(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2011 年 3 月 3 日(03.03.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/024987 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 265/36 (2006.01)	*A61P 19/02* (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)	*A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)	*A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)	*A61P 27/02* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	*A61P 29/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	*A61P 29/02* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	*A61P 37/06* (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01)	*A61P 37/08* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	*A61P 43/00* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)	*C07D 413/04* (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)	*C07D 413/14* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	*C07D 498/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/064665

(22) 国際出願日: 2010 年 8 月 30 日(30.08.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-200094 2009 年 8 月 31 日(31.08.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(**Shionogi & Co. Ltd.**) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 立花　裕樹(**TACHIBANA, Yuuki**) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 桝田　努(**MASUDA, Tsutomu**) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山　裕貢, 外(**TAKAYAMA, Hirotsugu** et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号　塩野義製薬株式会社　知的財産部 Osaka (JP).

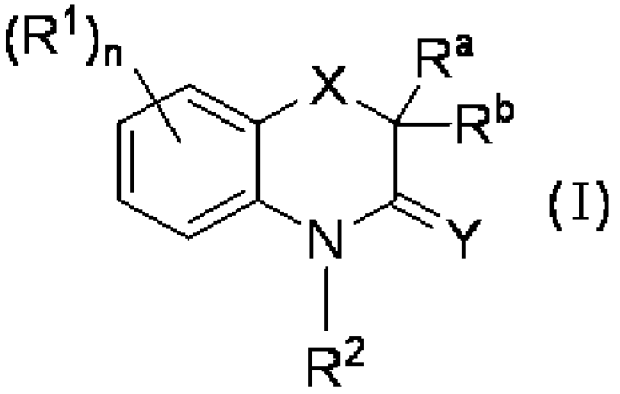
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

[続葉有]

(54) **Title**: AROMATIC FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称 : 芳香族縮合ヘテロ環誘導体およびそれらを含有する医薬組成物



(57) **Abstract**: Disclosed is a compound having an activity of modulating a histamine-H4 receptor. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I) [wherein R^a and R^b independently represent a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group, or the like; X represents -O- or -S(O)p-; p represents an integer of 0 to 2; Y represents =O or =S; R^1 represents a halogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group, or the like; n represents an integer of 0 to 4; and R^2 represents a hydrogen atom, a substituted or unsubstituted alkyl group, or the like], a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a solvate of the compound or the pharmaceutically acceptable salt.

(57) 要約:　ヒスタミンＨ４受容体を調節する作用を有する化合物を提供する。　式（Ｉ）：[式中、R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル等、Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－、ｐは、０～２の整数、Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；R^1は、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル等、ｎは、０～４の整数、R^2は、水素、置換もしくは非置換のアルキル等] で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

WO 2011/024987 A1

MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

芳香族縮合ヘテロ環誘導体およびそれらを含有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患または状態を治療するのに有用な化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物、およびそれらを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] ヒスタミンは、Ｇ－タンパク質結合スーパーファミリーの４つの受容体（ヒスタミンＨ１、Ｈ２、Ｈ３およびＨ４受容体）と相互作用し、Ｈ１受容体を介するアレルギー反応、Ｈ２受容体を介する胃酸分泌作用、Ｈ３受容体を介する中枢神経系における神経伝達作用などの、種々の生理機能を発現する。

ヒスタミンＨ４受容体は、Ｈ３受容体に約４０％の相同性を持つ３９０個のアミノ酸からなる７回膜貫通型Ｇタンパク質結合受容体である。主に好酸球、肥満細胞、樹状細胞、Ｔ細胞などの血球系細胞に発現しており、特に好酸球、肥満細胞において高発現している（非特許文献１、非特許文献２）。

また、ヒスタミンＨ４受容体は、リウマチ患者より採取した滑膜細胞における発現が確認されており（非特許文献３、非特許文献４）、変形性関節症患者より採取した滑膜細胞においても発現が確認されており（非特許文献５）、腸管細胞においても発現が確認されている（非特許文献６）。さらに、鼻腔内ポリープにおいても、ヒスタミンＨ４受容体の発現量が増加していることが報告されている（非特許文献７）。

ヒスタミンＨ４受容体の薬理学的性質は、幾つかの特異的なリガンドによっても明らかにされている。例えば、好酸球の遊走および形態変化、ならびにＣＤ１１ｂ／ＣＤ１８、ＣＤ５４の発現上昇などは、ヒスタミンがＨ４受容体に結合することによって惹起される作用であることが知られている（非

特許文献８）。また、ヒスタミンＨ４受容体は、肥満細胞におけるカルシウムの流入に関与すること（非特許文献９）、樹状細胞におけるサイトカイン産生調節に関与すること（非特許文献１０）なども知られており、その作用は多彩である。

ｉｎ ｖｉｖｏにおいては、ヒスタミンＨ４受容体は、ヒスタミンによって誘発される肥満細胞の集積に関与すること（非特許文献９）、ｚｙｍｏｓａｎによって誘発される腹膜炎モデル（非特許文献１１）および胸膜炎モデル（非特許文献１２）における好中球浸潤に関与すること、卵白アルブミンによる喘息モデルにおける好酸球浸潤に関与すること（非特許文献１０）、ならびに痒みに関与すること（非特許文献１３）が報告されている。

ヒスタミンＨ４受容体に芳香族複素環誘導体が作用することは、特許文献１、２、３および４に記載されているが、いずれの文献にも本発明化合物は記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第２００４／０２２０６０号明細書

特許文献2：国際公開第２００４／０２２５３７号明細書

特許文献3：国際公開第２００５／０３３０８８号明細書

特許文献4：国際公開第２００８／００３７０２号明細書

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，２０００，２７５，３６７８

非特許文献2：ＭｏｌＰｈａｒｍａｃｏｌ．，２００１，５９，４２７．

非特許文献3：Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．，２００６，６５（ＳｕｐｐｌＩＩ），１２９

非特許文献4：Ｂｉｏ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．，２００５，２８，２０１６．

非特許文献5：Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｈｉｓｔａｍｉｎｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｓｏｃｉｅｔｙ ＸＸＸＶＩ Ａｎｎｕａｌ ｍｅｅｔｉｎｇ，Ｆｌｏｒ

ｅｎｃｅ，　Ｉｔａｌｙ，　２００７，Ｐ－１１

非特許文献6：Ｇｕｔ，２００６，５５，４９８．

非特許文献7：Ｃｅｌｌ　Ｂｉｏｌ．　Ｉｎｔ．，２００７，３１，１３６７．

非特許文献8：Ｂｒ．　Ｊ．　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２００４，１４２，１６１．

非特許文献9：Ｊ．Ｐｈａｒｍｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，２００３，３０５，１２１２．

非特許文献10：Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２００６，１７６，７０６２．

非特許文献11：Ｊ．Ｐｈａｒｍｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，２００４，３０９，４０４．

非特許文献12：Ｊ．Ｐｈａｒｍｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．，２００３，３０７，　１０７２．

非特許文献13：Ｊ．　Ａｌｌｅｒｇｙ．　Ｃｌｉｎ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２００７，１１９，１７６．

発明の概要

発明が解決しようとする課題

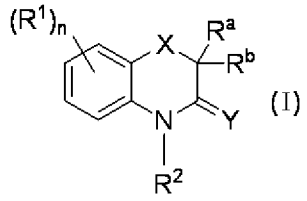
[0005]　本発明は、ヒスタミンＨ４受容体を調節する作用を有する新規な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0006]　本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、ヒスタミンＨ４受容体を調節する作用を有し、ヒスタミンＨ４受容体により仲介される疾患の予防および／または治療に有用な新規化合物を見出し、以下に記載する発明を完成した。

[0007]　（１）式（Ｉ）：

[化1]



(I)

[式中、R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

R^aおよびR^bが一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）；

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

R^{3a}およびR^{3b}は、結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

R^1は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換の

アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

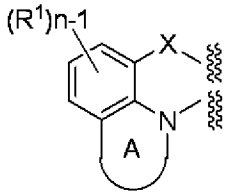
２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ[2]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ[1]とＲ[2]が、一緒になって、式：

[化2]

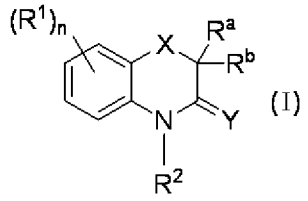


で示されるＡ環を形成してもよい

（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）］で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するヒスタミンＨ４調節剤。

（２）式（Ｉ）：

[化3]



(I)

[式中、R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

R^aおよびR^bが一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）；

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

R^{3a}およびR^{3b}は、結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

R^1は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換の

アルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

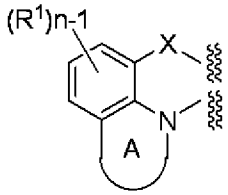
２つのＲ^{1}が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ^{2}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ^{1}とＲ^{2}が、一緒になって、式：

[化4]

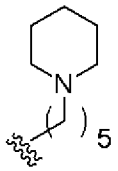


で示されるＡ環を形成してもよい

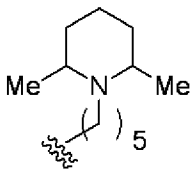
（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）；

ただし、Ｒ^{2}は

[化5]



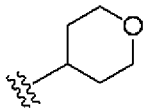
および



で示される基ではなく；

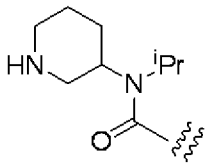
Ｘが－Ｏ－であり、Ｒ^{a}およびＲ^{b}が、

[化6]

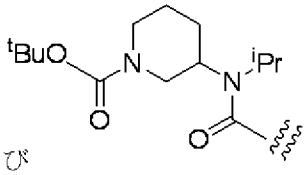


で示される基である場合、Ｒ^{1}は

[化7]



および

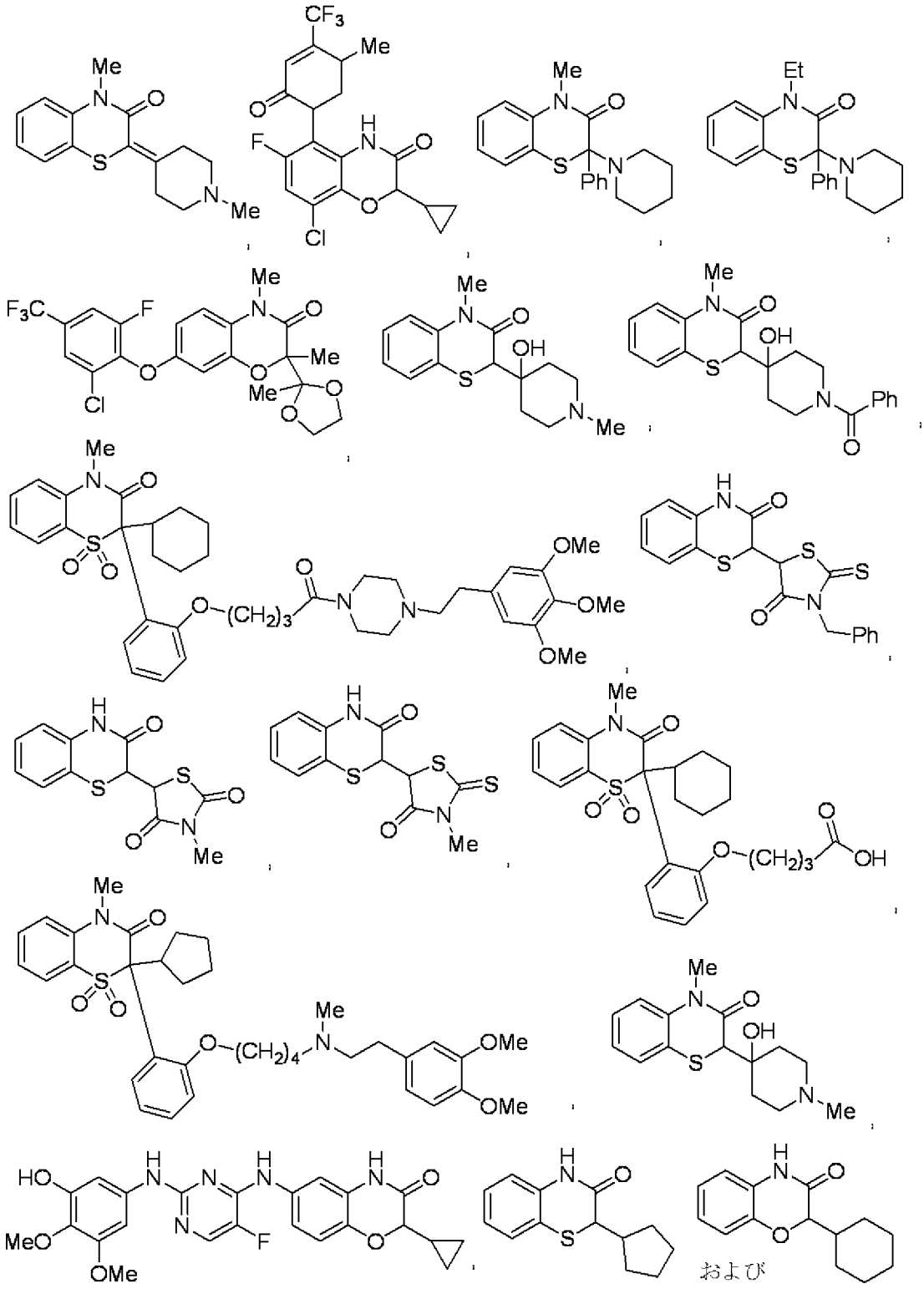


で示される基ではない]

で示される化合物（ただし、

以下に示される化合物：

[化8]

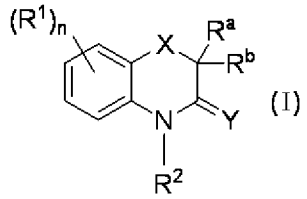


および

を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

（３）式（Ｉ）：

[化9]



(I)

［式中、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が一緒になって＝Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）；

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

Ｘは、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

Ｒ^{1}は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニル

チオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

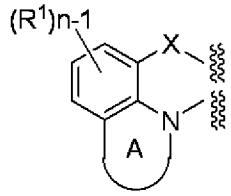
２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ[2]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、置換もしくは非置換のスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ[1]とＲ[2]が、一緒になって、式：

[化10]

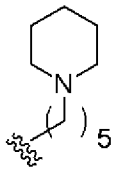


で示されるＡ環を形成してもよい

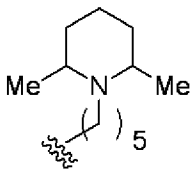
（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）；

ただし、Ｒ[2]は、

[化11]



および



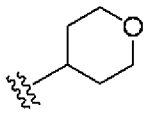
で示される基ではなく；

Ｘが－Ｓ－である場合、＝Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）は、

置換もしくは非置換の３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］チアジン－２－イリデン、置換もしくは非置換の２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］チアジン－イリデンおよび置換もしくは非置換のインドリン－２－イリデンではなく；

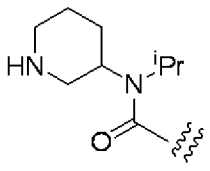
Ｘが－Ｏ－であり、Ｒ^{a}およびＲ^{b}が、

[化12]

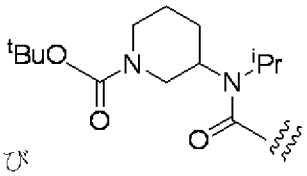


で示される基である場合、Ｒ^{1}は

[化13]



および

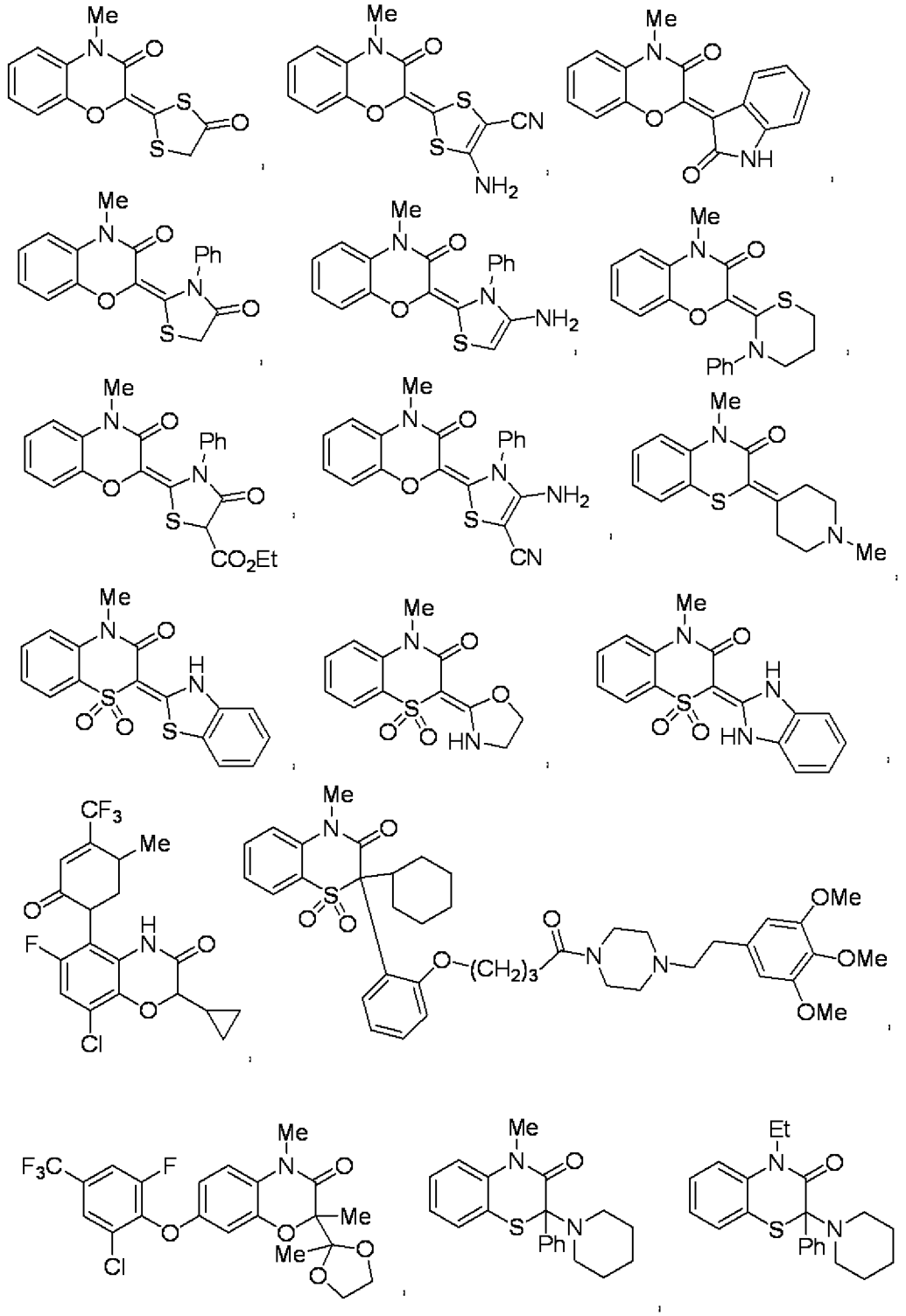


で示される基ではない]

