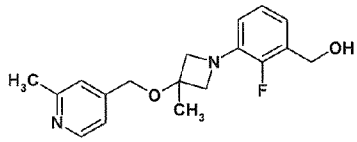
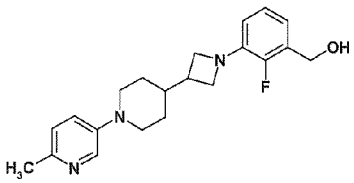
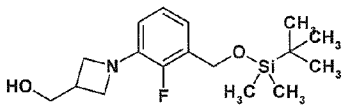
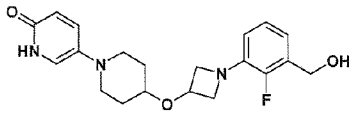
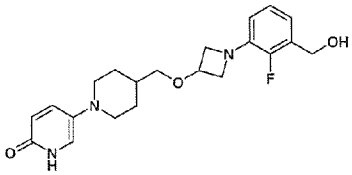
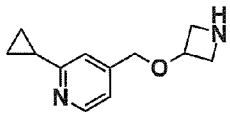
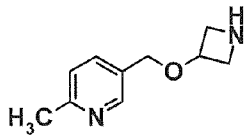
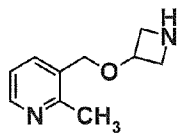
[0385]

[表144]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
869	R285		870	R285	
871	R285		872	R285	
873	R285		874	R285	
875	R285		876	R285	
877	R285		878	R285	
879	R285		880	R285	
881	R285		882	R285	

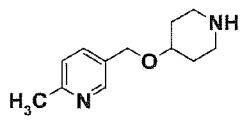
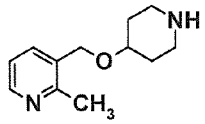
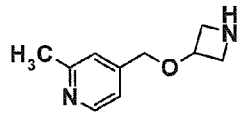
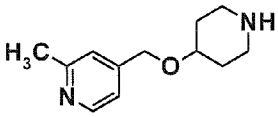
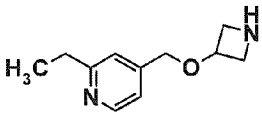
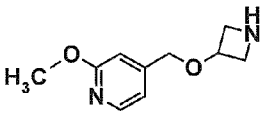
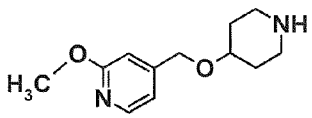
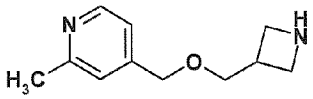
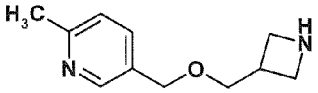
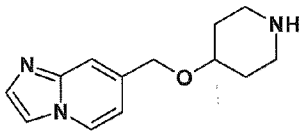
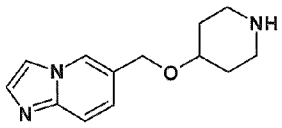
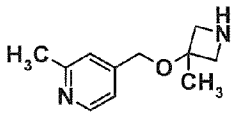
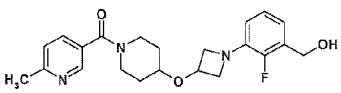
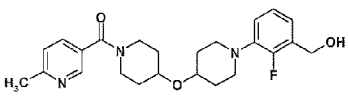
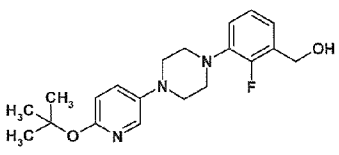
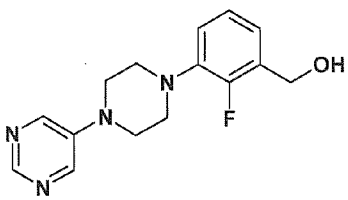
[0386]

[表145]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
883	R285		884	R285	
885	R285		886	R285	
887	R285		888	R285	
889	R285		890	R285	
891	R285		892	R285	
893	R893		894	R894	
895	R894		896	R821	
897	R821		898	R821	

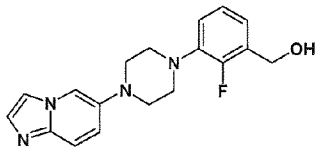
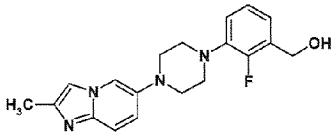
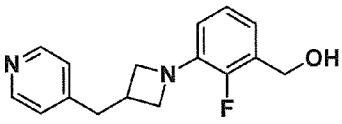
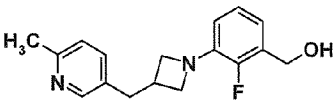
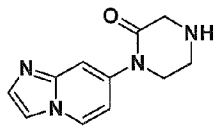
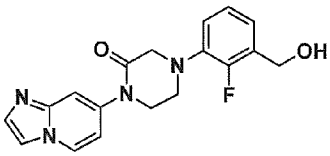
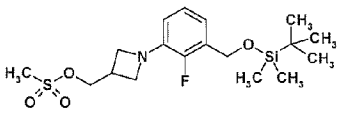
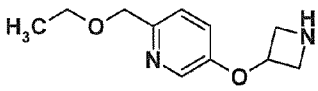
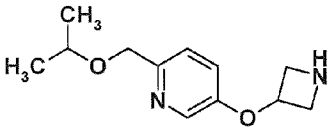
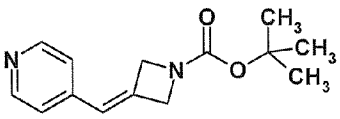
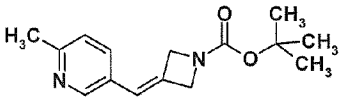
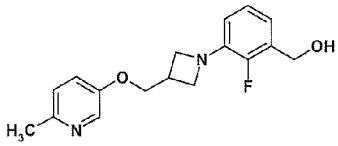
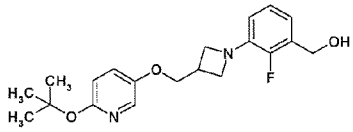
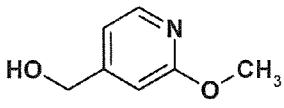
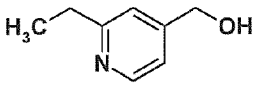
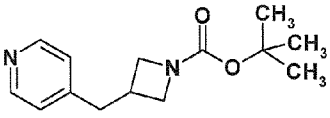
[0387]