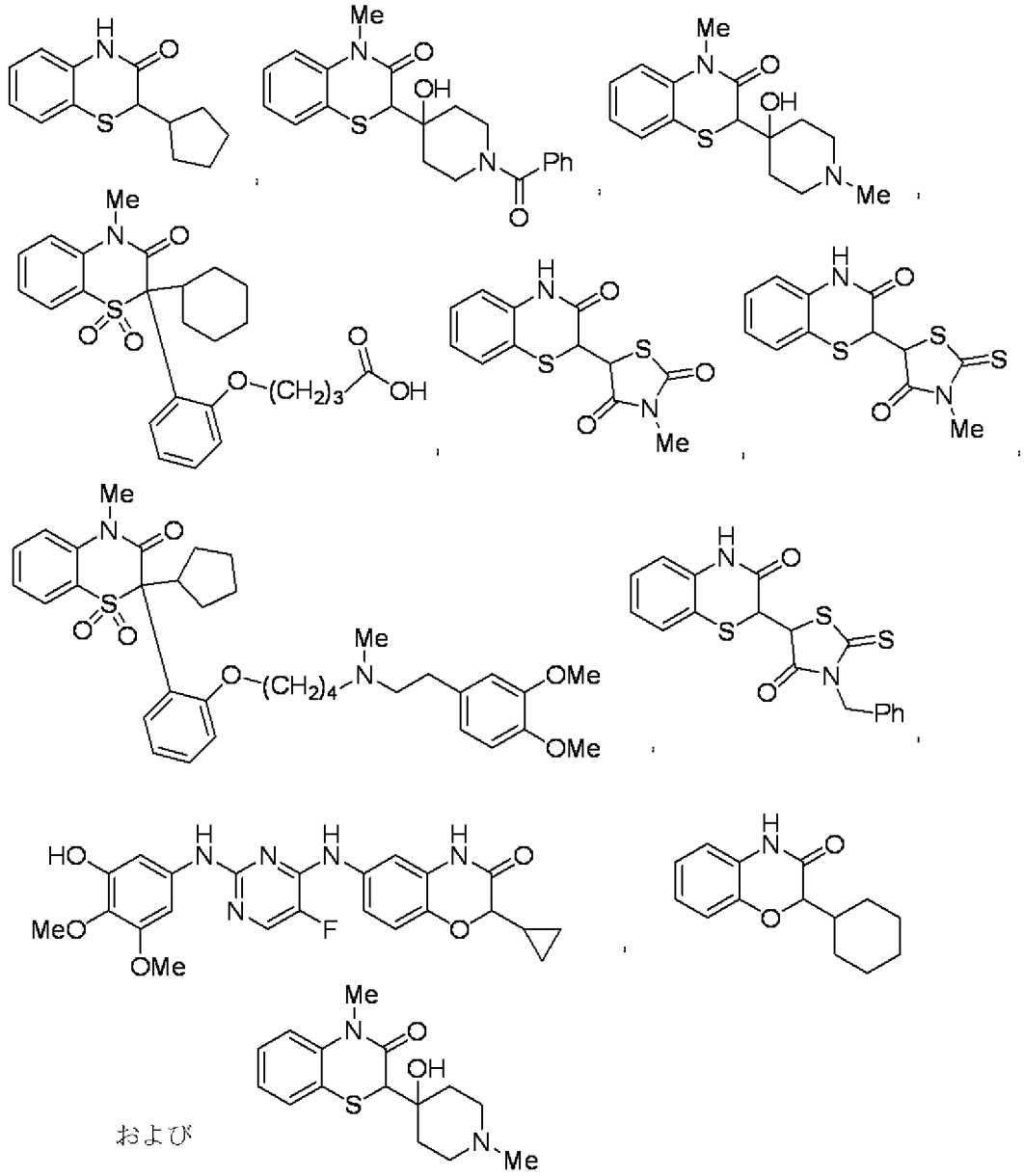
で示される化合物（ただし、

以下に示される化合物：

[化14]



[化15]

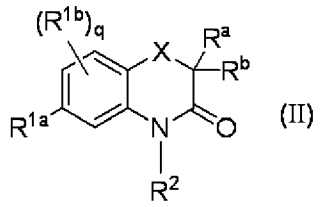


および

を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（４）式（ＩＩ）：

[化16]



(II)

（式中、Ｘ、Ｒ^{2}、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、上記（３）と同意義；

R^{1a}は、ハロゲン；

R^{1b}は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、および／または、

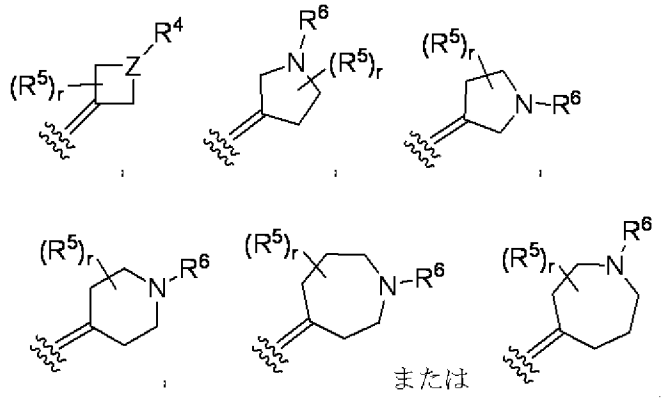
２つのR^{1b}が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｑは０～３の整数）で示される、上記（３）記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（５）R^{a}とR^{b}が、一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）である、上記（３）または（４）記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（６）R^{a}とR^{b}が、一緒になって

[化17]



（式中、R^4は、置換もしくは非置換のアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノ；

Ｚは、－Ｃ（R^{11}）－または－Ｎ－；

R^{11}は、水素または置換もしくは非置換アルキル；

R^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

２つのR^5が、以下のａ）～ｄ）：

ａ）同一の炭素原子に結合する２つのR^5が、＝Ｏならびに＝ＮR^7、

ｂ）同一の炭素原子に結合する２つのR^5が、－（Ｃ$R^{8a}R^{8b}$）ｘ－、

ｃ）隣接する炭素原子に結合する２つのR^5が、－（Ｃ$R^{9a}R^{9b}$）ｙ－、または

ｄ）隣接しない炭素原子に結合する２つのR^5が、－（Ｃ$R^{10a}R^{10b}$）ｚ－

；

から選択される１以上の基を形成してもよく

R^6は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

R^7は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{10a}およびR^{10b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキル；

ｒは、０～４の整数；

ｘは、２～７の整数；

ｙは、１～５の整数；

ｚは、１～３の整数）

である、上記（３）～（５）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（７）R^aおよびR^bが、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、上記（３）～（６）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（８）R^aが、水素；

R^bが、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、上記（３）～（７）のいずれか記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（９）Ｘが、－Ｏ－である、上記（３）～（８）のいずれかに記載の化合物

もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１０）Ｙが、＝Ｏである、上記（３）または（５）～（９）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１１）R^2は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、上記（３）～（１０）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１２）上記（３）～（１１）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

（１３）ヒスタミンＨ４調節剤である、上記（１１）記載の医薬組成物。

（１４）（３）～（１１）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患の予防または治療方法。

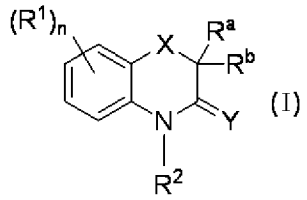
（１５）ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患の治療薬および／または予防薬の製造のための、（３）～（１１）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。

（１６）ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患の治療および／または予防のための、（３）～（１１）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0008] また、本発明は例えば、以下の項目に関する。

（１α）式（Ｉ）：

[化18]



［式中、R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、R^aおよびR^bが同時に水素ではない）；または、R^aおよびR^bが一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）；

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、R^{3a}およびR^{3b}が同時に水素ではない）；または、R^{3a}およびR^{3b}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

－Ｘ－は、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

＝Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

R^1は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリー

ルオキシ；および／または、

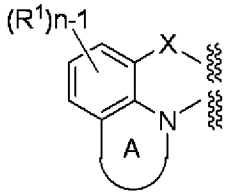
２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ[2]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ[1]とＲ[2]が、一緒になって、式：

[化19]



で示されるＡ環を形成してもよい

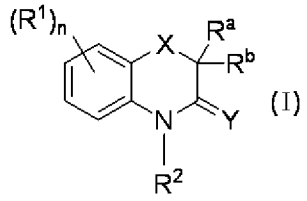
（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）］で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するヒスタミンＨ４調節剤。

（１β）上記（１α）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患または状態の治療および／または予防方法。

（１γ）ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患または状態の治療および／または予防のための、上記（１α）記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（２α）式（Ｉ）：

[化20]



(I)

[式中、R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、R^aおよびR^bが同時に水素ではない）；または、R^aおよびR^bが一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）；

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、R^{3a}およびR^{3b}が同時に水素ではない）；または、R^{3a}およびR^{3b}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

－Ｘ－は、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

＝Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

R^1は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シ

アノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

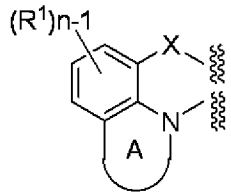
２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ[2]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ[1]とＲ[2]が、一緒になって、式：

[化21]

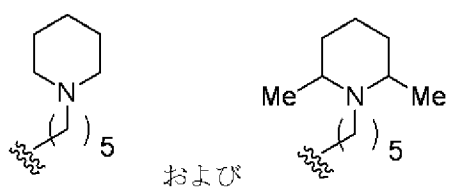


で示されるＡ環を形成してもよい

（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）；

ただし、Ｒ[2]は

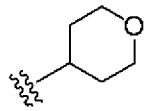
[化22]



で示される基ではなく；

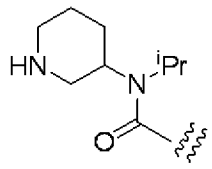
－Ｘ－が－Ｏ－であり、Ｒ^{a}またはＲ^{b}が、

[化23]

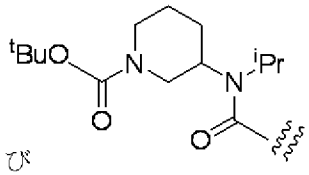


で示される基である場合、Ｒ^{1}は

[化24]



および

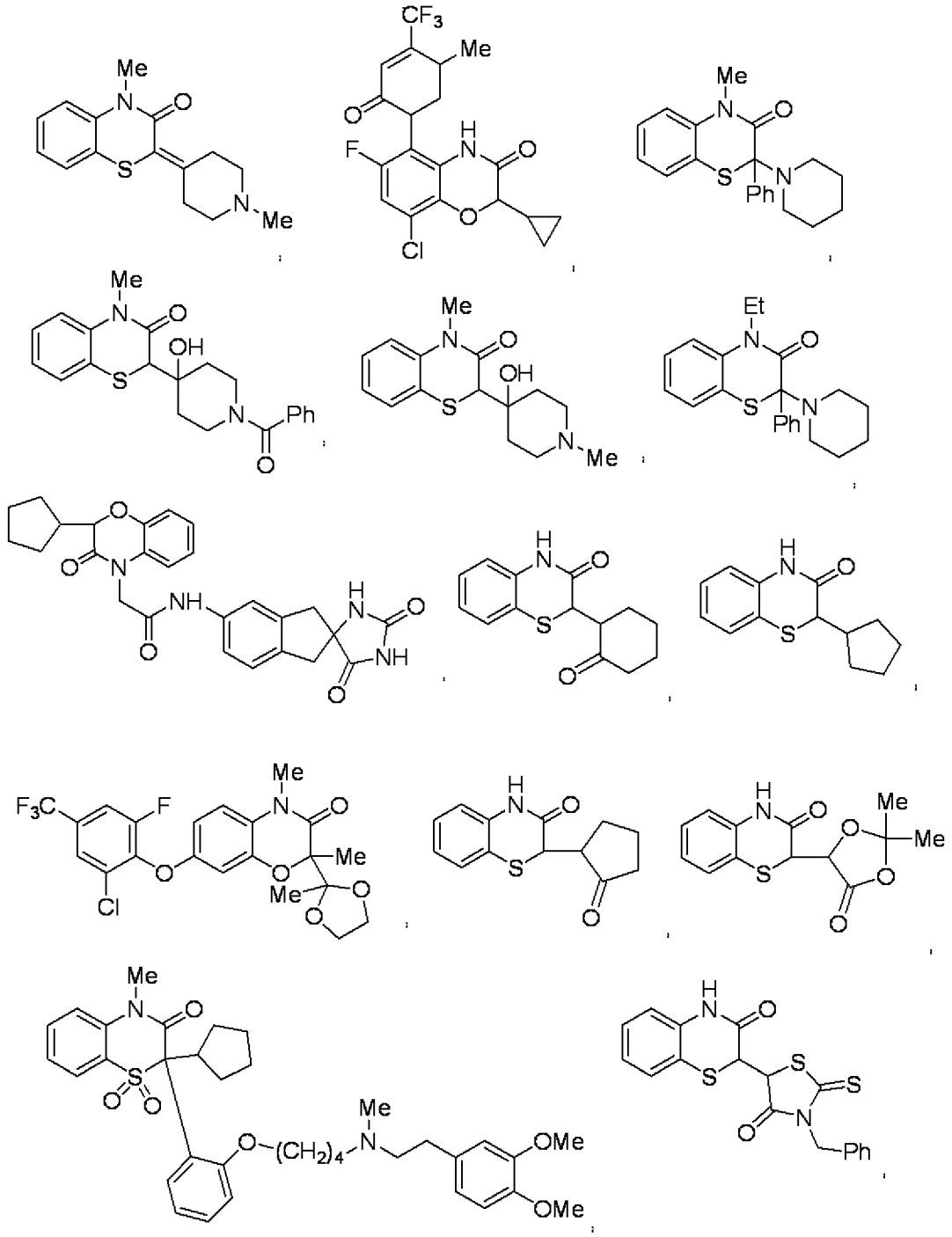


で示される基ではない]

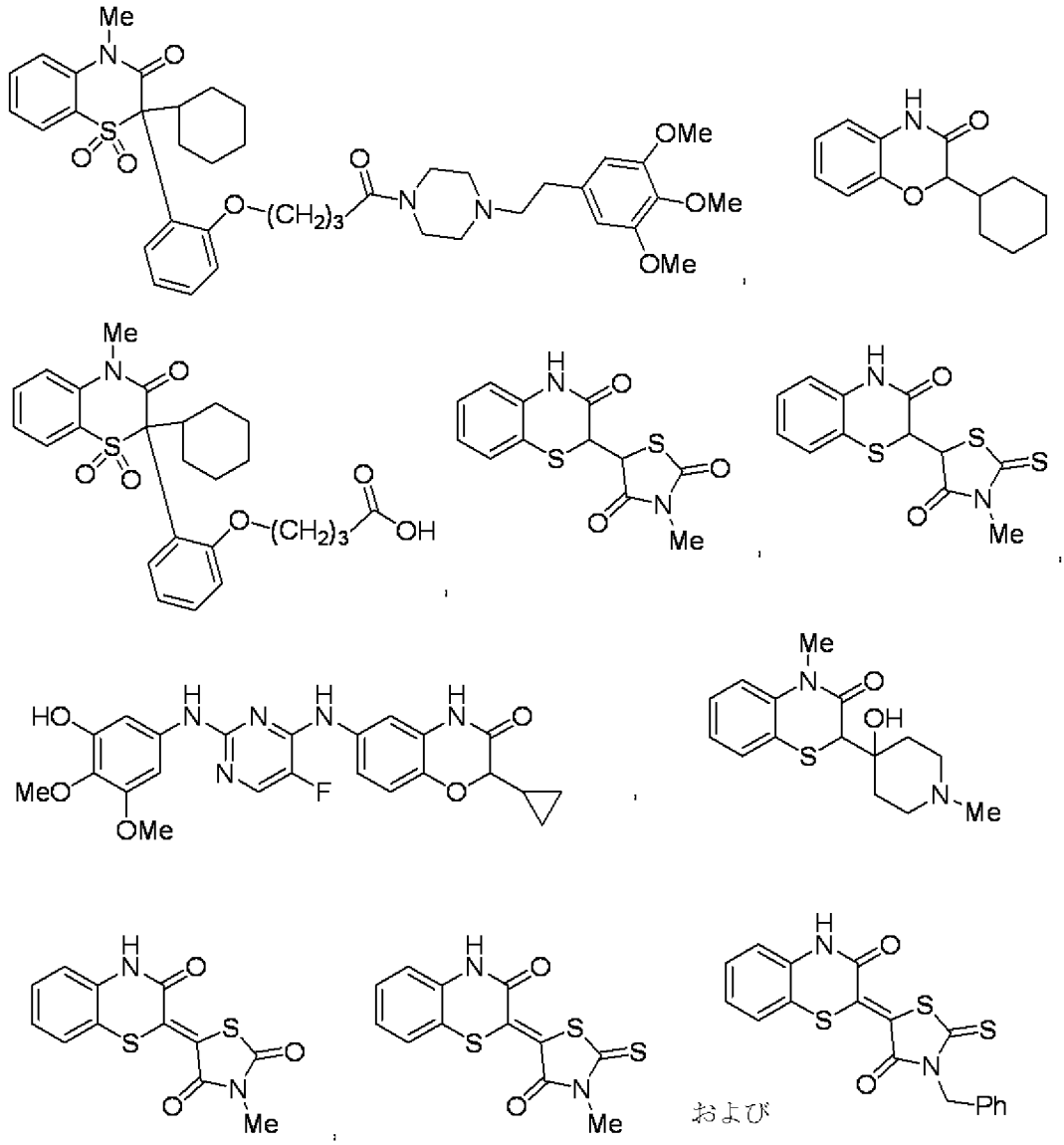
で示される化合物（ただし、

以下に示される化合物：

[化25]



[化26]

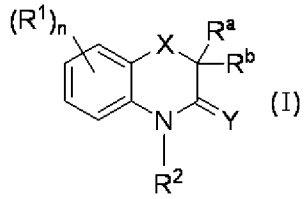


および

を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

（３α）式（Ｉ）：

[化27]



[式中、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換の

アルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、R^aおよびR^bが同時に水素ではない）；または、

R^aおよびR^bが一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）；

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、R^{3a}およびR^{3b}が同時に水素ではない）；または、

R^{3a}およびR^{3b}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

－Ｘ－は、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

＝Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

R^1は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

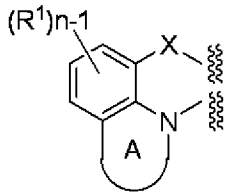
２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ[2]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ[1]とＲ[2]が、一緒になって、式：

[化28]

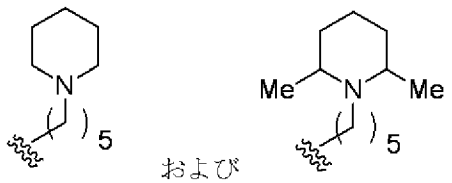


で示されるＡ環を形成してもよい

（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）；

ただし、Ｒ[2]は、

[化29]



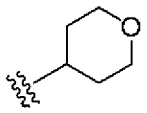
で示される基ではなく；

－Ｘ－が－Ｓ－である場合、＝Ｃ（Ｒ[3a]）（Ｒ[3b]）は、

置換もしくは非置換の３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］チアジン－２－イリデン、置換もしくは非置換の２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］チアジン－イリデンおよび置換もしくは非置換のインドリン－２－イリデンではなく；

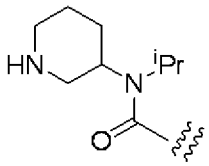
－Ｘ－が－Ｏ－であり、Ｒ^{a}またはＲ^{b}が、

[化30]

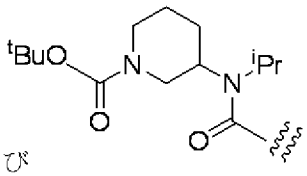


で示される基である場合、Ｒ^{1}は

[化31]