[表146]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
899	R821		900	R821	
901	R821		902	R821	
903	R821		904	R821	
905	R821		906	R821	
907	R821		908	R821	
909	R821		910	R821	
911	R343		912	R343	
913	R376		914	R376	

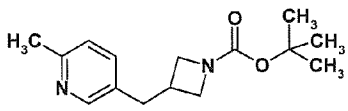
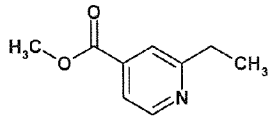
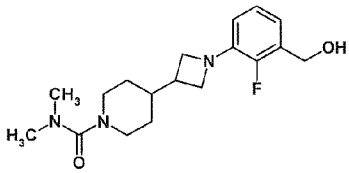
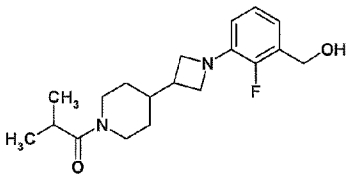
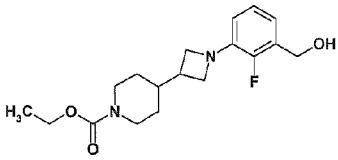
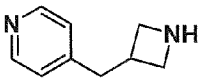
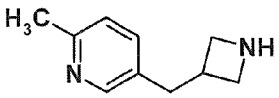
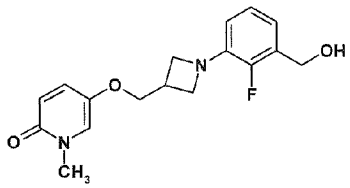
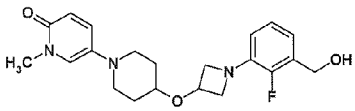
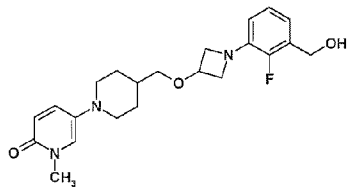
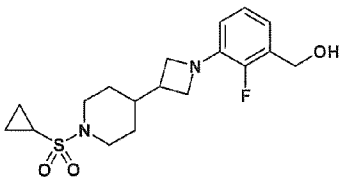
[0388]

[表147]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
915	R376		916	R376	
917	R376		918	R376	
919	R478		920	R518	
921	R574		922	R922	
923	R922		924	R581	
925	R581		926	R926	
927	R926		928	R584	
929	R584		930	R603	

[0389]

[表148]

Rf	Syn	Structure	Rf	Syn	Structure
931	R603		932	R663	
933	R677		934	R680	
935	R686		936	R712	
937	R712		938	R938	
939	R758		940	R758	
941	R772				

[0390]

[表149]

Rf	Data
843	ESI+: 164
844	ESI+: 430
845	ESI+: 416
846	APCI/ESI+: 317
847	ESI+: 265
848	ESI+: 156, 158
849	ESI+: 168, 170
850	ESI+: 158, 160
851	ESI+: 304
852	ESI+: 232
853	ESI+: 318
854	ESI+: 332
855	ESI+: 190
856	ESI+: 218
857	NMR-$CDCl_3$: 1.44 (9H, s), 1.51 (3H, s), 3.81-3.87 (4H, m)
858	APCI/ESI+: 354
859	APCI/ESI+: 368
860	ESI+: 150
861	ESI+: 474
862	ESI+: 403
863	ESI+: 441
864	ESI+: 455
865	APCI/ESI+: 455
866	APCI/ESI+: 387
867	ESI+: 398
868	APCI/ESI+: 401
869	ESI+: 303
870	ESI+: 303
871	ESI+: 331
872	ESI+: 331
873	ESI+: 331
874	ESI+: 303
875	ESI+: 317

[0391]

[表150]

Rf	Data
876	ESI+: 329
877	ESI+: 319
878	ESI+: 347
879	ESI+: 372
880	ESI+: 386
881	ESI+: 402
882	ESI+: 416
883	ESI+: 333
884	ESI+: 347
885	ESI+: 314
886	ESI+: 342
887	ESI+: 317
888	ESI+: 317
889	ESI+: 356
890	ESI+: 356
891	ESI+: 317
892	ESI+: 356
893	ESI+: 326
894	ESI+: 374
895	ESI+: 388
896	ESI+: 205
897	ESI+: 179
898	ESI+: 179
899	ESI+: 207
900	ESI+: 207
901	ESI+: 179
902	ESI+: 207
903	ESI+: 193
904	ESI+: 195
905	ESI+: 223
906	ESI+: 193
907	ESI+: 193
908	ESI+: 232
909	ESI+: 232

[0392]

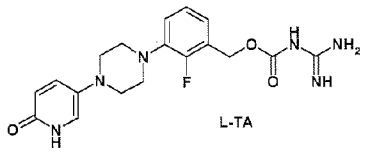
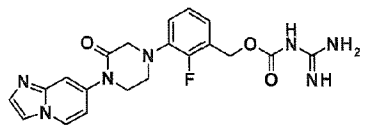
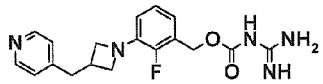
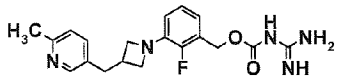
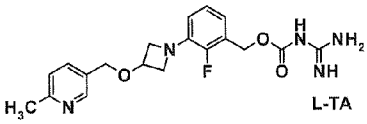
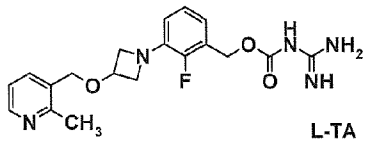
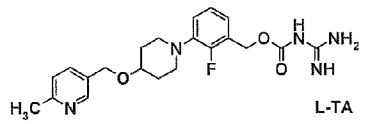
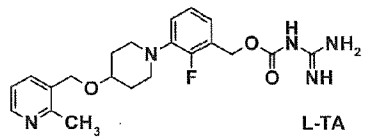
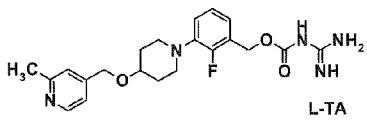
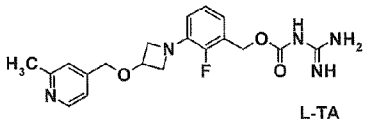
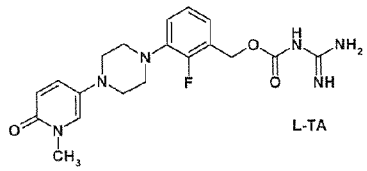
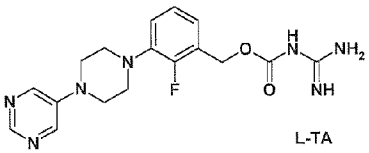
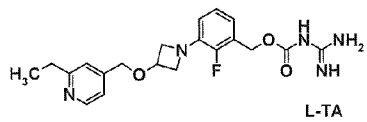
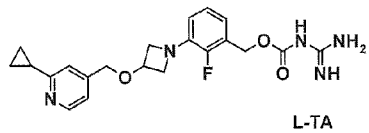
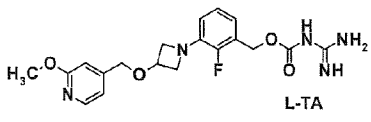
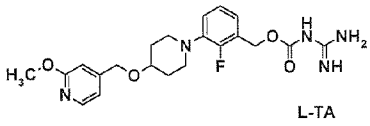
[表151]

Rf	Data
910	ESI+: 193
911	ESI+: 400
912	ESI+: 428
913	ESI+: 360
914	ESI+: 289
915	ESI+: 327
916	ESI+: 341
917	APCI/ESI+: 273
918	APCI/ESI+: 287
919	NMR-$CDCl_3$: 1.80 (1H, br), 3.26 (2H, t, J = 5 Hz), 3.73 (2H, s), 3.77 (2H, t, J = 5 Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 2 Hz), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 1 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7 Hz).
920	APCI/ESI+: 341
921	ESI+: 404
922	ESI+: 209
923	ESI+: 223
924	APCI/ESI+: 247
925	APCI/ESI+: 261
926	ESI+: 303
927	ESI+: 361
928	ESI+: 140
929	ESI+: 138
930	APCI/ESI+: 249
931	APCI/ESI+: 263
932	ESI+: 166
933	ESI+: 336
934	ESI+: 335
935	ESI+: 337
936	APCI/ESI+: 149
937	APCI/ESI+: 163
938	ESI+: 319
939	ESI+: 388
940	ESI+: 402
941	ESI+: 369

[0393] 上記実施例の方法と同様にして、下記表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。後記表に実施例化合物の構造、製造法及び

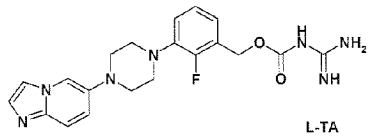
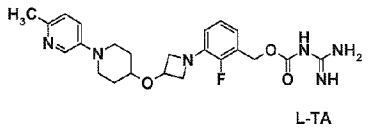
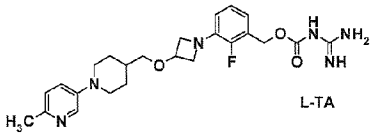
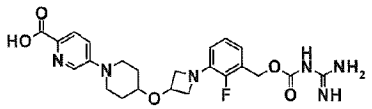
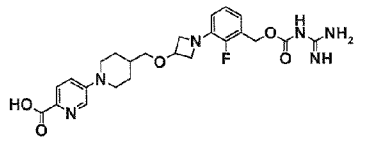
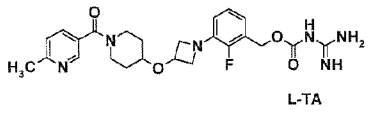
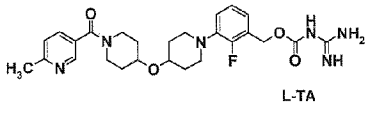
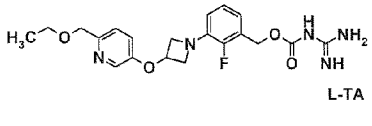
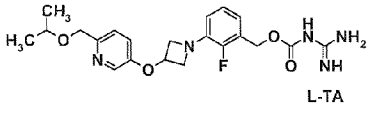
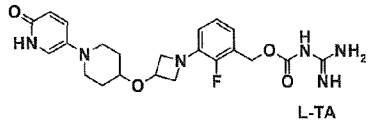
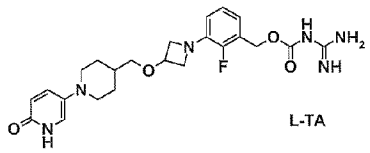
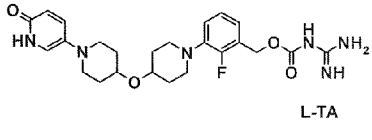
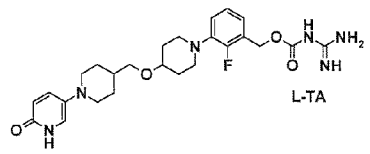
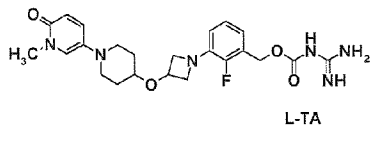
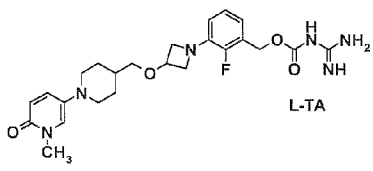
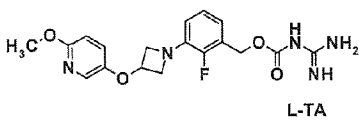
物理化学的データを示す。

[0394] [表152]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
568	568	 L-TA	569	3	
570	112	 L-TA	571	112	 L-TA
572	112	 L-TA	573	112	 L-TA
574	112	 L-TA	575	112	 L-TA
576	112	 L-TA	577	112	 L-TA
578	112	 L-TA	579	112	 L-TA
580	112	 L-TA	581	112	 L-TA
582	112	 L-TA	583	112	 L-TA