および

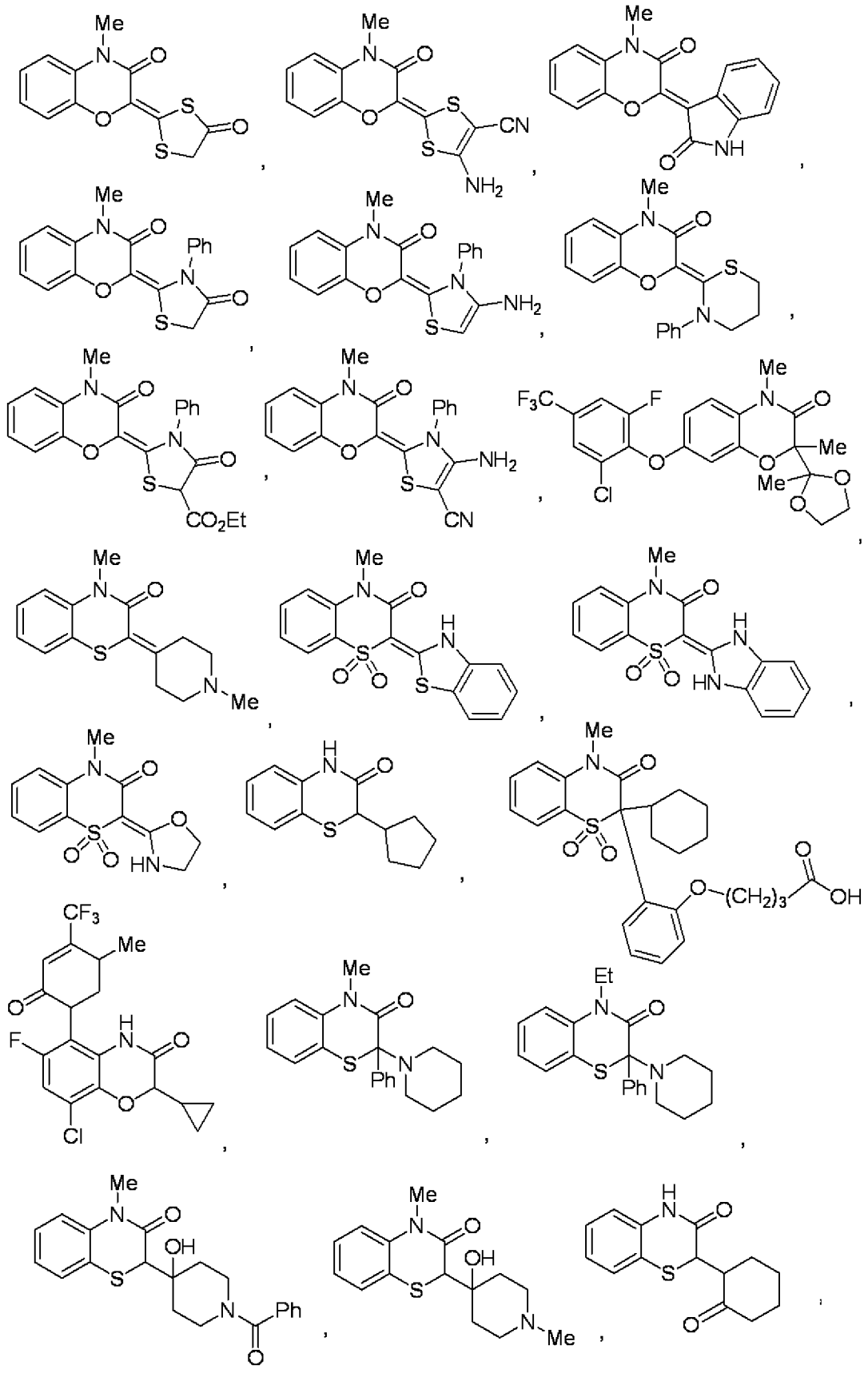


で示される基ではない]

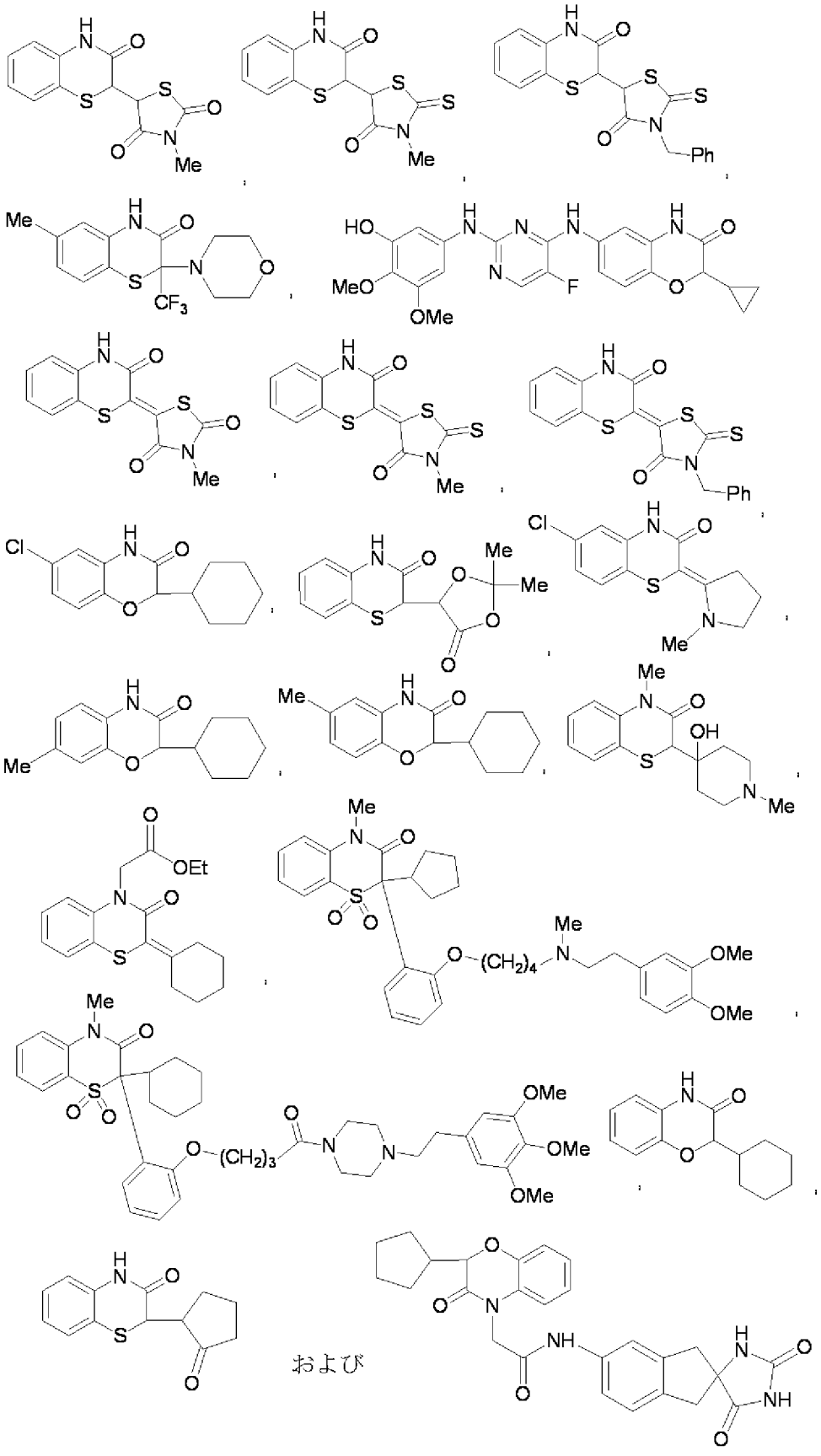
で示される化合物（ただし、

以下に示される化合物：

[化32]



[化33]



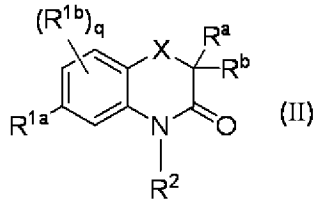
および

を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（４α）＝Ｙが、＝Ｏである、上記（３α）記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（５α）式（ＩＩ）：

[化34]



(II)

（式中、Ｘ、Ｒ^{2}、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、上記（３α）と同意義；

Ｒ^{1a}は、ハロゲン；

Ｒ^{1b}は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、および／または、

２つのＲ^{1b}が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

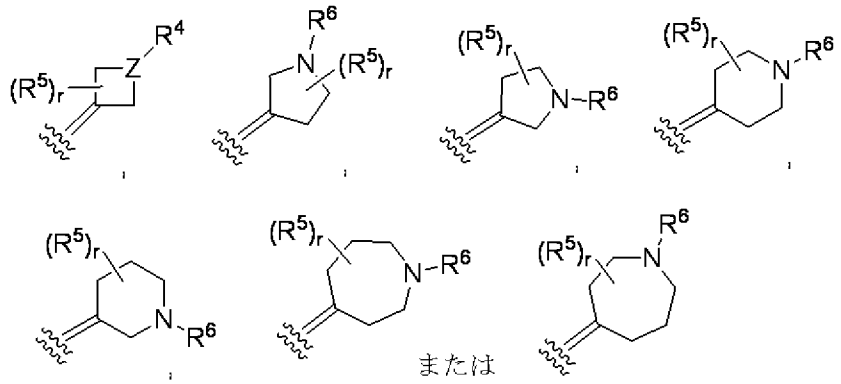
ｑは０～３の整数）で示される、上記（３α）記載の化合物もしくはその製

薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（６α）R^aとR^bが、一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）である、上記（３α）～（５α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（７α）R^aとR^bが、一緒になって

[化35]



（式中、R^4は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノ；

－Ｚ－は、－Ｃ（R^{11}）－または－Ｎ－；

R^{11}は、水素または置換もしくは非置換アルキル；

R^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および/または、

２つのR^5が、以下のａ）～ｄ）：

ａ）同一の炭素原子に結合する２つのＲ^{5}が、＝Ｏならびに＝ＮＲ^{7}、

ｂ）同一の炭素原子に結合する２つのＲ^{5}が、－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｘ－、

ｃ）隣接する炭素原子に結合する２つのＲ^{5}が、－（ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}）ｙ－、および

ｄ）隣接しない異なる炭素原子に結合する２つのＲ^{5}が、－（ＣＲ^{10a}Ｒ^{10b}）ｚ－；

から選択される１以上の基を形成してもよく（ただし、Ｒ^{5}は、ｃ）群、ｄ）群およびｅ）群から同時に２以上選択される場合はない）；

Ｒ^{6}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

Ｒ^{7}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキル；

ｒは、０～４の整数；

ｘは、２～７の整数；

ｙは、１～５の整数；

ｚは、１～３の整数）

である、上記（３α）～（６α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（８α）Ｒ^{a}およびＲ^{b}が、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、上記（３α）～（５α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（９α）R^aが、水素；

R^bが、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、上記（３α）～（５α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１０α）－Ｘ－が、－Ｏ－である、上記（３α）～（９α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１１α）R^2が、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、上記（３α）～（１０α）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１２α）上記（３α）～（１１α）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

（１３α）ヒスタミンＨ４調節剤である、上記（２α）または（１２α）記載の医薬組成物。

（１４α）上記（３α）～（１１α）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患または状態の治療および／または予防方法。

（１５α）ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患または状態の治療および／または予防のための、上記（３α）～（１１α）のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

発明の効果

[0009] 上記一般式（Ｉ）で表される本発明化合物は、ヒスタミンＨ４受容体に対する調節作用を有し（作動剤、部分作動剤、逆作動剤および拮抗剤、特に拮抗剤）、ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患の治療剤として有用である。

例えば、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）などの呼吸器系疾患；慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、乾癬、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、狼瘡、アテローム硬化症などの炎症性疾患；神経性疼痛および侵害性疼痛を含む疼痛緩和などに有効である。

[0010] 本発明の化合物は、ヒスタミン受容体、特にヒスタミンＨ４受容体に対して親和性が高く、サブタイプ選択性（ヒスタミンＨ１、Ｈ２、およびＨ３受容体に対する選択性、特にＨ３受容体に対する選択性）および他の受容体に対する選択性が高いため、副作用（たとえば運動機能への影響など）が軽減された医薬となり得る。また本発明の化合物は、安定性が高い、経口吸収性が高い、溶解度が高い、良好なバイオアベイラビリティーを示す、クリアランスが低い、半減期が長い、薬効持続性が高い、および／または肝酵素阻害活性が低い等の利点も有する。

[0011] さらなる態様において、本発明は、有効量の本発明化合物と製薬的に許容し得る担体とを組み合わせて含有してなる医薬組成物を提供する。

[0012] 本発明化合物を医薬として用いる場合、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤、界面活性剤等、当分野において周知の製薬的に許容し得る担体を用い、常法に従って医薬組成物を製造することができる。

[0013] 本発明に係る医薬組成物を、ヒトを含む哺乳動物の治療に投与する場合、投与単位剤形は治療目的と投与経路に応じて適宜選択することができる。具体的には錠剤、被覆錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤、丸剤、懸濁剤、乳剤等の経口剤、および注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤、エアゾール剤等の非経口剤が挙げられる。これら投与単位剤形は、当分野で周知の方法により製剤化される。

[0014] 上記製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、剤形、投与経路、投与計画等によって適宜変更することができる。

[0015] 本発明に係る医薬組成物の投与方法は、製剤の剤形、患者の年齢、性別、

体重、症状の程度およびその他の条件等に応じて適宜決定され、経口、皮下、経皮、直腸、鼻内、口腔等の種々の経路から選択することができる。

[0016] 本発明の医薬組成物に含有される本発明化合物の用量は、選択した投与経路、患者の年齢、性別、体重、疾患の状態、投与される本発明化合物の種類、その他の条件等に応じて適宜選択されるが、成人に経口投与する場合、通常０．０５～１０００ｍｇ／ｋｇ／日であり、好ましくは０．１～１０ｍｇ／ｋｇ／日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常０．００５～１００ｍｇ／ｋｇ／日であり、好ましくは０．０１～１ｍｇ／ｋｇ／日の範囲内である。これら本発明の医薬組成物は１日に１回または複数回に分けて投与することができる。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本発明について実施形態を示しながら説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当上記分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0018] 本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は、特に記載しない限り以下の意味を有する。

[0019] 「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

[0020] 「ハロアルキル」、「ハロアルキルオキシ」のハロゲン部分は上記「ハロゲン」と同義である。

[0021] 「アルキル」とは、炭素数１～１０、好ましくは炭素数１～６、さらに好ましくは炭素数１～３の直鎖または分枝鎖の１価の炭化水素基を包含する。

例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、ｎ－ヘプチル、イソヘプチル、ｎ－オクチル、イソオクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル等が挙げられる。

[0022] 「ハロアルキル」、「アルキルアミノ」、「アルキルイミノ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルファモイル」、「アルキルカルバモイル」、「アリールアルキル」、「アリールアルキルアミノ」、「アルキルスルフィニル」等のアルキル部分は、上記「アルキル」と同義である。

[0023] 「アルキルオキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同義である。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0024] 「ハロアルキルオキシ」、「アルキルオキシイミノ」等のアルキルオキシ部分は、上記「アルキルオキシ」と同義である。

[0025] 「アルキルチオ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同義である。例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ｓｅｃ－ブチルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

[0026] 「アルキルオキシカルボニル」のアルキルオキシ部分は、上記「アルキルオキシ」と同義である。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、ｎ－プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ｎ－ブチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、ｎ－ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0027] 「アルキルカルバモイル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同義である。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ｎ－プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、ｎ

ーブチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル基等のモノ又はジアルキルカルバモイル基が挙げられる。

[0028] 「アルケニル」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する炭素数２～６、好ましくは炭素数２～３の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル等が挙げられる。

[0029] 「アルケニルオキシ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」と同義である。例えば、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、イソプロペニルオキシ、ブテニルオキシ、イソブテニルオキシ、プレニルオキシ、ブタジエニルオキシ、ペンテニルオキシ、イソペンテニルオキシ、ペンタジエニルオキシ、ヘキセニルオキシ、イソヘキセニルオキシ、ヘキサジエニルオキシ等が挙げられる。

[0030] 「アルケニルチオ」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」と同義である。例えば、ビニルチオ、プロペニルチオ、イソプロペニルチオ、ブテニルチオ、イソブテニルチオ、プレニルチオ、ブタジエニルチオ、ペンテニルチオ、イソペンテニルチオ、ペンタジエニルチオ、ヘキセニルチオ、イソヘキセニルチオ、ヘキサジエニルチオ等が挙げられる。

[0031] 「アルキニル」とは、任意の位置に１以上の三重結合を有する炭素数２～６、好ましくは炭素数２～３の直鎖または分枝状のアルキニルを包含する。これらは任意の位置に１以上の三重結合を有しており、さらに二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、種々のペンチニル異性体等が挙げられる。

[0032] 「アルキニルオキシ」のアルキニル部分は、上記「アルキニル」と同義である。例えば、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、Ｃ２～Ｃ６アルキニルオキシが

挙げられる

[0033] 「アルキニルチオ」とは、アルキニル部分が上記「アルキニル」と同義である。例えば、エチニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ等が挙げられる。好ましくは、Ｃ２～Ｃ６アルキニルチオが挙げられる。

[0034] 「アシル」とは、Ｒ－Ｃ（＝Ｏ）－（例えば、Ｒは前記「アルキル」もしくは「アルケニル」、または後述の「アリール」、「ヘテロアリール」、「非芳香族炭素環基」、「非芳香族複素環基」「アリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルキル」である。これらは、それぞれ、ヒドロキシ、カルボキシ、前記または後述の、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロゲン」、「アルキルオキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アルキルチオ」、「カルバモイル」、「アルキルオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」等で置換されていてもよい）で示される基を包含する。

[0035] 「スルホニルオキシ」とは、－Ｏ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ（例えば、Ｒは前記「アルキル」もしくは「アルケニル」、または後述の「アリール」、「ヘテロアリール」、「非芳香族炭素環基」、「非芳香族複素環基」「アリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルキル」である。これらは、それぞれ、ヒドロキシ、カルボキシ、前記または後述の、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロゲン」、「アルキルオキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アルキルチオ」、「カルバモイル」、「アルキルオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」等で置換されていてもよい）で示される基を包含する。）

[0036] 「アシルアミノ」および「アシルイミノ」の「アシル」部分は、上記「アシル」と同義である。

[0037] 「カルバモイル」とは、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{X}Ｒ^Y（例えば、Ｒ^{X}およびＲ^{Y}は、それぞれ独立して、水素、前記「アルキル」もしくは「アルケニル」、または後述の「アリール」、「ヘテロアリール」、「非芳香族炭素環基」、

「非芳香族複素環基」、「アリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルキル」である。これらは、それぞれ独立して、ヒドロキシ、カルボキシ、前記または後述の、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロゲン」、「アルキルオキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アルキルチオ」、「カルバモイル」、「アルキルオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」等で置換されていてもよい）で示される基を包含する。

[0038] 「スルフィニル」とは、－Ｓ（＝Ｏ）－Ｒ（Ｒは、前記「アルキル」もしくは「アルケニル」、または後述の「アリール」、「ヘテロアリール」、「非芳香族炭素環基」、「非芳香族複素環基」「アリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルキル」である。これらは、それぞれ独立して、ヒドロキシ、カルボキシ、前記または後述の、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロゲン」、「アルキルオキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アルキルチオ」、「カルバモイル」、「アルキルオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」等で置換されていてもよい）で示される基を包含する。

[0039] 「スルホニル」とは、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｒ（Ｒは、前記「アルキル」もしくは「アルケニル」、または後述の「アリール」、「ヘテロアリール」、「非芳香族炭素環基」、「非芳香族複素環基」「アリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルキル」である。これらは、それぞれ独立して、ヒドロキシ、カルボキシ、前記または後述の、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロゲン」、「アルキルオキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アルキルチオ」、「カルバモイル」、「アルキルオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」等で置換されていてもよい）で示される基を包含する。

[0040] 「スルファモイル」とは、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＮＲ^{X}Ｒ^Y（例えば、Ｒ^{X}およびＲ^{Y}は、それぞれ独立して、水素、前記「アルキル」もしくは「アルケニル」、または後述の「アリール」、「ヘテロアリール」、「非芳香族炭素環基」

、「非芳香族複素環基」「アリールアルキル」もしくは「ヘテロアリールアルキル」である。これらは、それぞれ独立して、ヒドロキシ、カルボキシ、前記または後述の、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ハロゲン」、「アルキルオキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アルキルチオ」、「カルバモイル」、「アルキルオキシカルボニル」、「アリールオキシカルボニル」等で置換されていてもよい）で示される基を包含する。

[0041] 「シクロアルカン」とは、炭素数が３～１０の単環式または多環式飽和炭素環を包含する。単環式シクロアルカンとしては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン等が挙げられる。多環式シクロアルカンとしては、ノルボルナン、テトラヒドロナフタレン等が挙げられる。

[0042] 「シクロアルキル」とは、上記「シクロアルカン」から導かれる１価の基を包含する。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等が挙げられる。多環式シクロアルキルとしては、ノルボルニル、テトラヒドロナフタレン－５－イル、テトラヒドロナフタレン－６－イル等が挙げられる。

[0043] 「シクロアルカンジイル」とは、上記「シクロアルカン」から導かれる２価の基を包含する。単環式シクロアルカンジイルとしては、例えば、シクロプロパンジイル、シクロブタンジイル、シクロペンタンジイル、シクロヘキサンジイル、シクロヘプタンジイル、シクロオクタンジイル、シクロノナンジイル、シクロデカンジイル等が挙げられる。多環式シクロアルカンジイルとしては、ノルボルナンジイル等が挙げられる。

[0044] 「シクロアルキルオキシ」のシクロアルキル部分は、上記「シクロアルキル」と同義である。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ、シクロノニルオキシ、シクロデシルオキシ等が挙げら