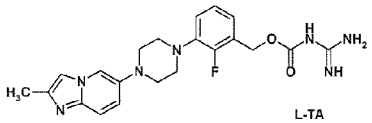
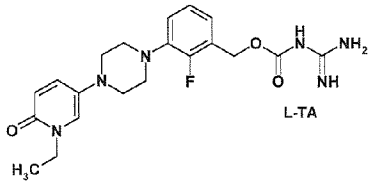
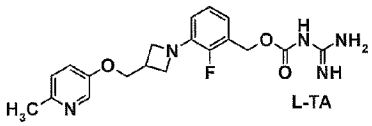
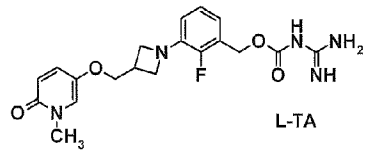
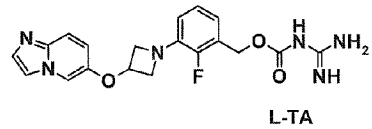
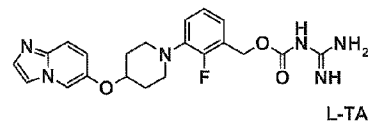
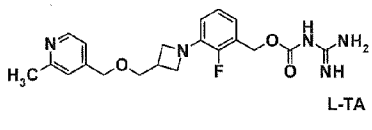
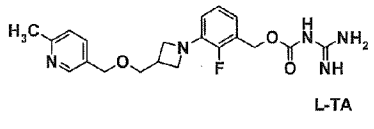
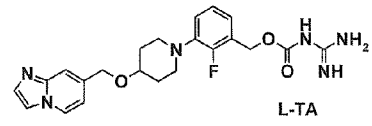
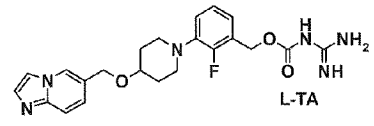
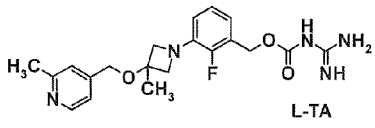
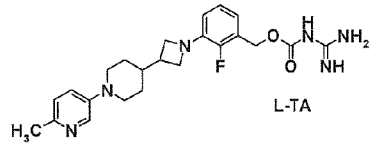
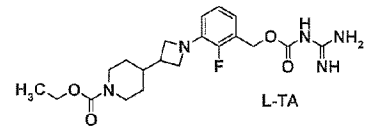
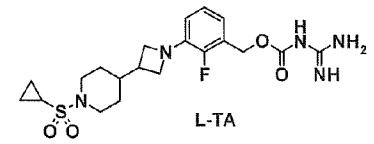
[0395]

[表153]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
584	112	 L-TA	585	112	 L-TA
586	112	 L-TA	587	588	
588	588		589	112	 L-TA
590	112	 L-TA	591	112	 L-TA
592	112	 L-TA	593	112	 L-TA
594	112	 L-TA	595	112	 L-TA
596	112	 L-TA	597	112	 L-TA
598	112	 L-TA	599	112	 L-TA

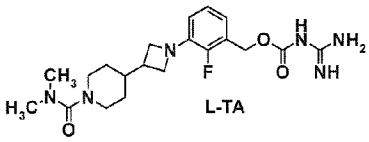
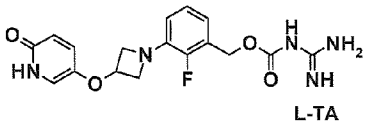
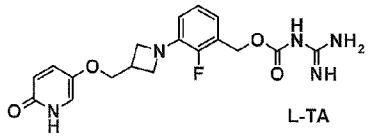
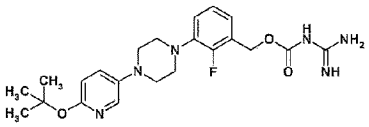
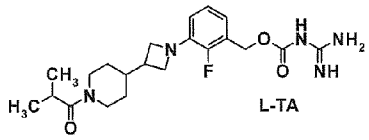
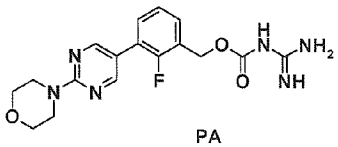
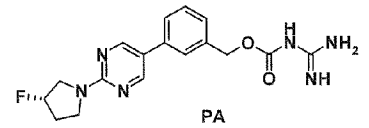
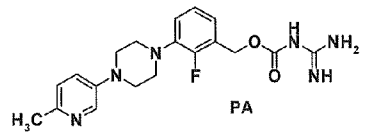
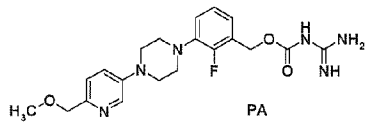
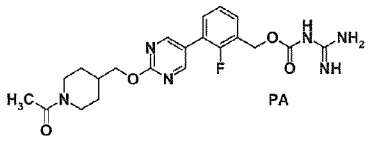
[0396]

[表154]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
600	112	 L-TA	601	112	 L-TA
602	112	 L-TA	603	112	 L-TA
604	112	 L-TA	605	112	 L-TA
606	112	 L-TA	607	112	 L-TA
608	112	 L-TA	609	112	 L-TA
610	112	 L-TA	611	112	 L-TA
612	112	 L-TA	613	112	 L-TA

[0397]

[表155]

Ex	Syn	Structure	Ex	Syn	Structure
614	112	 L-TA	615	615	 L-TA
616	615	 L-TA	617	3	
618	112	 L-TA	619	619	 PA
620	619	 PA	621	619	 PA
622	619	 PA	623	619	 PA

[0398]

[表156]

Ex	Data
568	ESI+: 389
569	APCI/ESI+: 426
570	APCI/ESI+: 358
571	APCI/ESI+: 372
572	ESI+: 388
573	ESI+: 388
574	ESI+: 416
575	ESI+: 416
576	ESI+: 416
577	ESI+: 388
578	ESI+: 403
579	ESI+: 374
580	ESI+: 402
581	ESI+: 414
582	ESI+: 404
583	ESI+: 432
584	ESI+: 412
585	ESI+: 457
586	ESI+: 471
587	ESI+: 487
588	ESI+: 501
589	ESI+: 485
590	ESI+: 513
591	ESI+: 418
592	ESI+: 432
593	ESI+: 459
594	ESI+: 473
595	ESI+: 487
596	ESI+: 501
597	ESI+: 473
598	ESI+: 487
599	ESI+: 390
600	ESI+: 426