れる。多環式シクロアルキルオキシとしては、ノルボルニルオキシ、テトラヒドロナフタレン－５－イルオキシ、テトラヒドロナフタレン－６－イルオキシ等が挙げられる。

[0045] 「シクロアルケン」とは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む炭素数３～１０の非芳香族単環または多環式環を包含する。単環式シクロアルケンとしては、シクロペンテン、シクロヘキセン等が挙げられる。多環式シクロアルケンとしてはノルボルネン、インデン等が挙げられる。

[0046] 「シクロアルケニル」とは、上記「シクロアルケン」から導かれる１価の基を包含する。単環式シクロアルケニルとしては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。多環式シクロアルケニルとしてはノルボルネニル、インデン－１－イル、インデン－２－イル、インデン－３－イル等が挙げられる。

[0047] 「シクロアルケンジイル」とは、上記「シクロアルケン」から導かれる２価の基を包含する。単環式シクロアルケンジイルとしては、シクロペンテンジイル、シクロヘキセンジイル等が挙げられる。多環式シクロアルケンジイルとしてはノルボルネンジイル等が挙げられる。

[0048] 「シクロアルケニルオキシ」のシクロアルケニル部分は、上記「シクロアルケニル」と同義である。例えば、単環式シクロアルケニルオキシとしては、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。多環式シクロアルケニルオキシとしてはノルボルネニルオキシ、インデニルオキシ等が挙げられる。

[0049] 「非芳香族炭素環」とは、上記「シクロアルカン」および上記「シクロアルケン」から選択される環を包含する。シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン等の単環、およびノルボルナン、テトラヒドロナフタレン、ノルボルネン、インデン等の多環が挙げられる。

[0050] 「非芳香族炭素環基」とは、上記「非芳香族炭素環」から導かれる１価の

基を包含する。

例えば、「シクロアルキル」および「シクロアルケニル」から選択される基を含有する。

[0051] 「非芳香族炭素環オキシ」の非芳香族炭素環部分は、上記「非芳香族炭素環」と同義である。例えば、「シクロアルキルオキシ」および「シクロアルケニルオキシ」から選択される基を含有する。

[0052] 「芳香族炭素環」とは、単環または縮合環の芳香族炭化水素環を包含する。例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環等が挙げられる。

[0053] 「アリール」とは、上記「芳香族炭素環」から導かれる１価の基を意味する。例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

[0054] 「アリールスルホニルオキシ」のアリール部分は、上記「アリール」と同義である。例えば、フェニルスルホニルオキシ、１－ナフチルスルホンオキシ等が挙げられる。

[0055] 「アリールアルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アリール」が置換した基を包含する。例えば、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。

「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールスルフィニル」および「アリールアルキル」のアリール部分は、上記「アリール」と同義である。

[0056] 「芳香族炭素環ジイル」とは、上記「芳香族炭素環」から導かれる２価の基を包含する。例えば、１，２－フェニレン、１，３－フェニレン、１，４－フェニレン、１，２－ナフチレン等が挙げられる。

[0057] 「複素環」とは、環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員環、

それらが独立して２個以上縮合した環、または、

環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員環が、１以上の上記「芳香族炭素環」、上記「シクロアルカン」もし

くは上記「シクロアルケン」と縮合した環から誘導される、芳香族または非芳香族の縮合環を包含する。

例えば、ピロリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、ジオキサン、オキサチオラン、チアン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール等の、単環の非芳香族複素環；

例えば、ピロール、ピラジン、ピラゾール、テトラゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジン、ピリダジン、ピリミジン、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、オキサゾール、オキサジアゾール等の、単環の芳香族複素環；

例えば、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、ナフチリジン、キノキサリン、プリン、プテリジン、ベンゾピラン、ベンズイミダゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、トリアゾロピリジン、イミダゾチアゾール、ピラジノピリダジン、ベンズイミダゾール、ベンゾジオキサン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロベンゾチオフェン等の、縮合した複素環が挙げられる。

[0058] 「複素環基」とは、上記「複素環」から導かれる１価の基を包含する。

例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、ジヒドロピラジニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、チア

ニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリニル、テトラヒドロイソチアゾリニル等の、単環の非芳香族複素環基；

例えば、ピロリル、ピラジニル、ピラゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル等の、単環の芳香族複素環基；

例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ベンズイミダゾリニル、ベンゾジオキサニル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロベンゾチエニル等の、縮合した複素環式基が挙げられる。

[0059] 「芳香族複素環」とは、上記「複素環」のうち、芳香環であるものを包含する。

環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の芳香環、

それらが独立して２個以上縮合した芳香環、

環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の芳香環が１以上の上記「芳香族炭素環」と縮合した芳香環を包含する。

例えば、ピラジン、ピラゾール、テトラゾール、フラン、チオフェン、ピリジン、イミダゾール、トリアゾール、トリアジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジア

ゾール、オキサゾール、オキサジアゾール等の、単環の芳香族複素環；

例えば、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、ナフチリジン、キノキサリン、プリン、プテリジン、ベンズイミダゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾトリアゾール、イミダゾピリジン、トリアゾロピリジン、イミダゾチアゾール、ピラジノピリダジン、ベンズイミダゾリン等の、縮合した芳香族複素環が挙げられる。

Ａ環の非芳香族複素環としては、トリアゾール、ピラゾール、イミダゾール、ピロールが好ましい。

[0060] 「ヘテロアリール」とは、上記「芳香族複素環」から導かれる１価の基を包含する。環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の芳香環式基、

それらが独立して２個以上縮合した芳香環式基、

環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員芳香環が１以上の上記「芳香族炭素環」と縮合した芳香環式基を包含する。

例えば、ピロリル、ピラジニル、ピラゾリル、インドリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル等の、単環のヘテロアリール、

例えば、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾ

リル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ベンズイミダゾリニル等の、縮合したヘテロアリールが挙げられる。

「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロアリールアルキルアミノ」および「ヘテロアリールアルキル」のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」と同義である。

[0061] 「非芳香族複素環」とは、上記「複素環」のうち、非芳香環であるものを包含する。

環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の非芳香族環、

それらが独立して２個以上縮合した非芳香族環、

環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の芳香族環が、１以上の上記「シクロアルカン」または上記「シクロアルケン」と縮合した環、

環内に窒素原子、酸素原子、及び／又は硫黄原子を少なくとも１個有する５～７員の非芳香族複素環が、１以上の上記「芳香族炭素環」または「非芳香族炭素環」と縮合した環を包含する。

例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、ジヒドロピラジン、ジオキサン、オキサチオラン、チアン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチアゾリン、テトラヒドロイソチアゾリン等の、単環の非芳香族複素環、

例えば、インドリン、イソインドリン、ベンゾピラン、ベンゾジオキサン、テトラヒドロキノリン、ベンゾ［ｄ］オキサゾールー２（３Ｈ）ーオン、テトラヒドロベンゾチオフェン等の、縮合した非芳香族ヘテロ芳香環が挙げられる。

Ａ環の非芳香族複素環としては、トリアゾール、ピラゾール、イミダゾール、ピロールが好ましい。

[0062] 「非芳香族複素環基」とは、上記「非芳香族複素環」から導かれる１価の基を包含する。

例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピリダジニル、ジヒドロピラジニル、ジオキサニル、オキサチオラニル、チアニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアゾリニル、テトラヒドロイソチアゾリニル等の、単環の非芳香族複素環基、

ベンゾジオキサン、テトラヒドロキノリン、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オン、テトラヒドロベンゾチオフェン等の縮合した複素環基が挙げられる。

[0063] 「非芳香族複素環オキシ」、「非芳香族複素環アルキルアミノ」および「非芳香族複素環アルキル」の非芳香族複素環部分は、上記「非芳香族複素環」と同義である。

[0064] 「置換アルキル」、「置換アルケニル」、「置換アルキニル」、「置換アルキルオキシ」、「置換アルケニルオキシ」、「置換アルキニルオキシ」、「置換アルキルチオ」、「置換アルケニルチオ」、「置換アルキニルチオ」、「置換アルキルオキシカルボニル」、「置換アルキルカルバモイル」の置換基としては、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基が挙げられるが、これに限定されない：

重水素、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキルオキシ（例えば、CF_3O）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、アルキルオキシカルボニル（例えば

、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アリールアルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、アルキルスルホニルアミノ（例えば、メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノ）、ヒドロキシアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルキルイミノ（例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ等）、アルキルオキシイミノ（例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ等）、アシルイミノ（例えば、アセチルイミノ、ベンゾイルイミノ等）、アジド、置換基群α（置換基群α：アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルキルオキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、アルキルオキシカルボニルアミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、シアノおよびニトロ）から選択される置換基で置換もしくは非置換のアリール（例えば、フェニル、メチルフェニル、エチルフェニル、メチルオキシフェニル、エチルオキシフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルオキシフェニル、エチルオキシフェニル、アミノフェニル、メチルアミノフェニル、ジメチルアミノフェニル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリールアルキル（例えば、ベンジル、フェニルエチル、メチルフェニルメチル、エチルフェニルメチル、メチルオキシフェニルメチル、エチルオキシフェニルメチル、フルオロフェニルメチル、クロロフェニルメチル、メチルオキシフェニルメチル、エチルオキシフェニルメチル、アミノフェニルメチル、メチルアミノフェニルメチル、ジメチルアミノフェニルメチル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ、メチルフェニルメチルオキシ、エチルフェニルメチルオキシ、メチルオキシフェニルメチルオキシ、エチルオキシフェニルメチルオキシ、フルオロフェニルメチルオキシ、クロロフ

ェニルメチルオキシ、メチルオキシフェニルメチルオキシ、エチルオキシフェニルメチルオキシ、アミノフェニルメチルオキシ、メチルアミノフェニルメチルオキシ、ジメチルアミノフェニルメチルオキシ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（例えば、ピロリニル、ピペリジル、ピペラジノピロリジノ、ピロリジニル、モルホリニル、モルホリノ、メチルピロリニル、メチルピペリジル、メチルピペラジノピロリジノ、メチルピロリジニル、メチルモルホリニル、メチルモルホリノ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリール（例えば、フリル、チエニル、ピリジル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、メチルフリル、メチルチエニル、メチルピリジル、メチルイソオキサゾリル、メチルチアゾリル、メチルチアジアゾリル、メチルオキサゾリル、メチルオキサジアゾリル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル（ピリジルメチル、ピリジルエチル、メチルピリジルメチル、メチルピリジルエチル等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、カルバモイル、アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等）、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アシル（例えば、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルホ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド、トリアルキルシリル（トリメチルシリル等）、およびオキソ。

[0065] 「置換アミノ」の置換基としては、以下の群から選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基が挙げられるがこれらに限定されない：

アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ-ブチル等）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、ヒドロキシアルキル（例え

ば、ヒドロキシエチル、-C（CH_3）$_2CH_2OH$等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、ハロアルキルオキシ（例えば、CF_3O）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、アルキルオキシカルボニル（ｔｅｒｔ-ブチルオキシカルボニル等）、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アリールアルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルキルイミノ（例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ等）、アルキルオキシイミノ（例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ等）、アシルイミノ（例えば、アセチルイミノ、ベンゾイルイミノ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリール（例えば、フェニルメチルフェニル、エチルフェニル、メチルオキシフェニル、エチルオキシフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルオキシフェニル、エチルオキシフェニル、アミノフェニル、メチルアミノフェニル、ジメチルアミノフェニル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリールアルキル（例えば、ベンジル、フェニルエチル、メチルフェニルメチル、エチルフェニルメチル、メチルオキシフェニルメチル、エチルオキシフェニルメチル、フルオロフェニルメチル、クロロフェニルメチル、メチルオキシフェニルメチル、エチルオキシフェニルメチル、アミノフェニルメチル、メチルアミノフェニルメチル、ジメチルアミノフェニルメチル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリールオキシ（例えば、フェノキシ、メチルフェニルオキシ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、メチルピロリニル、メチルピロリジノ、メチルピペリジノ、メチルピ

ペリジル、メチルピペラジノ、メチルピペラジニル、メチルモルホリニル、メチルモルホリノ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリール（例えば、ピリジル、チエニル、チアゾリル、フリル、メチルフリル、メチルチエニル、メチルピリジル、メチルイソオキサゾリル、メチルチアゾリル、メチルチアジアゾリル、メチルオキサゾリル、メチルオキサジアゾリル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、フリルメチル、メチルピリジルメチル、メチルチエニルメチル、メチルチアゾリルメチル、メチルフリルメチル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ（ピペラジノオキシ、ピペリジノオキシ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ（ピリジルオキシ、メチルピペラジノオキシ、メチルピペリジノオキシ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ（ピリジルオキシ、メチルピリジルオキシ等）、ヒドロキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、シアノ、カルバモイル、アルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）およびアシル（例えば、アセチル等）。

[0066] 「置換非芳香族炭素環基」、「置換アリール」、「置換非芳香族複素環基」、「置換ヘテロアリール」、「置換アリールアルキル」、「置換ヘテロアリールアルキル」、「置換非芳香族炭素環オキシ」、「置換非芳香族複素環オキシ」、「置換アリールオキシ」、「置換アリールオキシカルボニル」、「置換ヘテロアリールオキシ」、「置換非芳香族炭素環」、および「置換非芳香族複素環」の置換基としては、以下からなる群から選択される１個またはそれ以上のそれぞれ同一又は異なる置換基が挙げられるがこれに限定されない：

アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ-ブチル等）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、ハロアルキルオキシ（例えば、CF_3O、$CHCF_2O$等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば

、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルケニルオキシ（例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、アミノ、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリールアルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、メチルフェニルメチルアミノ、エチルフェニルメチルアミノ、メチルオキシフェニルメチルアミノ、エチルオキシフェニルメチルアミノ、フルオロフェニルメチルアミノ、クロロフェニルメチルアミノ、メチルオキシフェニルメチルアミノ、エチルオキシフェニルメチルアミノ、アミノフェニルメチルアミノ、メチルアミノフェニルメチルアミノ、ジメチルアミノフェニルメチル、トリチルアミノ等）、ヒドロキシアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルキルイミノ（例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ等）、アルキルオキシイミノ（例えば、メトキシイミノ、エトキシイミノ等）、アシルイミノ（例えば、アセチルイミノ、ベンゾイルイミノ等）、アジド、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリール（例えば、フェニル、メチルフェニル、エチルフェニル、メチルオキシフェニル、エチルオキシフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、メチルオキシフェニル、エチルオキシフェニル、アミノフェニル、メチルアミノフェニル、ジメチルアミノフェニル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリールアルキル（例えば、ベンジル、フェニルエチル、メチルフェニルメチル、エチルフェニルメチル、メチルオキシフェニルメチル、エチルオキシフェニルメチル、フルオロフェニルメチル、クロロフェニルメチル、メチルオキシフェニルメチル、エチルオキシフェニルメチル、アミノフェニルメチル、メチルアミノフェニルメチル、ジメチルアミノフェニルメチル等）、置換基群αか

ら選択される置換基で置換もしくは非置換のアリールオキシ（例えば、フェノキシ、メチルフェニルオキシ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のアリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェニルエチルオキシ、メチルフェニルメチルオキシ、エチルフェニルメチルオキシ、メチルオキシフェニルメチルオキシ、エチルオキシフェニルメチルオキシ、フルオロフェニルメチルオキシ、クロロフェニルメチルオキシ、メチルオキシフェニルメチルオキシ、エチルオキシフェニルメチルオキシ、アミノフェニルメチルオキシ、メチルアミノフェニルメチルオキシ、ジメチルアミノフェニルメチルオキシ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、メチルピロリニル、メチルピロリジノ、メチルピペリジノ、メチルピペリジル、メチルピペラジノ、メチルピペラジニル、メチルモルホリニル、メチルモルホリノ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリール（例えば、ピリジル、チエニル、チアゾリル、フリル、メチルピリジル、メチルチエニル、メチルチアゾリル、メチルフリル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル（例えば、ピリジルメチル、チエニルメチル、チアゾリルメチル、フリルメチル、メチルピリジルメチル、メチルチエニルメチル、メチルチアゾリルメチル、メチルフリルメチル等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ（ピペラジノオキシ、ピペリジノオキシ、メチルピペラジノオキシ、メチルピペリジノオキシ等）、置換基群αから選択される置換基で置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ（ピリジルオキシ、メチルピリジルオキシ等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換もしくは非置換のカルバモイル（例えば、カルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－メトキシカルバモイル等）、置換もしくは非置

換のアルキルカルバモイル（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、トリフルオロメチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル等）、スルファモイル、アルキルスルファモイル、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルホ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミドおよびオキソ。

[0067] 本発明の化合物の中には、互変異性体、位置異性体、および／または光学異性体が存在し得るものがあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

[0068] さらに、一般式（Ｉ）の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。一般式（Ｉ）の化合物は、一般式（Ｉ）の化合物のすべての放射性標識体を包含する。一般式（Ｉ）の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および／または診断ツールとして有用である。本発明の一般式（Ｉ）の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、および^{36}ＣＩのように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、一般式（Ｉ）のトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式Ｉの特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばＰｄ／Ｃの存在下、塩基の存在または非存在下で、一般式（Ｉ）の化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Isotopes in the Physlcal and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compou

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

[0069] 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

[0070] 本発明に係る化合物は製薬上許容される塩を包含する。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウムまたはカリウム等）、アルカリ土類金属（マグネシウムまたはカルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸またはヨウ化水素酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはエタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、リン酸、酒石酸またはメタンスルホン酸等が好ましい。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0071] 本発明の製薬上許容されるプロドラッグとしては、当該分野において公知の任意の形態を採用することができる。プロドラッグは生体の代謝機構を逆手にとり、もとのままの形では薬作用を示さないかまたは非常に弱い活性を示すのみであるが、生体内で代謝されることで、初めて薬理活性を示すか薬理活性が増大されるように修飾されているもののことをいう。塩、溶媒和物などのほか、エステル、アミドなどもプロドラッグの一例として挙げることができる。

[0072] 「調節剤」とは、作動剤、部分作動剤、逆作動剤および拮抗剤を包含する。

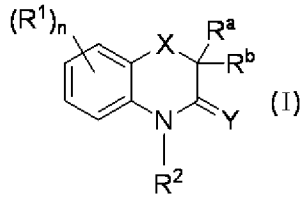
「ヒスタミンＨ４調節剤」とは、ヒスタミンＨ４受容体の調節剤、すなわち、ヒスタミンＨ４受容体作動剤、ヒスタミンＨ４受容体部分作動剤、ヒスタミンＨ４受容体逆作動剤、ヒスタミンＨ４受容体拮抗剤を包含する。

[0073] 本発明ヒスタミンＨ４調節剤において、好ましい態様は以下の通りである

。

式（Ｉ）：

[化36]



[式中、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、Ｒ^{a}およびＲ^{b}が同時に水素ではない）；または、Ｒ^{a}およびＲ^{b}が一緒になって＝Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）；

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}が同時に水素ではない）；または、Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基または置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

－Ｘ－は、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

＝Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

Ｒ^{1}は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換の

アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

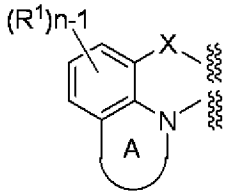
２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ[2]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ[1]とＲ[2]が、一緒になって、式：

[化37]

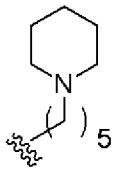


で示されるＡ環を形成してもよい。

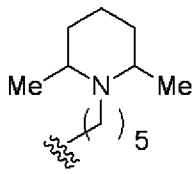
（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）；

ただし、Ｒ[2]は

[化38]



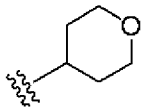
および



で示される基ではなく；

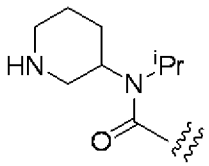
－Ｘ－が－Ｏ－であり、Ｒ^{a}およびＲ^{b}が、

[化39]

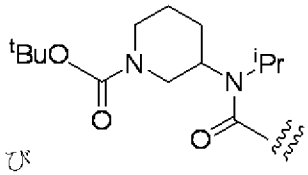


で示される基である場合、Ｒ^{1}は

[化40]



および

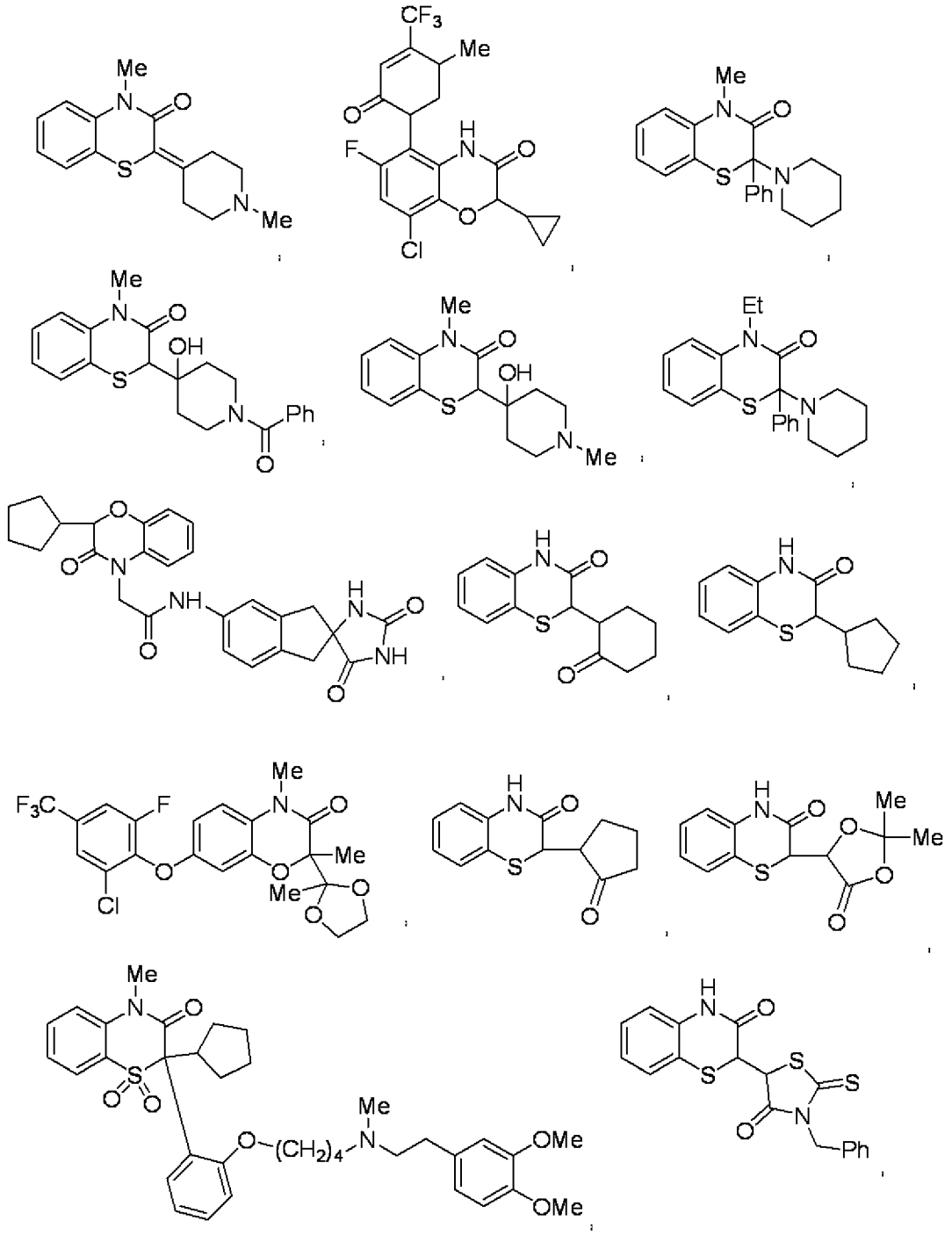


で示される基ではない]

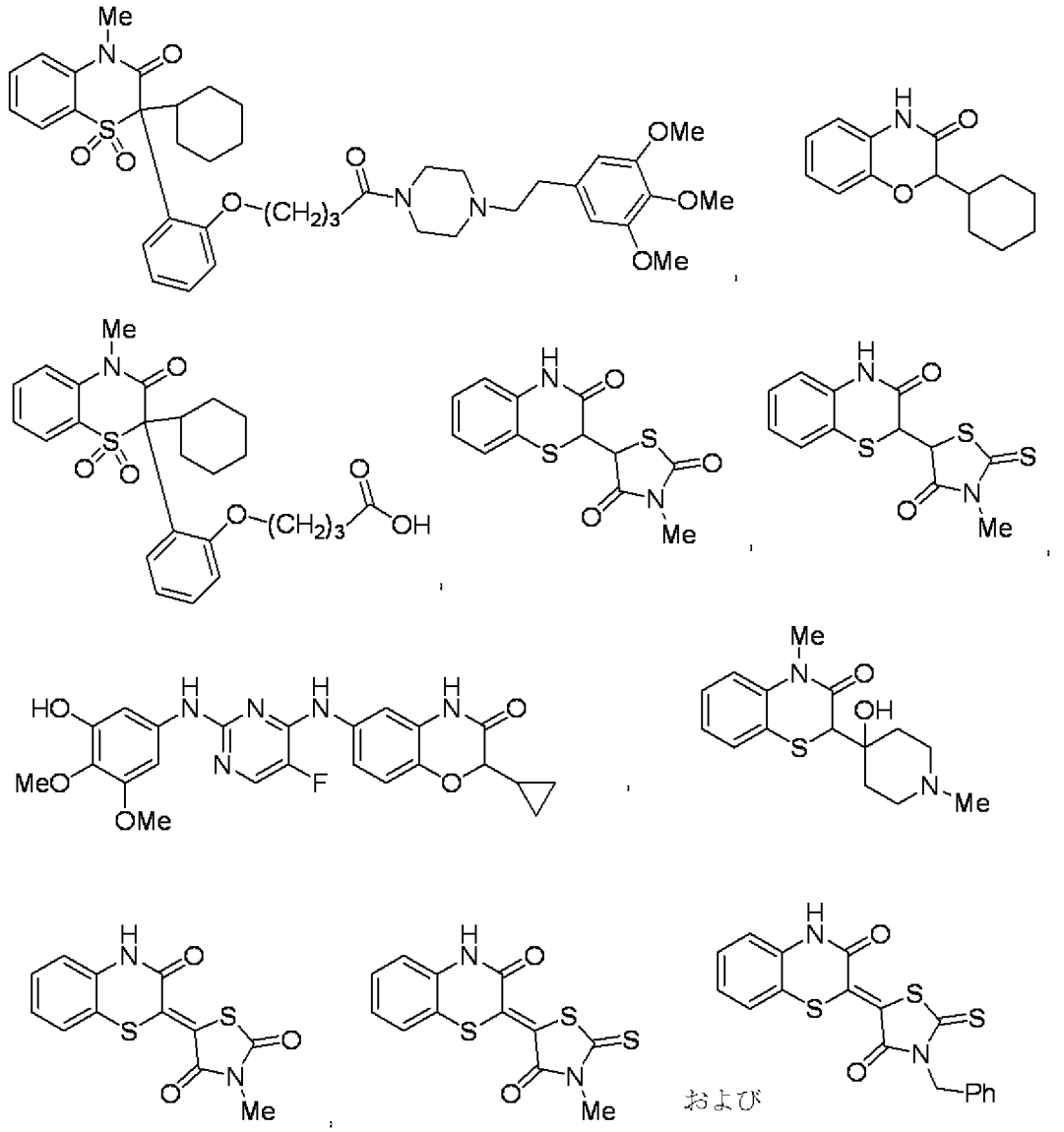
で示される化合物（ただし、

以下に示される化合物：

[化41]



[化42]



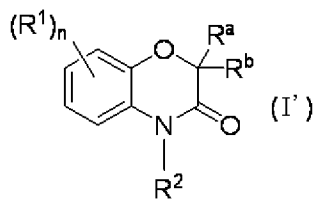
および

を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するヒスタミンＨ４調節剤。

[0074] 本発明化合物の一つの態様において、

式（Ｉ’）：

[化43]



で示される化合物において、（Ｉ’－Ａ）～（Ｉ’－Ｅ）で示される化合物が挙げられる。

化合物（Ｉ’－Ａ）：上記式（Ｉ’）において、

R^aとR^bが、一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）；

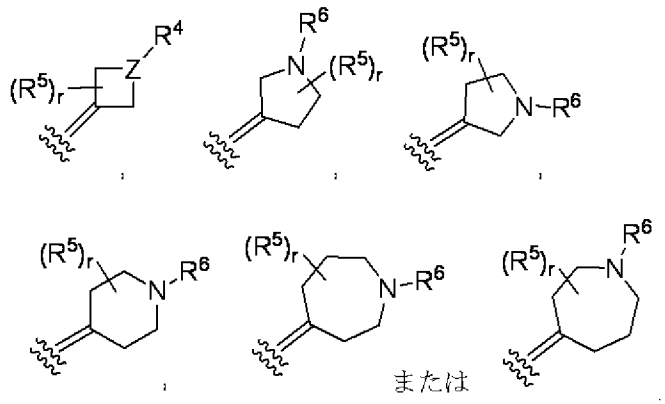
R^1、R^2、R^{3a}、R^{3b}およびｎは、上記（３α）と同意義、

で示される、上記（３）または（３α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

化合物（Ｉ’－Ｂ）：上記式（Ｉ’）において、

R^aとR^bが、一緒になって

[化44]



－Ｚ－は、－Ｃ（R^{11}）－；

R^5は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

同一の炭素原子に結合する２つのR^5が、＝Ｏもしくは＝ＮＲ^7；

ｒは、０～４の整数；

R^1、R^2、R^4、R^6、R^7、R^{11}およびｎは、上記（３α）と同意義、

で示される、上記（３）または（３α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0075] 化合物（Ｉ’－Ｃ）：上記式（Ｉ’）において、

R^aが、水素；

R^bが、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、または置換もしくは非置換のアルキニル；

R^1、R^2、およびｎは、上記（３α）と同意義、

で示される、上記（３）または（３α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0076] 化合物（Ｉ’－Ｄ）：上記式（Ｉ’）において、

R^aが、水素；

R^bが、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、または置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、

R^1、R^2、およびｎは、上記（３α）と同意義、

で示される、上記（３）または（３α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0077] 化合物（Ｉ’－Ｅ）：上記式（Ｉ’）において、

R^2は、水素

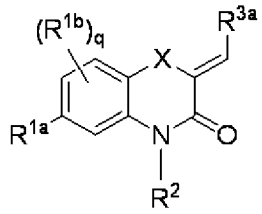
R^a、R^b、R^1およびｎは、上記（３α）と同意義、

示される、上記（３）または（３α）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0078] 式（Ｉ）で示される本発明の化合物の一つの態様として、以下の一般式（ＩＩ－Ａ）および（ＩＩ－Ｂ）で示される化合物も挙げられる。

[0079] 以下の式（ＩＩ－Ａ）において

[化45]



(II-A)

１）Ｒ^{1a}が、ハロゲンである（以下、Ｒ^{1a}がａ１であるとする）。

２）Ｒ^{1a}が、フッ素原子または塩素原子である（以下、Ｒ^{1a}がａ２であるとする）。

３）Ｒ^{1a}が、塩素原子である（以下、Ｒ^{1a}がａ３であるとする）。

４）Ｒ^{1b}が、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、および／または、２つのＲ^{1b}が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい基である（以下、Ｒ^{1b}がｂ１であるとする）。

５）Ｒ^{1b}が、それぞれ独立して、ハロゲン、カルボキシ、非置換のＣ１－Ｃ３アルキル、非置換のＣ１－Ｃ３アルキルオキシ、置換もしくは非置換のアミノである（以下、Ｒ^{1b}がｂ２であるとする）。

６）ｑが、０～３の整数である（以下、ｑがｑ１であるとする）。

７）ｑが、０または１である（以下、ｑがｑ２であるとする）。

８）ｑが、０である（以下、ｑがｑ３であるとする）。

９）R^2が、水素、置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ３アルキル、置換もしくは非置換のＣ２～Ｃ４アルケニル、置換もしくは非置換のＣ２～Ｃ４アルキニル（ここで、置換Ｃ１～Ｃ３アルキル、置換Ｃ２～Ｃ４アルケニルおよび置換Ｃ２～Ｃ４アルキニルの置換基として、アミノ、ヘテロアリール（例えば、チエニル）またはアリール（例えば、フェニル）が挙げられる）である（以下、R^2がｃ１であるとする）。

１０）R^2が、水素である（以下、R^2がｃ２であるとする）。

１１）R^{3a}が、置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ３アルキル、置換もしくは非置換のＣ２～Ｃ４アルケニル、置換もしくは非置換のＣ２～Ｃ４アルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである（以下、R^{3a}がｄ１であるとする）。

１２）R^{3a}が、置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ３アルキル（ここで置換基として、アルキルアミノが挙げられる）または置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（例えば、ピロリジニル）である（以下、R^{3a}がｄ２であるとする）。

１３）R^{3a}が、非置換の非芳香族複素環基（例えば、ピロリジニル）である（以下、R^{3a}がｄ３であるとする）。

１４）－Ｘ－が、－Ｏ－または―Ｓ－である（以下、Ｘがｘ１であるとする）。

１５）－Ｘ－が、－Ｏ－である（以下、Ｘがｘ２であるとする）。

（但し、R^{3a}は、Ｘに対してシスまたはトランスの位置を取り得る。）

[0080] 一般式（ＩＩ－Ａ）で示される化合物の一群としては、以下の組合せが挙げられる。

(R^{1a}、R^{1b}、ｑ、R^2、R^{3a}、Ｘ)＝

(a1, b1, q1, c1, d1, x1), (a1, b1, q1, c1, d1, x2), (a1, b1, q1, c1, d2, x1), (a1, b1, q1

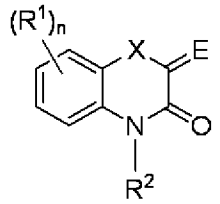
, c1, d2, x2), (a1, b1, q1, c1, d3, x1), (a1, b1, q1, c1, d3, x2), (a1, b1, q1, c2, d1, x1), (a1, b1, q1, c2, d1, x2), (a1, b1, q1, c2, d2, x1), (a1, b1, q1, c2, d2, x2), (a1, b1, q1, c2, d3, x1), (a1, b1, q1, c2, d3, x2), (a1, b1, q2, c1, d1, x1), (a1, b1, q2, c1, d1, x2), (a1, b1, q2, c1, d2, x1), (a1, b1, q2, c1, d2, x2), (a1, b1, q2, c1, d3, x1), (a1, b1, q2, c1, d3, x2), (a1, b1, q2, c2, d1, x1), (a1, b1, q2, c2, d1, x2), (a1, b1, q2, c2, d2, x1), (a1, b1, q2, c2, d2, x2), (a1, b1, q2, c2, d3, x1), (a1, b1, q2, c2, d3, x2), (a1, b1, q3, c1, d1, x1), (a1, b1, q3, c1, d1, x2), (a1, b1, q3, c1, d2, x1), (a1, b1, q3, c1, d2, x2), (a1, b1, q3, c1, d3, x1), (a1, b1, q3, c1, d3, x2), (a1, b1, q3, c2, d1, x1), (a1, b1, q3, c2, d1, x2), (a1, b1, q3, c2, d2, x1), (a1, b1, q3, c2, d2, x2), (a1, b1, q3, c2, d3, x1), (a1, b1, q3, c2, d3, x2), (a1, b2, q1, c1, d1, x1), (a1, b2, q1, c1, d1, x2), (a1, b2, q1, c1, d2, x1), (a1, b2, q1, c1, d2, x2), (a1, b2, q1, c1, d3, x1), (a1, b2, q1, c1, d3, x2), (a1, b2, q1, c2, d1, x1), (a1, b2, q1, c2, d1, x2), (a1, b2, q1, c2, d2, x1), (a1, b2, q1, c2, d2, x2), (a1, b2, q1, c2, d3, x1), (a1, b2, q1, c2, d3, x2), (a1, b2, q2, c1, d1, x1), (a1, b2, q2, c1, d1, x2), (a1, b2, q2, c1, d2, x1), (a1, b2, q2, c1, d2, x2), (a1, b2, q2, c1, d3, x1), (a1, b2, q2, c1, d3, x2), (a1, b2, q2, c2, d1, x1), (a1, b2, q2, c2, d1, x2), (a1, b2, q2, c2, d2, x1), (a1, b2, q2, c2, d2, x2), (a1, b2, q2, c2, d3, x1), (a1, b2, q2, c2, d3, x2), (a1, b2, q3, c1, d1, x1), (a1, b2, q3, c1, d1, x2), (a1, b2, q3, c1, d2, x1), (a1, b2, q3, c1, d2, x2), (a1, b2, q3, c1, d3, x1), (a1, b2, q3, c1, d3, x2), (a1, b2, q3, c2, d1, x1), (a1, b2, q3, c2, d1, x2), (a1, b2, q3, c2, d2, x1), (a1, b2, q3, c2, d2, x2), (a1, b2, q3, c2, d3, x1), (a1, b2, q3, c2, d3, x2), (a2, b1, q1, c1, d1, x1), (a2, b1, q1, c1, d1, x2), (a2, b1, q1, c1, d2, x1), (a2, b1, q1, c1, d2, x2), (a2, b1, q1, c1, d3, x1), (a2, b1, q1, c1, d3, x2), (a2, b1, q1, c2, d1, x1), (a2, b1, q1, c2, d1, x2), (a2, b1, q1, c2, d2, x1), (a2, b1, q1, c2, d2, x2), (a2, b1, q1, c2, d3, x1), (a2, b1, q1, c2, d3, x2), (a2, b1, q2, c1, d1, x1), (a2, b1, q2, c1, d1, x2), (a2, b1, q2, c1, d2, x1), (a2, b1, q2, c1, d2, x2), (a2, b1, q2, c1, d3, x1), (a2, b1, q2, c1, d3, x2), (a2, b1, q2, c2, d1, x1), (a2, b1, q2, c2, d1, x2), (a2, b1, q2, c2, d2, x1), (a2, b1, q2, c2, d2, x2), (a2, b1, q2, c2, d3, x1), (a2, b1, q2, c2, d3, x2), (a2, b1, q3, c1, d1, x1), (a2, b1, q3, c1, d1, x2), (a2, b1, q3, c1, d2, x1), (a2, b1, q3, c1, d2, x2), (