[0399]

[表157]

Ex	Data
601	ESI+: 417
602	ESI+: 388
603	ESI+: 404
604	ESI+: 399
605	ESI+: 427
606	ESI+: 402
607	ESI+: 402
608	ESI+: 441
609	ESI+: 441
610	ESI+: 402
611	ESI+: 441
612	ESI+: 422
613	ESI+: 454
614	ESI+: 421
615	ESI+: 376
616	ESI+: 390
617	ESI+: 445
618	ESI+: 420
619	ESI+: 375 DSC 吸熱ピークオンセット温度 : 197.4℃
620	ESI+: 359 DSC 吸熱ピークオンセット温度 : 184.7℃
621	ESI+: 387 DSC 吸熱ピークオンセット温度 : 173.0℃
622	ESI+: 417 DSC 吸熱ピークオンセット温度 : 207.8℃
623	ESI+: 445 DSC 吸熱ピークオンセット温度 : 204.0℃

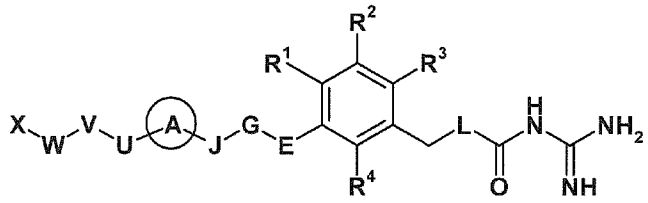
産業上の利用可能性

[0400] 式（Ｉ）の化合物又はその塩は、VAP-1阻害作用を有し、VAP-1関連疾患の予防及び／又は治療剤として使用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式（Ｉ）で示される化合物又はその塩。

[化1]



（Ｉ）

（式中、

Aは、置換されていてもよいアリール、又は、置換されていてもよいヘテロ環基であり、

R^1、R^2、R^3及びR^4は、互いに同一又は異なって、H、ハロゲン、又は、置換されていてもよい低級アルキルであり、

Eは、単結合、又は、置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Gは、単結合、O、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

Jは、単結合、又は、置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Lは、O、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

Uは、単結合、O、NH、N(置換されていてもよい低級アルキル)、SO_2、又は、置換されていてよい低級アルキレンであり、

Vは、単結合、O、NH、N(置換されていてもよい低級アルキル)、又は、置換されていてよい低級アルキレンであり、

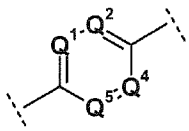
Wは、単結合、SO、SO_2、又は、置換されていてよい低級アルキレンであり、

Xは、H、OH、NH_2、置換されていてもよい低級アルキル、O-(置換されていてもよい低級アルキル)、NH(置換されていてよい低級アルキル)、N(置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-SO_2-(置換されていてよい低級アルキル)、N(置換されていてもよい低級アルキル)-SO_2-(置換されていてよい低級アルキル)、置換されていてもよいシクロアル

キル、O-(置換されていてもよいシクロアルキル)、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、O-(置換されていてもよいアリール)、置換されていてもよいヘテロ環基、又は、O-(置換されていてもよいヘテロ環基)である。)

[請求項2] Aが、

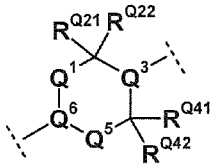
[化2]



であり、Q^1が、CR^{Q12}、又は、Nであり、Q^2が、CR^{Q22}、又は、Nであり、Q^4が、CR^{Q42}、又は、Nであり、Q^5が、CR^{Q52}、又は、Nであり、R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、互いに同一又は異なって、H、低級アルキル、O-(低級アルキル)、又は、$N(低級アルキル)_2$であり、あるいは、

Aが、

[化3]



であり、Q^1が、単結合、又は、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、CR^{Q31}、又は、Nであり、Q^5が、単結合、又は、$(CR^{Q51}R^{Q52})_a$であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、N、ここで、Q^3及びQ^6のいずれか一方はNであり、

R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、H、OH、低級アルキル、あるいは、R^{Q51}及びR^{Q61}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成してもよく、aが、1、又は、2であり、

R^1、R^2、R^3及びR^4が、互いに同一又は異なって、H、ハロゲン、又は、低級アルキルであり、

Eが、単結合、又は、オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Gが、単結合、O、NH、又は、N(低級アルキル)であり、

Jが、単結合、又は、低級アルキレンであり、

Lが、O、又は、NH、N(低級アルキル)であり、

Uが、単結合、O、NH、N(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、SO_2、又は、オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンであり、

Vが、単結合、O、NH、N(低級アルキル)、又は、OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンであり、

Wが、単結合、SO、SO_2、又は、低級アルキレンであり、

Xが、

H、

OH、

NH_2、

ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、

O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、

NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、

N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、

NH-SO_2-(低級アルキル)、

N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、

以下のG^{XA1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XA1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XA1}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、又は、
以下のG^{XA1}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、
G^{XA1}群は、
i) ハロゲン、
ii) OH、
iii) ハロゲン；OH；O-(OH、アリール、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)；NH_2；NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；NH(ヘテロ環基)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいアリール；O-(低級アルキル)、オキソ(=O)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)若しくは低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、
iv) O-(OH、O-(低級アルキル)、アリール、ヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、
v) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、
vi) N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、
vii) NH-(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、
viii) OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

ix）ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

x）OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

xi）O-(ヘテロ環基)、

xii）SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

xiii）SO_2-(シクロアルキル)、

xiv）SO_2-(アリール)、

xv）$NHSO_2$-(低級アルキル)、又は、

xvi）オキソ(=O)である請求項１記載の化合物又はその塩。

[請求項3] Eが、単結合であり、

Gが、単結合であり、

Jが、単結合であり、

Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、

以下のG^{XB1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XB1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XB1}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XB1}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XB1}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)；NH(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；アリール；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、アリール、ヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

vii) O-(ヘテロ環基)、

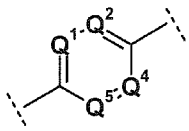
viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x)オキソ(=O)である請求項２記載の化合物又はその塩。