a2, b1, q3, c1, d3, x1), (a2, b1, q3, c1, d3, x2), (a2, b1, q3, c2, d1, x1), (a2, b1, q3, c2, d1, x2), (a2, b1, q3, c2, d2, x1), (a2, b1, q3, c2, d2, x2), (a2, b1, q3, c2, d3, x1), (a2, b1, q3, c2, d3, x2), (a2, b2, q1, c1, d1, x1), (a2, b2, q1, c1, d1, x2), (a2, b2, q1, c1, d2, x1), (a2, b2, q1, c1, d2, x2), (a2, b2, q1, c1, d3, x1), (a2, b2, q1, c1, d3, x2), (a2, b2, q1, c2, d1, x1), (a2, b2, q1, c2, d1, x2), (a2, b2, q1, c2, d2, x1), (a2, b2, q1, c2, d2, x2), (a2, b2, q1, c2, d3, x1), (a2, b2, q1, c2, d3, x2), (a2, b2, q2, c1, d1, x1), (a2, b2, q2, c1, d1, x2), (a2, b2, q2, c1, d2, x1), (a2, b2, q2, c1, d2, x2), (a2, b2, q2, c1, d3, x1), (a2, b2, q2, c1, d3, x2), (a2, b2, q2, c2, d1, x1), (a2, b2, q2, c2, d1, x2), (a2, b2, q2, c2, d2, x1), (a2, b2, q2, c2, d2, x2), (a2, b2, q2, c2, d3, x1), (a2, b2, q2, c2, d3, x2), (a2, b2, q3, c1, d1, x1), (a2, b2, q3, c1, d1, x2), (a2, b2, q3, c1, d2, x1), (a2, b2, q3, c1, d2, x2), (a2, b2, q3, c1, d3, x1), (a2, b2, q3, c1, d3, x2), (a2, b2, q3, c2, d1, x1), (a2, b2, q3, c2, d1, x2), (a2, b2, q3, c2, d2, x1), (a2, b2, q3, c2, d2, x2), (a2, b2, q3, c2, d3, x1), (a2, b2, q3, c2, d3, x2), (a3, b1, q1, c1, d1, x1), (a3, b1, q1, c1, d1, x2), (a3, b1, q1, c1, d2, x1), (a3, b1, q1, c1, d2, x2), (a3, b1, q1, c1, d3, x1), (a3, b1, q1, c1, d3, x2), (a3, b1, q1, c2, d1, x1), (a3, b1, q1, c2, d1, x2), (a3, b1, q1, c2, d2, x1), (a3, b1, q1, c2, d2, x2), (a3, b1, q1, c2, d3, x1), (a3, b1, q1, c2, d3, x2), (a3, b1, q2, c1, d1, x1), (a3, b1, q2, c1, d1, x2), (a3, b1, q2, c1, d2, x1), (a3, b1, q2, c1, d2, x2), (a3, b1, q2, c1, d3, x1), (a3, b1, q2, c1, d3, x2), (a3, b1, q2, c2, d1, x1), (a3, b1, q2, c2, d1, x2), (a3, b1, q2, c2, d2, x1), (a3, b1, q2, c2, d2, x2), (a3, b1, q2, c2, d3, x1), (a3, b1, q2, c2, d3, x2), (a3, b1, q3, c1, d1, x1), (a3, b1, q3, c1, d1, x2), (a3, b1, q3, c1, d2, x1), (a3, b1, q3, c1, d2, x2), (a3, b1, q3, c1, d3, x1), (a3, b1, q3, c1, d3, x2), (a3, b1, q3, c2, d1, x1), (a3, b1, q3, c2, d1, x2), (a3, b1, q3, c2, d2, x1), (a3, b1, q3, c2, d2, x2), (a3, b1, q3, c2, d3, x1), (a3, b1, q3, c2, d3, x2), (a3, b2, q1, c1, d1, x1), (a3, b2, q1, c1, d1, x2), (a3, b2, q1, c1, d2, x1), (a3, b2, q1, c1, d2, x2), (a3, b2, q1, c1, d3, x1), (a3, b2, q1, c1, d3, x2), (a3, b2, q1, c2, d1, x1), (a3, b2, q1, c2, d1, x2), (a3, b2, q1, c2, d2, x1), (a3, b2, q1, c2, d2, x2), (a3, b2, q1, c2, d3, x1), (a3, b2, q1, c2, d3, x2), (a3, b2, q2, c1, d1, x1), (a3, b2, q2, c1, d1, x2), (a3, b2, q2, c1, d2, x1), (a3, b2, q2, c1, d2, x2), (a3, b2, q2, c1,

d3, x1), (a3, b2, q2, c1, d3, x2), (a3, b2, q2, c2, d1, x1), (a3, b2, q2, c2, d1, x2), (a3, b2, q2, c2, d2, x1), (a3, b2, q2, c2, d2, x2), (a3, b2, q2, c2, d3, x1), (a3, b2, q2, c2, d3, x2), (a3, b2, q3, c1, d1, x1), (a3, b2, q3, c1, d1, x2), (a3, b2, q3, c1, d2, x1), (a3, b2, q3, c1, d2, x2), (a3, b2, q3, c1, d3, x1), (a3, b2, q3, c1, d3, x2), (a3, b2, q3, c2, d1, x1), (a3, b2, q3, c2, d1, x2), (a3, b2, q3, c2, d2, x1), (a3, b2, q3, c2, d2, x2), (a3, b2, q3, c2, d3, x1), (a3, b2, q3, c2, d3, x2)

[0081] 以下の式（ＩＩ－Ｂ）において

[化46]



(II-B)

１６）Ｒ[1]が、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよい基である（以下、Ｒ[1]がａａ１であるとする）。

１７）R^1が、それぞれ独立して、ハロゲン（例えば、フッ素原子、塩素原子または臭素原子）、置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ３アルキル（ここで置換基として、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシが挙げられる）、置換もしくは非置換のＣ２～Ｃ４アルケニル（（ここで置換基として、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシが挙げられる）、置換もしくは非置換のＣ２～Ｃ４アルキニル（ここで置換基として、シクロアルキル、ハロゲン、ヒドロキシが挙げられる）、非置換のＣ１～Ｃ３アルキルオキシ、非置換のＣ２～Ｃ４アルケニルオキシ、非置換のＣ２～Ｃ４アルキニルオキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ（ここで置換基として、アリール（例えば、フェニル）、アリールアルキル、非置換Ｃ１～Ｃ３アルキル、アルキルカルバモイルまたは置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基（例えば、シクロアルキル）である。（以下、R^1がａａ２であるとする）

１８）R^1が、それぞれ独立して、ハロゲン、シアノまたは置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ３アルキル（ここで置換基として、ハロゲンまたはヒドロキシが挙げられる）である（以下、R^1がａａ３であるとする）。

１９）ｎが、０～２の整数である（以下、ｎがｎ１であるとする）。

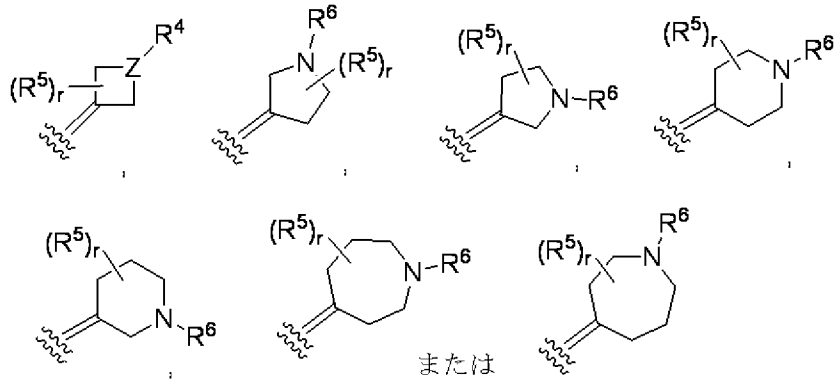
２０）ｎが、１である（以下、ｎがｎ２であるとする）。

２１）R^2が、水素、置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ３アルキル、置換もしくは非置換のＣ２～Ｃ４アルケニル、置換もしくは非置換のＣ２～Ｃ４アルキニル（ここで、置換Ｃ１～Ｃ３アルキル、置換Ｃ２～Ｃ４アルケニルおよび置換Ｃ２～Ｃ４アルキニルの置換基として、アミノ、ヘテロアリール（例えば、チエニル）またはアリール（例えば、フェニル）が挙げられる）である（以下、R^2がｃｃ１であるとする）。

２１）R^2が、水素である（以下、R^2がｃｃ２であるとする）。

２２）＝Ｅが、

[化47]



（式中、－Ｚ－は、－ＣＨ－；

Ｒ[4]は、水素；

Ｒ[5]は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ；

および／または、

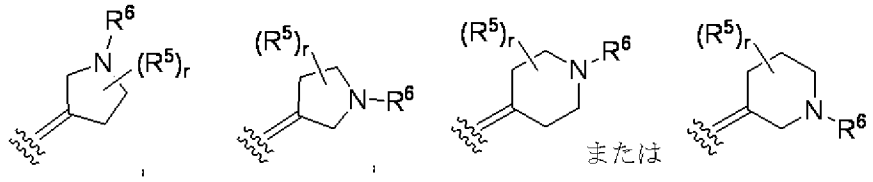
同一の炭素原子に結合する２つのＲ[5]が、＝Ｏもしくは＝ＮＲ[7]；

ｒは、０～４の整数；

Ｒ[6]およびＲ[7]は、上記（３α）と同意義）で示される基である（ここで、Ｅが、ｅ１であるとする）。

２３）＝Ｅが、

[化48]



（式中、Ｒ[5]は、それぞれ独立して、非置換のＣ１～Ｃ３アルキル；

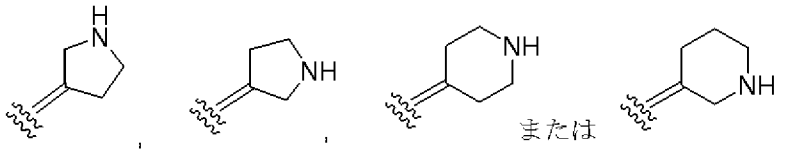
ｒは、０または１；

Ｒ[6]は、水素または置換もしくは非置換のＣ１～Ｃ３アルキル（ここで置換基

として、ヒドロキシ、カルバモイルが挙げられる）で示される基である（ここで、Ｅが、ｅ２であるとする）。

２４）＝Ｅが、

[化49]



で示される基である（ここでＥが、ｅ３であるとする）。

２５）－Ｘ－が、－Ｏ－または―Ｓ－である。（以下、Ｘがｘ１であるとする）

２６）－Ｘ－が、－Ｏ－である。（以下、Ｘがｘ２であるとする）

[0082] 一般式（ＩＩ－Ｂ）で示される化合物の一群としては、以下の組合せが挙げられる。

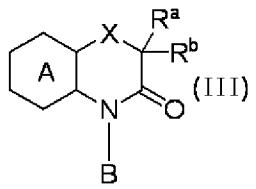
（Ｒ[1]、ｎ、Ｒ[2]、Ｅ、Ｘ）＝

(aa1,n1,cc1,e1,x1),(aa1,n1,cc1,e1,x2),(aa1,n1,cc1,e2,x1),(aa1,n1,cc1,e2,x2),(aa1,n1,cc1,e3,x1),(aa1,n1,cc1,e3,x2),(aa1,n1,cc2,e1,x1),(aa1,n1,cc2,e1,x2),(aa1,n1,cc2,e2,x1),(aa1,n1,cc2,e2,x2),(aa1,n1,cc2,e3,x1),(aa1,n1,cc2,e3,x2),(aa1,n2,cc1,e1,x1),(aa1,n2,cc1,e1,x2),(aa1,n2,cc1,e2,x1),(aa1,n2,cc1,e2,x2),(aa1,n2,cc1,e3,x1),(aa1,n2,cc1,e3,x2),(aa1,n2,cc2,e1,x1),(aa1,n2,cc2,e1,x2),(aa1,n2,cc2,e2,x1),(aa1,n2,cc2,e2,x2),(aa1,n2,cc2,e3,x1),(aa1,n2,cc2,e3,x2),(aa2,n1,cc1,e1,x1),(aa2,n1,cc1,e1,x2),(aa2,n1,cc1,e2,x1),(aa2,n1,cc1,e2,x2),(aa2,n1,cc1,e3,x1),(aa2,n1,cc1,e3,x2),(aa2,n1,cc2,e1,x1),(aa2,n1,cc2,e1,x2),(aa2,n1,cc2,e2,x1),(aa2,n1,cc2,e2,x2),(aa2,n1,cc2,e3,x1),(aa2,n1,cc2,e3,x2),(aa2,n2,cc1,e1,x1),(aa2,n2,cc1,e1,x2),(aa2,n2,cc1,e2,x1),(aa2,n2,cc1,e2,x2),(aa2,n2,cc1,e3,x1),(aa2,n2,cc1,e3,x2),(aa2,n2,cc2,e1,x1),(aa2,n2,cc2,e1,x2),(aa2,n2,cc2,e2,x1),(aa2,n2,cc2,e2,x2),(aa2,n2,cc2,e3,x1),(aa2,n2,cc2,e3,x2),(aa3,n1,cc1,e1,x1),(aa3,n1,cc1,e1,x2),(aa3,n1,cc1,e2,x

1), (aa3, n1, cc1, e2, x2), (aa3, n1, cc1, e3, x1), (aa3, n1, cc1, e3, x2), (aa3, n1, cc2, e1, x1), (aa3, n1, cc2, e1, x2), (aa3, n1, cc2, e2, x1), (aa3, n1, cc2, e2, x2), (aa3, n1, cc2, e3, x1), (aa3, n1, cc2, e3, x2), (aa3, n2, cc1, e1, x1), (aa3, n2, cc1, e1, x2), (aa3, n2, cc1, e2, x1), (aa3, n2, cc1, e2, x2), (aa3, n2, cc1, e3, x1), (aa3, n2, cc1, e3, x2), (aa3, n2, cc2, e1, x1), (aa3, n2, cc2, e1, x2), (aa3, n2, cc2, e2, x1), (aa3, n2, cc2, e2, x2), (aa3, n2, cc2, e3, x1), (aa3, n2, cc2, e3, x2)

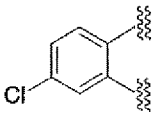
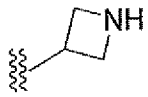
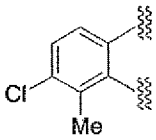
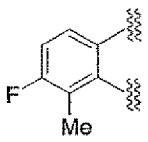
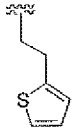
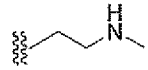
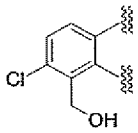
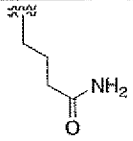
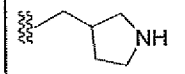
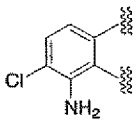
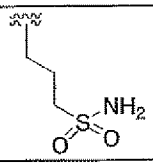
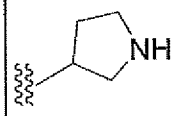
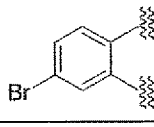
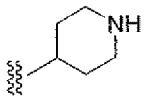
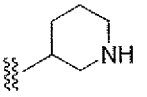
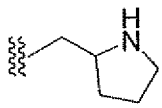
[0083] 本発明化合物の一つの態様としては、以下の一般式（ＩＩＩ）において、以下の基を有する化合物が挙げられる。

[化50]



[0084]

[表1]

	A環		B		X		Ra		Rb
A1		B1	H	X1	O	Ra1	H	Rb1	
A2		B2	Me	X2	S	Ra2	Me	Rb2	
A3		B3				Ra3	CF_3	Rb3	
A4		B4						Rb4	
A5		B5						Rb5	
A6								Rb6	
								Rb7	
								Rb8	
								Rb9	

[0085] A、B、X、R^aおよびR^bの組み合わせが、以下の（A、B、X、R^a、R^b）である化合物。

(A、B、X、R^a、R^b)=

(A1, B1, X1, R^a1, R^b1), (A1, B1, X1, R^a1, R^b2), (A1, B1, X1, R^a1, R^b3), (A1, B1, X1, R^a1, R^b4), (A1, B1, X1, R^a1, R^b5), (A1, B1, X1, R^a1, R^b6), (A1, B1, X1, R^a1, R^b7), (A1, B1, X1, R^a1, R^b8), (A1, B1, X1, R^a1, R^b9), (A1, B1, X1, R^a2, R^b1), (A1, B1, X1, R^a2, R^b2), (A1, B1, X1, R^a2, R^b3), (A1, B1, X1, R^a2, R^b4), (A1, B1, X1, R^a2, R^b5), (A1, B1, X1, R^a2, R^b6), (A1, B1, X1, R^a2, R^b7), (A1, B1, X1, R^a2, R^b8), (A1, B1, X1, R^a2, R^b9), (A1, B1, X1, R^a3, R^b1), (A1, B1, X1, R^a3, R^b2), (A1, B1, X1, R^a3, R^b3), (A1, B1, X1, R^a3, R^b4), (A1, B1, X1, R^a3, R^b5), (A1, B1, X1, R^a3, R^b6), (A1, B1, X1, R^a3, R^b7), (A1, B1, X1, R^a3, R^b8), (A1, B1, X1, R^a3, R^b9), (A1, B1, X2, R^a1, R^b1), (A1, B1, X2, R^a1, R^b2), (A1, B1, X2, R^a1, R^b3), (A1, B1, X2, R^a1, R^b4), (A1, B1, X2, R^a1, R^b5), (A1, B1, X2, R^a1, R^b6), (A1, B1, X2, R^a1, R^b7), (A1, B1, X2, R^a1, R^b8), (A1, B1, X2, R^a1, R^b9), (A1, B1, X2, R^a2, R^b1), (A1, B1, X2, R^a2, R^b2), (A1, B1, X2, R^a2, R^b3), (A1, B1, X2, R^a2, R^b4), (A1, B1, X2, R^a2, R^b5), (A1, B1, X2, R^a2, R^b6), (A1, B1, X2, R^a2, R^b7), (A1, B1, X2, R^a2, R^b8), (A1, B1, X2, R^a2, R^b9), (A1, B1, X2, R^a3, R^b1), (A1, B1, X2, R^a3, R^b2), (A1, B1, X2, R^a3, R^b3), (A1, B1, X2, R^a3, R^b4), (A1, B1, X2, R^a3, R^b5), (A1, B1, X2, R^a3, R^b6), (A1, B1, X2, R^a3, R^b7), (A1, B1, X2, R^a3, R^b8), (A1, B1, X2, R^a3, R^b9), (A1, B2, X1, R^a1, R^b1), (A1, B2, X1, R^a1, R^b2), (A1, B2, X1, R^a1, R^b3), (A1, B2, X1, R^a1, R^b4), (A1, B2, X1, R^a1, R^b5), (A1, B2, X1, R^a1, R^b6), (A1, B2, X1, R^a1, R^b7), (A1, B2, X1, R^a1, R^b8), (A1, B2, X1, R^a1, R^b9), (A1, B2, X1, R^a2, R^b1), (A1, B2, X1, R^a2, R^b2), (A1, B2, X1, R^a2, R^b3), (A1, B2, X1, R^a2, R^b4), (A1, B2, X1, R^a2, R^b5), (A1, B2, X1, R^a2, R^b6), (A1, B2, X1, R^a2, R^b7), (A1, B2, X1, R^a2, R^b8), (A1, B2, X1, R^a2, R^b9), (A1, B2, X1, R^a3, R^b1), (A1, B2, X1, R^a3, R^b2), (A1, B2, X1, R^a3, R^b3), (A1, B2, X1, R^a3, R^b4), (A1, B2, X1, R^a3, R^b5), (A1, B2, X1, R^a3, R^b6), (A1, B2, X1, R^a3, R^b7), (A1, B2, X1, R^a3, R^b8), (A1, B2, X1, R^a3, R^b9), (A1, B2, X2, R^a1, R^b1), (A1, B2, X2, R^a1, R^b2), (A1, B2, X2, R^a1, R^b3), (A1, B2, X2, R^a1, R^b4), (A1, B2, X2, R^a1, R^b5), (A1, B2, X2, R^a1, R^b6), (A1, B2, X2, R^a1, R^b7), (A1, B2, X2, R^a1, R^b8), (A1, B2, X2, R^a1, R^b9), (A1, B2, X2, R^a2, R^b1), (A1, B2, X2, R^a2, R^b2), (A1, B2, X2, R^a2, R^b3), (A1, B2, X2, R^a2, R^b4), (A1, B2, X2, R^a2, R^b5), (A1, B2, X2, R^a2, R^b6), (A1, B2, X2, R^a2, R^b7), (A1, B2, X2, R^a2, R^b8), (A1, B2, X2, R^a2, R^b9), (A1, B2, X2, R^a3, R^b1), (A1, B2, X2, R^a3, R^b2), (A1, B2, X2, R^a3, R^b3), (A1, B2, X2, R^a3, R^b4), (A1, B2, X2, R^a3, R^b5), (A1, B2, X2, R^a3, R^b6), (A1, B2, X2, R^a3, R^b7), (A1, B2, X2, R^a3, R^b8), (