[請求項4] Aが、

[化4]



であり、Q^1が、CR^{Q12}、又は、Nであり、Q^2が、CR^{Q22}、又は、Nであり、Q^4が、CR^{Q42}、又は、Nであり、Q^5が、CR^{Q52}、又は、Nであり、

R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、互いに同一又は異なって、H、低級アルキル、O-(低級アルキル)、又は、N(低級アルキル)$_2$であり、

Eが、単結合であり、

Gが、単結合であり、

Jが、単結合である請求項２記載の化合物又はその塩。

[請求項5] Lは、O、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

Uが、単結合、O、NH、又は、N(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)であり、

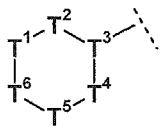
Vは、単結合、又は、OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンであり、

Wは、単結合、SO、又は、SO_2であり、

Xが、OH、NH_2、ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル、O-(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキル)、N(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-SO_2-(低級アルキル)、N(低級アルキル)-SO_2-(低級アルキル)、O-(シクロアルキル)、又は、O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、あるいは、

Xが、

[化5]



であり、

T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、O、又は、NR^{T13}であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$、O、又は、NR^{T23}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$、又は、

Oであり、T^5が、単結合、$(CR^{T51}R^{T52})_m$、又は、NR^{T53}であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、O、S、SO_2、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、

H、OH、低級アルキル（この低級アルキルは、OH、NH_2、NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）、O-(低級アルキル)、又は、含窒素単環式飽和ヘテロ環基であり、

R^{T13}、R^{T23}及びR^{T53}が、互いに同一又は異なって、H、又は、低級アルキル（この低級アルキルは、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）であり、

R^{T61}が、H、OH、又は、ハロゲンであり、

R^{T62}が、H、OH、ハロゲン、低級アルキル（この低級アルキルは、OH、ハロゲン、O-(OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH_2、NH(OHで置換されていてもよい低級アルキル)、O-(低級アルキル)で置換されていてもよい含窒素単環式飽和ヘテロ環基若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい)、O-(OH、O-(低級アルキル)、アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、NH(COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいアリール)、SO_2-(低級アルキル)、SO_2-(アリール)、又は、ヘテロ環基（このヘテロ環基は、OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい）であり、

R^{T63}が、H、

OH；O-(低級アルキル)；アリール（このアリールは、O-(低級アルキル)、COOH若しくはCOO-(アリールで置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)；NH_2；NH(低級アルキル)；N(低級アルキ

ル)$_2$；NH(シクロアルキル)；OHで置換されていてもよいシクロアルキル；NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基；NH(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

低級アルキルで置換されていてもよい含窒素単環式不飽和ヘテロ環基、

OHで置換されていてもよい低級アルキル；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

ハロゲン；低級アルキル（この低級アルキルは、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよい）；O-(低級アルキル)；COOH；及びCOO-(低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいアリール、

SO_2-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)であり、あるいは、

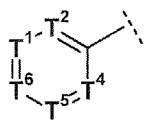
R^{T21}及びR^{T31}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T11}及びR^{T12}、R^{T21}及びR^{T22}、R^{T41}及びR^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}、又は、R^{T61}及びR^{T62}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、

mが、1、又は、2であり、あるいは、

Xが、

[化6]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4

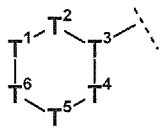
が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、OH若しくはオキサゾリジニル（このオキサゾリジニル基は、オキソ(=O)で置換されていてもよい）で置換されていてもよい低級アルキル、O-(含窒素単環式飽和ヘテロ環基で置換されていてもよい低級アルキル)、NH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、N(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)$_2$、NH-SO_2-(低級アルキル)、SO_2-(低級アルキル)、又は、含窒素単環式飽和ヘテロ環基である請求項４記載の化合物又はその塩。

[請求項6] Xが、低級アルキル、O-(低級アルキル)、又は、O-(シクロアルキル)、あるいは、

Xが、

[化7]



であり、

T^1が、単結合、又は、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$、O、又は、NR^{T23}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、単結合、又は、$(CR^{T51}R^{T52})_m$、であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、互いに同一又は異なって、H、又は、OHであり、

R^{T23}が、H、又は、CO-(C_{1-5}アルキル)であり、

R^{T61}が、Hであり、

R^{T62}が、Hであり、

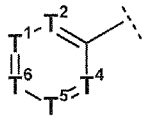
R^{T63}が、COOH若しくはCOO-(低級アルキル)で置換されていてもよいシ

クロアルキル、CO-(OH、オキソ(=O)、O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式不飽和ヘテロ環で置換されていてもよいC_{1-5}アルキル)、CO-(OHで置換されていてもよいシクロアルキル)、CO-(アリール)、CO-(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)、CO-O-(C_{1-5}アルキル)、CONH(低級アルキル)、CON(低級アルキル)$_2$、CONH(シクロアルキル)、SO_2-(低級アルキル)、又は、SO_2-(シクロアルキル)であり、mが、1、又は、2であり、

あるいは、

Xが、

[化8]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、H、又は、O-(低級アルキル)である請求項５記載の化合物又はその塩。

[請求項7] R^{Q12}、R^{Q22}、R^{Q42}及びR^{Q52}が、Hであり、

R^1、R^2、R^3及びR^4が、互いに同一又は異なって、H、又は、ハロゲンであり、

Lは、O、又は、NH、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

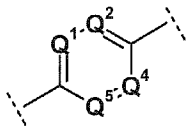
Uが、単結合、又は、Oであり、

Vが、単結合、又は、オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Wが、単結合である請求項６記載の化合物又はその塩。

[請求項8] Aが、

[化9]



であり、Q^1が、Nであり、Q^2が、CR^{Q22}であり、Q^4が、CR^{Q42}であり、Q^5が、Nであり、

R^{Q22}及びR^{Q42}が、Hであり、

R^1、R^2及びR^3が、Hであり、R^4が、ハロゲンであり、

Lは、O、NH、又は、N(置換されていてもよい低級アルキル)であり、

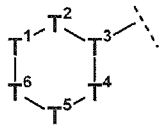
Uが、Oであり、

Vが、オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキレンであり、

Wが、単結合であり、

Xが、

[化10]