A1, B2, X2, R^a3, R^b9), (A1, B3, X1, R^a1, R^b1), (A1, B3, X1, R^a1, R^b2), (A1, B3, X1, R^a1, R^b3), (A1, B3, X1, R^a1, R^b4), (A1, B3, X1, R^a1, R^b5), (A1, B3, X1, R^a1, R^b6), (A1, B3, X1, R^a1, R^b7), (A1, B3, X1, R^a1, R^b8), (A1, B3, X1, R^a1, R^b9), (A1, B3, X1, R^a2, R^b1), (A1, B3, X1, R^a2, R^b2), (A1, B3, X1, R^a2, R^b3), (A1, B3, X1, R^a2, R^b4), (A1, B3, X1, R^a2, R^b5), (A1, B3, X1, R^a2, R^b6), (A1, B3, X1, R^a2, R^b7), (A1, B3, X1, R^a2, R^b8), (A1, B3, X1, R^a2, R^b9), (A1, B3, X1, R^a3, R^b1), (A1, B3, X1, R^a3, R^b2), (A1, B3, X1, R^a3, R^b3), (A1, B3, X1, R^a3, R^b4), (A1, B3, X1, R^a3, R^b5), (A1, B3, X1, R^a3, R^b6), (A1, B3, X1, R^a3, R^b7), (A1, B3, X1, R^a3, R^b8), (A1, B3, X1, R^a3, R^b9), (A1, B3, X2, R^a1, R^b1), (A1, B3, X2, R^a1, R^b2), (A1, B3, X2, R^a1, R^b3), (A1, B3, X2, R^a1, R^b4), (A1, B3, X2, R^a1, R^b5), (A1, B3, X2, R^a1, R^b6), (A1, B3, X2, R^a1, R^b7), (A1, B3, X2, R^a1, R^b8), (A1, B3, X2, R^a1, R^b9), (A1, B3, X2, R^a2, R^b1), (A1, B3, X2, R^a2, R^b2), (A1, B3, X2, R^a2, R^b3), (A1, B3, X2, R^a2, R^b4), (A1, B3, X2, R^a2, R^b5), (A1, B3, X2, R^a2, R^b6), (A1, B3, X2, R^a2, R^b7), (A1, B3, X2, R^a2, R^b8), (A1, B3, X2, R^a2, R^b9), (A1, B3, X2, R^a3, R^b1), (A1, B3, X2, R^a3, R^b2), (A1, B3, X2, R^a3, R^b3), (A1, B3, X2, R^a3, R^b4), (A1, B3, X2, R^a3, R^b5), (A1, B3, X2, R^a3, R^b6), (A1, B3, X2, R^a3, R^b7), (A1, B3, X2, R^a3, R^b8), (A1, B3, X2, R^a3, R^b9), (A1, B4, X1, R^a1, R^b1), (A1, B4, X1, R^a1, R^b2), (A1, B4, X1, R^a1, R^b3), (A1, B4, X1, R^a1, R^b4), (A1, B4, X1, R^a1, R^b5), (A1, B4, X1, R^a1, R^b6), (A1, B4, X1, R^a1, R^b7), (A1, B4, X1, R^a1, R^b8), (A1, B4, X1, R^a1, R^b9), (A1, B4, X1, R^a2, R^b1), (A1, B4, X1, R^a2, R^b2), (A1, B4, X1, R^a2, R^b3), (A1, B4, X1, R^a2, R^b4), (A1, B4, X1, R^a2, R^b5), (A1, B4, X1, R^a2, R^b6), (A1, B4, X1, R^a2, R^b7), (A1, B4, X1, R^a2, R^b8), (A1, B4, X1, R^a2, R^b9), (A1, B4, X1, R^a3, R^b1), (A1, B4, X1, R^a3, R^b2), (A1, B4, X1, R^a3, R^b3), (A1, B4, X1, R^a3, R^b4), (A1, B4, X1, R^a3, R^b5), (A1, B4, X1, R^a3, R^b6), (A1, B4, X1, R^a3, R^b7), (A1, B4, X1, R^a3, R^b8), (A1, B4, X1, R^a3, R^b9), (A1, B4, X2, R^a1, R^b1), (A1, B4, X2, R^a1, R^b2), (A1, B4, X2, R^a1, R^b3), (A1, B4, X2, R^a1, R^b4), (A1, B4, X2, R^a1, R^b5), (A1, B4, X2, R^a1, R^b6), (A1, B4, X2, R^a1, R^b7), (A1, B4, X2, R^a1, R^b8), (A1, B4, X2, R^a1, R^b9), (A1, B4, X2, R^a2, R^b1), (A1, B4, X2, R^a2, R^b2), (A1, B4, X2, R^a2, R^b3), (A1, B4, X2, R^a2, R^b4), (A1, B4, X2, R^a2, R^b5), (A1, B4, X2, R^a2, R^b6), (A1, B4, X2, R^a2, R^b7), (A1, B4, X2, R^a2, R^b8), (A1, B4, X2, R^a2, R^b9), (A1, B4, X2, R^a3, R^b1), (A1, B4, X2, R^a3, R^b2), (A1, B4, X2, R^a3, R^b3), (A1, B4, X2, R^a3, R^b4), (A1, B4, X2, R^a3, R^b5), (A1, B4, X2, R^a3, R^b6), (A1, B4, X2, R^a3, R^b7), (A

1, B4, X2, R^a3, R^b8), (A1, B4, X2, R^a3, R^b9), (A1, B5, X1, R^a1, R^b1), (A1, B5, X1, R^a1, R^b2), (A1, B5, X1, R^a1, R^b3), (A1, B5, X1, R^a1, R^b4), (A1, B5, X1, R^a1, R^b5), (A1, B5, X1, R^a1, R^b6), (A1, B5, X1, R^a1, R^b7), (A1, B5, X1, R^a1, R^b8), (A1, B5, X1, R^a1, R^b9), (A1, B5, X1, R^a2, R^b1), (A1, B5, X1, R^a2, R^b2), (A1, B5, X1, R^a2, R^b3), (A1, B5, X1, R^a2, R^b4), (A1, B5, X1, R^a2, R^b5), (A1, B5, X1, R^a2, R^b6), (A1, B5, X1, R^a2, R^b7), (A1, B5, X1, R^a2, R^b8), (A1, B5, X1, R^a2, R^b9), (A1, B5, X1, R^a3, R^b1), (A1, B5, X1, R^a3, R^b2), (A1, B5, X1, R^a3, R^b3), (A1, B5, X1, R^a3, R^b4), (A1, B5, X1, R^a3, R^b5), (A1, B5, X1, R^a3, R^b6), (A1, B5, X1, R^a3, R^b7), (A1, B5, X1, R^a3, R^b8), (A1, B5, X1, R^a3, R^b9), (A1, B5, X2, R^a1, R^b1), (A1, B5, X2, R^a1, R^b2), (A1, B5, X2, R^a1, R^b3), (A1, B5, X2, R^a1, R^b4), (A1, B5, X2, R^a1, R^b5), (A1, B5, X2, R^a1, R^b6), (A1, B5, X2, R^a1, R^b7), (A1, B5, X2, R^a1, R^b8), (A1, B5, X2, R^a1, R^b9), (A1, B5, X2, R^a2, R^b1), (A1, B5, X2, R^a2, R^b2), (A1, B5, X2, R^a2, R^b3), (A1, B5, X2, R^a2, R^b4), (A1, B5, X2, R^a2, R^b5), (A1, B5, X2, R^a2, R^b6), (A1, B5, X2, R^a2, R^b7), (A1, B5, X2, R^a2, R^b8), (A1, B5, X2, R^a2, R^b9), (A1, B5, X2, R^a3, R^b1), (A1, B5, X2, R^a3, R^b2), (A1, B5, X2, R^a3, R^b3), (A1, B5, X2, R^a3, R^b4), (A1, B5, X2, R^a3, R^b5), (A1, B5, X2, R^a3, R^b6), (A1, B5, X2, R^a3, R^b7), (A1, B5, X2, R^a3, R^b8), (A1, B5, X2, R^a3, R^b9), (A2, B1, X1, R^a1, R^b1), (A2, B1, X1, R^a1, R^b2), (A2, B1, X1, R^a1, R^b3), (A2, B1, X1, R^a1, R^b4), (A2, B1, X1, R^a1, R^b5), (A2, B1, X1, R^a1, R^b6), (A2, B1, X1, R^a1, R^b7), (A2, B1, X1, R^a1, R^b8), (A2, B1, X1, R^a1, R^b9), (A2, B1, X1, R^a2, R^b1), (A2, B1, X1, R^a2, R^b2), (A2, B1, X1, R^a2, R^b3), (A2, B1, X1, R^a2, R^b4), (A2, B1, X1, R^a2, R^b5), (A2, B1, X1, R^a2, R^b6), (A2, B1, X1, R^a2, R^b7), (A2, B1, X1, R^a2, R^b8), (A2, B1, X1, R^a2, R^b9), (A2, B1, X1, R^a3, R^b1), (A2, B1, X1, R^a3, R^b2), (A2, B1, X1, R^a3, R^b3), (A2, B1, X1, R^a3, R^b4), (A2, B1, X1, R^a3, R^b5), (A2, B1, X1, R^a3, R^b6), (A2, B1, X1, R^a3, R^b7), (A2, B1, X1, R^a3, R^b8), (A2, B1, X1, R^a3, R^b9), (A2, B1, X2, R^a1, R^b1), (A2, B1, X2, R^a1, R^b2), (A2, B1, X2, R^a1, R^b3), (A2, B1, X2, R^a1, R^b4), (A2, B1, X2, R^a1, R^b5), (A2, B1, X2, R^a1, R^b6), (A2, B1, X2, R^a1, R^b7), (A2, B1, X2, R^a1, R^b8), (A2, B1, X2, R^a1, R^b9), (A2, B1, X2, R^a2, R^b1), (A2, B1, X2, R^a2, R^b2), (A2, B1, X2, R^a2, R^b3), (A2, B1, X2, R^a2, R^b4), (A2, B1, X2, R^a2, R^b5), (A2, B1, X2, R^a2, R^b6), (A2, B1, X2, R^a2, R^b7), (A2, B1, X2, R^a2, R^b8), (A2, B1, X2, R^a2, R^b9), (A2, B1, X2, R^a3, R^b1), (A2, B1, X2, R^a3, R^b2), (A2, B1, X2, R^a3, R^b3), (A2, B1, X2, R^a

3, R^b4), (A2, B1, X2, R^a3, R^b5), (A2, B1, X2, R^a3, R^b6), (A2, B1, X2, R^a3, R^b7), (A2, B1, X2, R^a3, R^b8), (A2, B1, X2, R^a3, R^b9), (A2, B2, X1, R^a1, R^b1), (A2, B2, X1, R^a1, R^b2), (A2, B2, X1, R^a1, R^b3), (A2, B2, X1, R^a1, R^b4), (A2, B2, X1, R^a1, R^b5), (A2, B2, X1, R^a1, R^b6), (A2, B2, X1, R^a1, R^b7), (A2, B2, X1, R^a1, R^b8), (A2, B2, X1, R^a1, R^b9), (A2, B2, X1, R^a2, R^b1), (A2, B2, X1, R^a2, R^b2), (A2, B2, X1, R^a2, R^b3), (A2, B2, X1, R^a2, R^b4), (A2, B2, X1, R^a2, R^b5), (A2, B2, X1, R^a2, R^b6), (A2, B2, X1, R^a2, R^b7), (A2, B2, X1, R^a2, R^b8), (A2, B2, X1, R^a2, R^b9), (A2, B2, X1, R^a3, R^b1), (A2, B2, X1, R^a3, R^b2), (A2, B2, X1, R^a3, R^b3), (A2, B2, X1, R^a3, R^b4), (A2, B2, X1, R^a3, R^b5), (A2, B2, X1, R^a3, R^b6), (A2, B2, X1, R^a3, R^b7), (A2, B2, X1, R^a3, R^b8), (A2, B2, X1, R^a3, R^b9), (A2, B2, X2, R^a1, R^b1), (A2, B2, X2, R^a1, R^b2), (A2, B2, X2, R^a1, R^b3), (A2, B2, X2, R^a1, R^b4), (A2, B2, X2, R^a1, R^b5), (A2, B2, X2, R^a1, R^b6), (A2, B2, X2, R^a1, R^b7), (A2, B2, X2, R^a1, R^b8), (A2, B2, X2, R^a1, R^b9), (A2, B2, X2, R^a2, R^b1), (A2, B2, X2, R^a2, R^b2), (A2, B2, X2, R^a2, R^b3), (A2, B2, X2, R^a2, R^b4), (A2, B2, X2, R^a2, R^b5), (A2, B2, X2, R^a2, R^b6), (A2, B2, X2, R^a2, R^b7), (A2, B2, X2, R^a2, R^b8), (A2, B2, X2, R^a2, R^b9), (A2, B2, X2, R^a3, R^b1), (A2, B2, X2, R^a3, R^b2), (A2, B2, X2, R^a3, R^b3), (A2, B2, X2, R^a3, R^b4), (A2, B2, X2, R^a3, R^b5), (A2, B2, X2, R^a3, R^b6), (A2, B2, X2, R^a3, R^b7), (A2, B2, X2, R^a3, R^b8), (A2, B2, X2, R^a3, R^b9), (A2, B3, X1, R^a1, R^b1), (A2, B3, X1, R^a1, R^b2), (A2, B3, X1, R^a1, R^b3), (A2, B3, X1, R^a1, R^b4), (A2, B3, X1, R^a1, R^b5), (A2, B3, X1, R^a1, R^b6), (A2, B3, X1, R^a1, R^b7), (A2, B3, X1, R^a1, R^b8), (A2, B3, X1, R^a1, R^b9), (A2, B3, X1, R^a2, R^b1), (A2, B3, X1, R^a2, R^b2), (A2, B3, X1, R^a2, R^b3), (A2, B3, X1, R^a2, R^b4), (A2, B3, X1, R^a2, R^b5), (A2, B3, X1, R^a2, R^b6), (A2, B3, X1, R^a2, R^b7), (A2, B3, X1, R^a2, R^b8), (A2, B3, X1, R^a2, R^b9), (A2, B3, X1, R^a3, R^b1), (A2, B3, X1, R^a3, R^b2), (A2, B3, X1, R^a3, R^b3), (A2, B3, X1, R^a3, R^b4), (A2, B3, X1, R^a3, R^b5), (A2, B3, X1, R^a3, R^b6), (A2, B3, X1, R^a3, R^b7), (A2, B3, X1, R^a3, R^b8), (A2, B3, X1, R^a3, R^b9), (A2, B3, X2, R^a1, R^b1), (A2, B3, X2, R^a1, R^b2), (A2, B3, X2, R^a1, R^b3), (A2, B3, X2, R^a1, R^b4), (A2, B3, X2, R^a1, R^b5), (A2, B3, X2, R^a1, R^b6), (A2, B3, X2, R^a1, R^b7), (A2, B3, X2, R^a1, R^b8), (A2, B3, X2, R^a1, R^b9), (A2, B3, X2, R^a2, R^b1), (A2, B3, X2, R^a2, R^b2), (A2, B3, X2, R^a2, R^b3), (A2, B3, X2, R^a2, R^b4), (A2, B3, X2, R^a2, R^b5), (A2, B3, X2, R^a2, R^b6), (A2, B3, X2, R^a2, R^b7), (A2, B3, X2, R^a2, R^b8), (A2, B3, X2, R^a2, R^b9), (A2, B3, X2, R^a3, R^b1), (A2, B3, X2, R^a3, R^b2), (A2, B3, X2, R^a3

, R^b3), (A2, B3, X2, R^a3, R^b4), (A2, B3, X2, R^a3, R^b5), (A2, B3, X2, R^a3, R^b6), (A2, B3, X2, R^a3, R^b7), (A2, B3, X2, R^a3, R^b8), (A2, B3, X2, R^a3, R^b9), (A2, B4, X1, R^a1, R^b1), (A2, B4, X1, R^a1, R^b2), (A2, B4, X1, R^a1, R^b3), (A2, B4, X1, R^a1, R^b4), (A2, B4, X1, R^a1, R^b5), (A2, B4, X1, R^a1, R^b6), (A2, B4, X1, R^a1, R^b7), (A2, B4, X1, R^a1, R^b8), (A2, B4, X1, R^a1, R^b9), (A2, B4, X1, R^a2, R^b1), (A2, B4, X1, R^a2, R^b2), (A2, B4, X1, R^a2, R^b3), (A2, B4, X1, R^a2, R^b4), (A2, B4, X1, R^a2, R^b5), (A2, B4, X1, R^a2, R^b6), (A2, B4, X1, R^a2, R^b7), (A2, B4, X1, R^a2, R^b8), (A2, B4, X1, R^a2, R^b9), (A2, B4, X1, R^a3, R^b1), (A2, B4, X1, R^a3, R^b2), (A2, B4, X1, R^a3, R^b3), (A2, B4, X1, R^a3, R^b4), (A2, B4, X1, R^a3, R^b5), (A2, B4, X1, R^a3, R^b6), (A2, B4, X1, R^a3, R^b7), (A2, B4, X1, R^a3, R^b8), (A2, B4, X1, R^a3, R^b9), (A2, B4, X2, R^a1, R^b1), (A2, B4, X2, R^a1, R^b2), (A2, B4, X2, R^a1, R^b3), (A2, B4, X2, R^a1, R^b4), (A2, B4, X2, R^a1, R^b5), (A2, B4, X2, R^a1, R^b6), (A2, B4, X2, R^a1, R^b7), (A2, B4, X2, R^a1, R^b8), (A2, B4, X2, R^a1, R^b9), (A2, B4, X2, R^a2, R^b1), (A2, B4, X2, R^a2, R^b2), (A2, B4, X2, R^a2, R^b3), (A2, B4, X2, R^a2, R^b4), (A2, B4, X2, R^a2, R^b5), (A2, B4, X2, R^a2, R^b6), (A2, B4, X2, R^a2, R^b7), (A2, B4, X2, R^a2, R^b8), (A2, B4, X2, R^a2, R^b9), (A2, B4, X2, R^a3, R^b1), (A2, B4, X2, R^a3, R^b2), (A2, B4, X2, R^a3, R^b3), (A2, B4, X2, R^a3, R^b4), (A2, B4, X2, R^a3, R^b5), (A2, B4, X2, R^a3, R^b6), (A2, B4, X2, R^a3, R^b7), (A2, B4, X2, R^a3, R^b8), (A2, B4, X2, R^a3, R^b9), (A2, B5, X1, R^a1, R^b1), (A2, B5, X1, R^a1, R^b2), (A2, B5, X1, R^a1, R^b3), (A2, B5, X1, R^a1, R^b4), (A2, B5, X1, R^a1, R^b5), (A2, B5, X1, R^a1, R^b6), (A2, B5, X1, R^a1, R^b7), (A2, B5, X1, R^a1, R^b8), (A2, B5, X1, R^a1, R^b9), (A2, B5, X1, R^a2, R^b1), (A2, B5, X1, R^a2, R^b2), (A2, B5, X1, R^a2, R^b3), (A2, B5, X1, R^a2, R^b4), (A2, B5, X1, R^a

2, R^b5), (A2, B5, X1, R^a2, R^b6), (A2, B5, X1, R^a2, R^b7), (A2, B5, X1, R^a2, R^b8), (A2, B5, X1, R^a2, R^b9), (A2, B5, X1, R^a3, R^b1), (A2, B5, X1, R^a3, R^b2), (A2, B5, X1, R^a3, R^b3), (A2, B5, X1, R^a3, R^b4), (A2, B5, X1, R^a3, R^b5), (A2, B5, X1, R^a3, R^b6), (A2, B5, X1, R^a3, R^b7), (A2, B5, X1, R^a3, R^b8), (A2, B5, X1, R^a3, R^b9), (A2, B5, X2, R^a1, R^b1), (A2, B5, X2, R^a1, R^b2), (A2, B5, X2, R^a1, R^b3), (A2, B5, X2, R^a1, R^b4), (A2, B5, X2, R^a1, R^b5), (A2, B5, X2, R^a1, R^b6), (A2, B5, X2, R^a1, R^b7), (A2, B5, X2, R^a1, R^b8), (A2, B5, X2, R^a1, R^b9), (A2, B5, X2, R^a2, R^b1), (A2, B5, X2, R^a2, R^b2), (A2, B5, X2, R^a2, R^b3), (A2, B5, X2, R^a2, R^b4), (A2, B5, X2, R^a2, R^b5), (A2, B5, X2, R^a2, R^b6), (A2, B5, X2, R^a2, R^b7), (A2, B5, X2, R^a2, R^b8), (A2,