であり、

T^1が、単結合、又は、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^4が、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、単結合、又は、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}及びR^{T52}が、Hであり、

R^{T63}が、CO-(O-(低級アルキル)若しくは含窒素単環式不飽和ヘテロ環で置換されていてもよいC_{1-5}アルキル)、CO-(シクロアルキル)、CO-(アリール)、CO-(含窒素単環式不飽和ヘテロ環基)、CON(低級アルキル)$_2$、又は、SO_2-(低級アルキル)であり、mが、1である請求項７記載の化合物又はその塩。

[請求項9] T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$であり、T^2が、$CR^{T21}R^{T22}$であり、T^3が、CR^{T31}であり、T^4が

、$CR^{T41}R^{T42}$であり、T^5が、$(CR^{T51}R^{T52})_m$であり、T^6が、NR^{T63}であり、

mが、1である請求項８記載の化合物又はその塩。

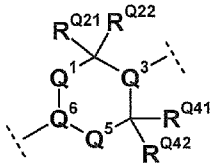
[請求項10] Lが、0である請求項９記載の化合物又はその塩。

[請求項11] R^{T63}が、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、2-エトキシ-1-オキソエチル、2-メトキシ-1-オキソエチル、3-メトキシ-1-オキソプロピル、3-メトキシ-2,2-ジメチル-1-オキソプロピル、シクロプロピルカルボニル、ベンゾイル、ピリジン-3-イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルスルホニル、又は、エチルスルホニルである請求項１０記載の化合物又はその塩。

[請求項12] R^{T63}が、アセチル、プロピオニル、イソブチリル、ピバロイル、2-エトキシ-1-オキソエチル、シクロプロピルカルボニル、ベンゾイル、ピリジン-3-イルカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、又は、メチルスルホニルである請求項１１記載の化合物又はその塩。

[請求項13] Aが、

[化11]



であり、Q^1が、単結合、又は、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、CR^{Q31}、又は、Nであり、Q^5が、単結合、又は、$(CR^{Q51}R^{Q52})_a$であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、N、ここで、Q^3及びQ^6のいずれか一方はNであり、

R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、

H、OH、又は、低級アルキル、あるいは、R^{Q51}及びR^{Q61}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成してもよく、aが、1、又は、2であり、

Eが、単結合であり、

Gが、単結合であり、

Jが、単結合である請求項２記載の化合物。

[請求項14] R^1、R^2、R^3及びR^4が、互いに同一又は異なって、H、又は、ハロゲンであり、

Lは、Oであり、

Uが、単結合、O、NH、N(低級アルキル)、SO_2、又は、オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンであり、

Vは、単結合、O、N(低級アルキル)、又は、オキソ(=O)で置換されていてよい低級アルキレンであり、

Wが、単結合、又は、低級アルキレンであり、

Xが、H、

低級アルキル、O-(低級アルキル)、

以下のG^{XC1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルキル、

以下のG^{XC1}群より選択される基で置換されていてもよいシクロアルケニル、

以下のG^{XC1}群より選択される基で置換されていてもよいアリール、又は、

以下のG^{XC1}群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、

G^{XC1}群は、

i) OH、

ii) OH；O-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

iii) O-(O-(低級アルキル)、アリール、ヘテロ環基(このヘテロ環基

は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

iv) NH-(O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

v) シクロアルキル、

vi) OH；ハロゲン；OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；O-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

vii) O-(ヘテロ環基)、

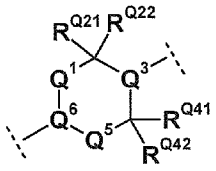
viii) SO_2-(低級アルキル)、

ix) SO_2-(シクロアルキル)、又は、

x) オキソ(=O)である請求項１３記載の化合物。

[請求項15] Aが、

[化12]



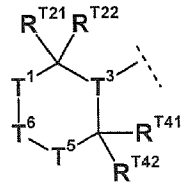
であり、Q^1が、単結合、又は、$CR^{Q11}R^{Q12}$であり、Q^3が、CR^{Q31}、又は、Nであり、Q^5が、単結合、又は、$CR^{Q51}R^{Q52}$であり、Q^6が、CR^{Q61}、又は、N、ここで、Q^3及びQ^6のいずれか一方はNであり、R^{Q11}、R^{Q12}、R^{Q21}、R^{Q22}、R^{Q31}、R^{Q41}、R^{Q42}、R^{Q51}、R^{Q52}及びR^{Q61}が、互いに同一又は異なって、H、あるいは、R^{Q51}及びR^{Q61}が、一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、R^{Q11}及びR^{Q12}が、それぞれ一体となってオキソ(=O)を形成してもよい請求項１４記載の化合物又はその塩。

[請求項16] Xが、

H、低級アルキル、又は、O-(低級アルキル)、あるいは、

Xが、

[化13]



であり、

T^1が、単結合、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^3が、CR^{T31}、又は、Nであり、T^5が、単結合、又は、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^6が、単結合、$CR^{T61}R^{T62}$、O、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}、R^{T62}及びR^{T63}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、

O-(アリールで置換されていてもよい低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(アリール若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

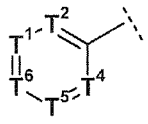
SO_2-(シクロアルキル)、あるいは、

R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよく、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、あるいは、

Xが、

[化14]



であり、T^1が、CR^{T12}、又は、Nであり、T^2が、CR^{T22}、又は、Nであり、T^4が、CR^{T42}、又は、Nであり、T^5が、CR^{T52}、又は、Nであり、T^6が、CR^{T62}、又は、Nであり、

R^{T12}、R^{T22}、R^{T42}、R^{T52}及びR^{T62}が、互いに同一又は異なって、

H、

OH、O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル、

O-(O-(低級アルキル)若しくはヘテロ環基(このヘテロ環基は、シクロアルキル若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキルで置換されていてもよい)で置換されていてもよい低級アルキル)、

NH-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)、

シクロアルキル、

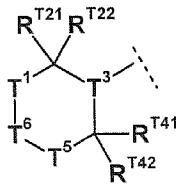
OH；ハロゲン；O-(低級アルキル)若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びO-(O-(低級アルキル)で置換されていてもよい低級アルキル)からなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基、又は、

O-(ヘテロ環基)であり、あるいは、

Xが、モルホリニル若しくはNH(オキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル)で置換されていてもよいチアゾリル、ベンゾチアゾリル、又は、低級アルキルで置換されていてもよいイミダゾ[1,2-a]ピリジルである請求項１５記載の化合物又はその塩。

[請求項17] Xが、

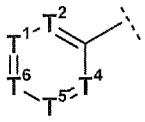
[化15]



、又は、

Xが、

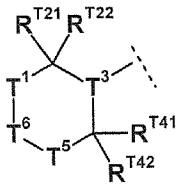
[化16]



である請求項１６記載の化合物。

[請求項18] Xが、

[化17]



である請求項１７記載の化合物。

[請求項19] Q^1が、単結合であり、Q^3が、Nであり、Q^5が、単結合であり、Q^6が、CR^{Q61}であり、

Uが、単結合、O、又は、低級アルキレンであり、

Vが、単結合、O、又は、低級アルキレンであり、

Wが、単結合、又は、低級アルキレンであり、

T^1が、$CR^{T11}R^{T12}$、又は、NR^{T13}であり、T^3が、CR^{T31}であり、T^5が、$CR^{T51}R^{T52}$であり、T^6が、$CR^{T61}R^{T62}$、又は、NR^{T63}であり、

R^{T11}、R^{T12}、R^{T13}、R^{T21}、R^{T22}、R^{T31}、R^{T41}、R^{T42}、R^{T51}、R^{T52}、R^{T61}及びR^{T62}が、

互いに同一又は異なって、H、又は、低級アルキルであり、あるいは、

R^{T61}及びR^{T62}が、一体となってオキソ(=O)を形成していてもよく、

R^{T63}が、O-(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい単環式ヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)、あるいは、

R^{T21}及びR^{T31}、又は、R^{T41}及びR^{T51}が、それぞれ一体となって新たな結合を形成してもよい請求項１８記載の化合物又はその塩。

[請求項20] R^{T63}が、O-(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロアルキル；低級アルキルで置換されていてもよい含窒素単環式不飽和ヘテロ環基；単環式飽和ヘテロ環基；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい含窒素単環式ヘテロ環基、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロアルキル)である請求項１９記載の化合物。

[請求項21] R^{T63}が、O-(低級アルキル)；N(低級アルキル)$_2$；シクロプロピル；低級アルキルで置換されていてもよいピリジル；テトラヒドロピラニル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキル、

OH若しくはオキソ(=O)で置換されていてもよい低級アルキル；及びオキソ(=O)からなる群より選択される基でそれぞれ置換されていてもよ

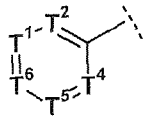
い1,2-ジヒドロピリジル、又は、ピリジル、

SO_2-(低級アルキル)、又は、

SO_2-(シクロプロピル)である請求項２０記載の化合物又はその塩。

[請求項22] Xが、

[化18]



である請求項１７記載の化合物又はその塩。

[請求項23] 1-カルバミミドイル-3-{3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル}ウレア、

2-フルオロ-3-[2-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-{2-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

N-{4-[2-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)アミノ]メチル}フェニル)エチル]-1,3-チアゾール-2-イル}アセタミド、

2-フルオロ-3-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-[4-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-(4-{4-[5-(3-{[(カルバミミドイルカルバモイル)オキシ]メチル}-2-フルオロフェニル)ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-イル}フェニル)プロパン酸、

2-フルオロ-3-{4-[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{4-[2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカ

ルバマート、

2-フルオロ-3-(4-{2-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]ピリミジン-5-イル}ピペラジン-1-イル)ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-{2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリミジン-5-イル}-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-(2-{[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}ピリミジン-5-イル)-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-(2-{[1-(ピリジン-3-イルカルボニル)ピペリジン-4-イル]メトキシ}ピリミジン-5-イル)ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-{4-[(trans-4-メトキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-[4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセチル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-[4-(エチルスルフォニル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、

3-{4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)オキシ]ピペリジン-1-イル}-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、

1-(3-{2-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリミジン-5-イル}-2-フルオロベンジル)-3-カルバミミドイルウレア、

2-フルオロ-3-[4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-[4-(6-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、

2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{3-[(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-(3-{[6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]オキシ}アゼチジン-1-イル)ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
3-{3-[(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)メトキシ]アゼチジン-1-イル}-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{4-[6-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-[4-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)ピペラジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{3-[(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)オキシ]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{4-[5-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{4-[2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
3-[3-(1-アセチルピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-イル]-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-[3-(1-プロピオニルピペリジン-4-イル)アゼチジン-1-イル]ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
3-{3-[1-(シクロプロピルカルボニル)ピペリジン-4-イル]アゼチジン-1-イル}-2-フルオロベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{3-[1-(メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル]アゼチ

ジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{3-[1-(3-メトキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、
2-フルオロ-3-{3-[1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル]アゼチジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマート、又は、
2-フルオロ-3-{4-[2-(メトキシメチル)ピリジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}ベンジル カルバミミドイルカルバマートである請求項１記載の化合物又はその塩。

[請求項24] 請求項１に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項25] 請求項１に記載の化合物又はその塩を含有する糖尿病性腎症若しくは糖尿病性黄斑浮腫の予防及び／又は治療用医薬組成物。

[請求項26] 糖尿病性腎症若しくは糖尿病性黄斑浮腫の予防及び／又は治療用医薬組成物の製造のための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項27] 糖尿病性腎症若しくは糖尿病性黄斑浮腫の予防及び／又は治療のための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項28] 請求項１に記載の化合物又はその塩の有効量を患者に投与することからなる糖尿病性腎症若しくは糖尿病性黄斑浮腫の予防及び／又は治療方法。

[請求項29] 糖尿病性腎症若しくは糖尿病性黄斑浮腫の予防及び／又は治療のための請求項１に記載の化合物又はその塩。