B5, X2, R^a2, R^b9), (A2, B5, X2, R^a3, R^b1), (A2, B5, X2, R^a3, R^b2), (A2, B5, X2, R^a3, R^b3), (A2, B5, X2, R^a3, R^b4), (A2, B5, X2, R^a3, R^b5), (A2, B5, X2, R^a3, R^b6), (A2, B5, X2, R^a3, R^b7), (A2, B5, X2, R^a3, R^b8), (A2, B5, X2, R^a3, R^b9), (A3, B1, X1, R^a1, R^b1), (A3, B1, X1, R^a1, R^b2), (A3, B1, X1, R^a1, R^b3), (A3, B1, X1, R^a1, R^b4), (A3, B1, X1, R^a1, R^b5), (A3, B1, X1, R^a1, R^b6), (A3, B1, X1, R^a1, R^b7), (A3, B1, X1, R^a1, R^b8), (A3, B1, X1, R^a1, R^b9), (A3, B1, X1, R^a2, R^b1), (A3, B1, X1, R^a2, R^b2), (A3, B1, X1, R^a2, R^b3), (A3, B1, X1, R^a2, R^b4), (A3, B1, X1, R^a2, R^b5), (A3, B1, X1, R^a2, R^b6), (A3, B1, X1, R^a2, R^b7), (A3, B1, X1, R^a2, R^b8), (A3, B1, X1, R^a2, R^b9), (A3, B1, X1, R^a3, R^b1), (A3, B1, X1, R^a3, R^b2), (A3, B1, X1, R^a3, R^b3), (A3, B1, X1, R^a3, R^b4), (A3, B1, X1, R^a3, R^b5), (A3, B1, X1, R^a3, R^b6), (A3, B1, X1, R^a3, R^b7), (A3, B1, X1, R^a3, R^b8), (A3, B1, X1, R^a3, R^b9), (A3, B1, X2, R^a1, R^b1), (A3, B1, X2, R^a1, R^b2), (A3, B1, X2, R^a1, R^b3), (A3, B1, X2, R^a1, R^b4), (A3, B1, X2, R^a1, R^b5), (A3, B1, X2, R^a1, R^b6), (A3, B1, X2, R^a1, R^b7), (A3, B1, X2, R^a1, R^b8), (A3, B1, X2, R^a1, R^b9), (A3, B1, X2, R^a2, R^b1), (A3, B1, X2, R^a2, R^b2), (A3, B1, X2, R^a2, R^b3), (A3, B1, X2, R^a2, R^b4), (A3, B1, X2, R^a2, R^b5), (A3, B1, X2, R^a2, R^b6), (A3, B1, X2, R^a2, R^b7), (A3, B1, X2, R^a2, R^b8), (A3, B1, X2, R^a2, R^b9), (A3, B1, X2, R^a3, R^b1), (A3, B1, X2, R^a3, R^b2), (A3, B1, X2, R^a3, R^b3), (A3, B1, X2, R^a3, R^b4), (A3, B1, X2, R^a3, R^b5), (A3, B1, X2, R^a3, R^b6), (A3, B1, X2, R^a3, R^b7), (A3, B1, X2, R^a3, R^b8), (A3, B1, X2, R^a3, R^b9), (A3, B2, X1, R^a1, R^b1), (A3, B2, X1, R^a1, R^b2), (A3, B2, X1, R^a1, R^b3), (A3, B2, X1, R^a1, R^b4), (A3, B2, X1, R^a1, R^b5), (A3, B2, X1, R^a1, R^b6), (A3, B2, X1, R^a1, R^b7), (A3, B2, X1, R^a1, R^b8), (A3, B2, X1, R^a1, R^b9), (A3, B2, X1, R^a2, R^b1), (A3, B2, X1, R^a2, R^b2), (A3, B2, X1, R^a2, R^b3), (A3, B2, X1, R^a2, R^b4), (A3, B2, X1, R^a2, R^b5), (A3, B2, X1, R^a2, R^b6), (A3, B2, X1, R^a2, R^b7), (A3, B2, X1, R^a2, R^b8), (A3, B2, X1, R^a2, R^b9), (A3, B2, X1, R^a3, R^b1), (A3, B2, X1, R^a3, R^b2), (A3, B2, X1, R^a3, R^b3), (A3, B2, X1, R^a3, R^b4), (A3, B2, X1, R^a3, R^b5), (A3, B2, X1, R^a3, R^b6), (A3, B2, X1, R^a3, R^b7), (A3, B2, X1, R^a3, R^b8), (A3, B2, X1, R^a3, R^b9), (A3, B2, X2, R^a1, R^b1), (A3, B2, X2, R^a1, R^b2), (A3, B2, X2, R^a1, R^b3), (A3, B2, X2, R^a1, R^b4), (A3, B2, X2, R^a1, R^b5), (A3, B2, X2, R^a1, R^b6), (A3, B2, X2, R^a1, R^b7), (A3, B2, X2, R^a1, R^b8), (A3, B2, X2, R^a1, R^b9), (A3, B2, X2, R^a2, R^b1), (A3, B2, X2, R^a2, R^b2), (A3, B2, X2, R^a2, R^b3), (A3, B2, X2, R^a2, R^b4), (A3, B2, X2, R^a2, R^b5), (A3, B2, X2, R^a2, R^b6), (A3, B2, X2, R^a2, R^b7), (A3, B

2, X2, R^a2, R^b8), (A3, B2, X2, R^a2, R^b9), (A3, B2, X2, R^a3, R^b1), (A3, B2, X2, R^a3, R^b2), (A3, B2, X2, R^a3, R^b3), (A3, B2, X2, R^a3, R^b4), (A3, B2, X2, R^a3, R^b5), (A3, B2, X2, R^a3, R^b6), (A3, B2, X2, R^a3, R^b7), (A3, B2, X2, R^a3, R^b8), (A3, B2, X2, R^a3, R^b9), (A3, B3, X1, R^a1, R^b1), (A3, B3, X1, R^a1, R^b2), (A3, B3, X1, R^a1, R^b3), (A3, B3, X1, R^a1, R^b4), (A3, B3, X1, R^a1, R^b5), (A3, B3, X1, R^a1, R^b6), (A3, B3, X1, R^a1, R^b7), (A3, B3, X1, R^a1, R^b8), (A3, B3, X1, R^a1, R^b9), (A3, B3, X1, R^a2, R^b1), (A3, B3, X1, R^a2, R^b2), (A3, B3, X1, R^a2, R^b3), (A3, B3, X1, R^a2, R^b4), (A3, B3, X1, R^a2, R^b5), (A3, B3, X1, R^a2, R^b6), (A3, B3, X1, R^a2, R^b7), (A3, B3, X1, R^a2, R^b8), (A3, B3, X1, R^a2, R^b9), (A3, B3, X1, R^a3, R^b1), (A3, B3, X1, R^a3, R^b2), (A3, B3, X1, R^a3, R^b3), (A3, B3, X1, R^a3, R^b4), (A3, B3, X1, R^a3, R^b5), (A3, B3, X1, R^a3, R^b6), (A3, B3, X1, R^a3, R^b7), (A3, B3, X1, R^a3, R^b8), (A3, B3, X1, R^a3, R^b9), (A3, B3, X2, R^a1, R^b1), (A3, B3, X2, R^a1, R^b2), (A3, B3, X2, R^a1, R^b3), (A3, B3, X2, R^a1, R^b4), (A3, B3, X2, R^a1, R^b5), (A3, B3, X2, R^a1, R^b6), (A3, B3, X2, R^a1, R^b7), (A3, B3, X2, R^a1, R^b8), (A3, B3, X2, R^a1, R^b9), (A3, B3, X2, R^a2, R^b1), (A3, B3, X2, R^a2, R^b2), (A3, B3, X2, R^a2, R^b3), (A3, B3, X2, R^a2, R^b4), (A3, B3, X2, R^a2, R^b5), (A3, B3, X2, R^a2, R^b6), (A3, B3, X2, R^a2, R^b7), (A3, B3, X2, R^a2, R^b8), (A3, B3, X2, R^a2, R^b9), (A3, B3, X2, R^a3, R^b1), (A3, B3, X2, R^a3, R^b2), (A3, B3, X2, R^a3, R^b3), (A3, B3, X2, R^a3, R^b4), (A3, B3, X2, R^a3, R^b5), (A3, B3, X2, R^a3, R^b6), (A3, B3, X2, R^a3, R^b7), (A3, B3, X2, R^a3, R^b8), (A3, B3, X2, R^a3, R^b9), (A3, B4, X1, R^a1, R^b1), (A3, B4, X1, R^a1, R^b2), (A3, B4, X1, R^a1, R^b3), (A3, B4, X1, R^a1, R^b4), (A3, B4, X1, R^a1, R^b5), (A3, B4, X1, R^a1, R^b6), (A3, B4, X1, R^a1, R^b7), (A3, B4, X1, R^a1, R^b8), (A3, B4, X1, R^a1, R^b9), (A3, B4, X1, R^a2, R^b1), (A3, B4, X1, R^a2, R^b2), (A3, B4, X1, R^a2, R^b3), (A3, B4, X1, R^a2, R^b4), (A3, B4, X1, R^a2, R^b5), (A3, B4, X1, R^a2, R^b6), (A3, B4, X1, R^a2, R^b7), (A3, B4, X1, R^a2, R^b8), (A3, B4, X1, R^a2, R^b9), (A3, B4, X1, R^a3, R^b1), (A3, B4, X1, R^a3, R^b2), (A3, B4, X1, R^a3, R^b3), (A3, B4, X1, R^a3, R^b4), (A3, B4, X1, R^a3, R^b5), (A3, B4, X1, R^a3, R^b6), (A3, B4, X1, R^a3, R^b7), (A3, B4, X1, R^a3, R^b8), (A3, B4, X1, R^a3, R^b9), (A3, B4, X2, R^a1, R^b1), (A3, B4, X2, R^a1, R^b2), (A3, B4, X2, R^a1, R^b3), (A3, B4, X2, R^a1, R^b4), (A3, B4, X2, R^a1, R^b5), (A3, B4, X2, R^a1, R^b6), (A3, B4, X2, R^a1, R^b7), (A3, B4, X2, R^a1, R^b8), (A3, B4, X2, R^a1, R^b9), (A3, B4, X2, R^a2, R^b1), (A3, B4, X2, R^a2, R^b2), (A3, B4, X2, R^a2, R^b3), (A3, B4, X2, R^a2, R^b4), (A3, B4, X2, R^a2, R^b5), (A3, B4, X2, R^a2, R^b6), (A3, B4

, X2, R^a2, R^b7), (A3, B4, X2, R^a2, R^b8), (A3, B4, X2, R^a2, R^b9), (A3, B4, X2, R^a3, R^b1), (A3, B4, X2, R^a3, R^b2), (A3, B4, X2, R

$^a3$, R^b3), (A3, B4, X2, R^a3, R^b4), (A3, B4, X2, R^a3, R^b5), (A3, B4, X2, R^a3, R^b6), (A3, B4, X2, R^a3, R^b7), (A3, B4, X2, R^a3, R^b8), (A3, B4, X2, R^a3, R^b9), (A3, B5, X1, R^a1, R^b1), (A3, B5, X1, R^a1, R^b2), (A3, B5, X1, R^a1, R^b3), (A3, B5, X1, R^a1, R^b4), (A3, B5, X1, R^a1, R^b5), (A3, B5, X1, R^a1, R^b6), (A3, B5, X1, R^a1, R^b7), (A3, B5, X1, R^a1, R^b8), (A3, B5, X1, R^a1, R^b9), (A3, B5, X1, R^a2, R^b1), (A3, B5, X1, R^a2, R^b2), (A3, B5, X1, R^a2, R^b3), (A3, B5, X1, R^a2, R^b4), (A3, B5, X1, R^a2, R^b5), (A3, B5, X1, R^a2, R^b6), (A3, B5, X1, R^a2, R^b7), (A3, B5, X1, R^a2, R^b8), (A3, B5, X1, R^a2, R^b9), (A3, B5, X1, R^a3, R^b1), (A3, B5, X1, R^a3, R^b2), (A3, B5, X1, R^a3, R^b3), (A3, B5, X1, R^a3, R^b4), (A3, B5, X1, R^a3, R^b5), (A3, B5, X1, R^a3, R^b6), (A3, B5, X1, R^a3, R^b7), (A3, B5, X1, R^a3, R^b8), (A3, B5, X1, R^a3, R^b9), (A3, B5, X2, R^a1, R^b1), (A3, B5, X2, R^a1, R^b2), (A3, B5, X2, R^a1, R^b3), (A3, B5, X2, R^a1, R^b4), (A3, B5, X2, R^a1, R^b5), (A3, B5, X2, R^a1, R^b6), (A3, B5, X2, R^a1, R^b7), (A3, B5, X2, R^a1, R^b8), (A3, B5, X2, R^a1, R^b9), (A3, B5, X2, R^a2, R^b1), (A3, B5, X2, R^a2, R^b2), (A3, B5, X2, R^a2, R^b3), (A3, B5, X2, R^a2, R^b4), (A3, B5, X2, R^a2, R^b5), (A3, B5, X2, R^a2, R^b6), (A3, B5, X2, R^a2, R^b7), (A3, B5, X2, R^a2, R^b8), (A3, B5, X2, R^a2, R^b9), (A3, B5, X2, R^a3, R^b1), (A3, B5, X2, R^a3, R^b2), (A3, B5, X2, R^a3, R^b3), (A3, B5, X2, R^a3, R^b4), (A3, B5, X2, R^a3, R^b5), (A3, B5, X2, R^a3, R^b6), (A3, B5, X2, R^a3, R^b7), (A3, B5, X2, R^a3, R^b8), (A3, B5, X2, R^a3, R^b9), (A4, B1, X1, R^a1, R^b1), (A4, B1, X1, R^a1, R^b2), (A4, B1, X1, R^a1, R^b3), (A4, B1, X1, R^a1, R^b4), (A4, B1, X1, R^a1, R^b5), (A4, B1, X1, R^a1, R^b6), (A4, B1, X1, R^a1, R^b7), (A4, B1, X1, R^a1, R^b8), (A4, B1, X1, R^a1, R^b9), (A4, B1, X1, R^a2, R^b1), (A4, B1, X1, R^a2, R^b2), (A4, B1, X1, R^a2, R^b3), (A4, B1, X1, R^a2, R^b4), (A4, B1, X1, R^a2, R^b5), (A4, B1, X1, R^a2, R^b6), (A4, B1, X1, R^a2, R^b7), (A4, B1, X1, R^a2, R^b8), (A4, B1, X1, R^a2, R^b9), (A4, B1, X1, R^a3, R^b1), (A4, B1, X1, R^a3, R^b2), (A4, B1, X1, R^a3, R^b3), (A4, B1, X1, R^a3, R^b4), (A4, B1, X1, R^a3, R^b5), (A4, B1, X1, R^a3, R^b6), (A4, B1, X1, R^a3, R^b7), (A4, B1, X1, R^a3, R^b8), (A4, B1, X1, R^a3, R^b9), (A4, B1, X2, R^a1, R^b1), (A4, B1, X2, R^a1, R^b2), (A4, B1, X2, R^a1, R^b3), (A4, B1, X2, R^a1, R^b4), (A4, B1, X2, R^a1, R^b5), (A4, B1, X2, R^a1, R^b6), (A4, B1, X2, R^a1, R^b7), (A4, B1, X2, R^a1, R^b8), (A4, B1, X2, R^a1, R^b9), (A4, B1, X2, R^a2, R^b1), (A4, B1, X2, R^a2, R^b2), (A4, B1, X2, R^a2, R^b3), (

A4, B1, X2, R^a2, R^b4), (A4, B1, X2, R^a2, R^b5), (A4, B1, X2, R^a2, R^b6), (A4, B1, X2, R^a2, R^b7), (A4, B1, X2, R^a2, R^b8), (A4, B1, X2, R^a2, R^b9), (A4, B1, X2, R^a3, R^b1), (A4, B1, X2, R^a3, R^b2), (A4, B1, X2, R^a3, R^b3), (A4, B1, X2, R^a3, R^b4), (A4, B1, X2, R^a3, R^b5), (A4, B1, X2, R^a3, R^b6), (A4, B1, X2, R^a3, R^b7), (A4, B1, X2, R^a3, R^b8), (A4, B1, X2, R^a3, R^b9), (A4, B2, X1, R^a1, R^b1), (A4, B2, X1, R^a1, R^b2), (A4, B2, X1, R^a1, R^b3), (A4, B2, X1, R^a1, R^b4), (A4, B2, X1, R^a1, R^b5), (A4, B2, X1, R^a1, R^b6), (A4, B2, X1, R^a1, R^b7), (A4, B2, X1, R^a1, R^b8), (A4, B2, X1, R^a1, R^b9), (A4, B2, X1, R^a2, R^b1), (A4, B2, X1, R^a2, R^b2), (A4, B2, X1, R^a2, R^b3), (A4, B2, X1, R^a2, R^b4), (A4, B2, X1, R^a2, R^b5), (A4, B2, X1, R^a2, R^b6), (A4, B2, X1, R^a2, R^b7), (A4, B2, X1, R^a2, R^b8), (A4, B2, X1, R^a2, R^b9), (A4, B2, X1, R^a3, R^b1), (A4, B2, X1, R^a3, R^b2), (A4, B2, X1, R^a3, R^b3), (A4, B2, X1, R^a3, R^b4), (A4, B2, X1, R^a3, R^b5), (A4, B2, X1, R^a3, R^b6), (A4, B2, X1, R^a3, R^b7), (A4, B2, X1, R^a3, R^b8), (A4, B2, X1, R^a3, R^b9), (A4, B2, X2, R^a1, R^b1), (A4, B2, X2, R^a1, R^b2), (A4, B2, X2, R^a1, R^b3), (A4, B2, X2, R^a1, R^b4), (A4, B2, X2, R^a1, R^b5), (A4, B2, X2, R^a1, R^b6), (A4, B2, X2, R^a1, R^b7), (A4, B2, X2, R^a1, R^b8), (A4, B2, X2, R^a1, R^b9), (A4, B2, X2, R^a2, R^b1), (A4, B2, X2, R^a2, R^b2), (A4, B2, X2, R^a2, R^b3), (A4, B2, X2, R^a2, R^b4), (A4, B2, X2, R^a2, R^b5), (A4, B2, X2, R^a2, R^b6), (A4, B2, X2, R^a2, R^b7), (A4, B2, X2, R^a2, R^b8), (A4, B2, X2, R^a2, R^b9), (A4, B2, X2, R^a3, R^b1), (A4, B2, X2, R^a3, R^b2), (A4, B2, X2, R^a3, R^b3), (A4, B2, X2, R^a3, R^b4), (A4, B2, X2, R^a3, R^b5), (A4, B2, X2, R^a3, R^b6), (A4, B2, X2, R^a3, R^b7), (A4, B2, X2, R^a3, R^b8), (A4, B2, X2, R^a3, R^b9), (A4, B3, X1, R^a1, R^b1), (A4, B3, X1, R^a1, R^b2), (A4, B3, X1, R^a1, R^b3), (A4, B3, X1, R^a1, R^b4), (A4, B3, X1, R^a1, R^b5), (A4, B3, X1, R^a1, R^b6), (A4, B3, X1, R^a1, R^b7), (A4, B3, X1, R^a1, R^b8), (A4, B3, X1, R^a1, R^b9), (A4, B3, X1, R^a2, R^b1), (A4, B3, X1, R^a2, R^b2), (A4, B3, X1, R^a2, R^b3), (A4, B3, X1, R^a2, R^b4), (A4, B3, X1, R^a2, R^b5), (A4, B3, X1, R^a2, R^b6), (A4, B3, X1, R^a2, R^b7), (A4, B3, X1, R^a2, R^b8), (A4, B3, X1, R^a2, R^b9), (A4, B3, X1, R^a3, R^b1), (A4, B3, X1, R^a3, R^b2), (A4, B3, X1, R^a3, R^b3), (A4, B3, X1, R^a3, R^b4), (A4, B3, X1, R^a3, R^b5), (A4, B3, X1, R^a3, R^b6), (A4, B3, X1, R^a3, R^b7), (A4, B3, X1, R^a3, R^b8), (A4, B3, X1, R^a3, R^b9), (A4, B3, X2, R^a1, R^b1), (A4, B3, X2, R^a1, R^b2), (A4, B3, X2, R^a1, R^b3), (A4, B3, X2, R^a1, R^b4), (A4, B3, X2, R^a1, R^b5), (A4, B3, X2, R^a1, R^b6), (A4, B3, X2, R^a1, R^b7), (A4, B3, X2, R^a1, R^b8), (A4, B3, X2, R^a1, R^b9), (A4, B3, X2, R^a2, R^b1), (A4, B3, X2, R^a2, R^b2), (A

4, B3, X2, R^a2, R^b3), (A4, B3, X2, R^a2, R^b4), (A4, B3, X2, R^a2, R^b5), (A4, B3, X2, R^a2, R^b6), (A4, B3, X2, R^a2, R^b7), (A4, B3, X2, R^a2, R^b8), (A4, B3, X2, R^a2, R^b9), (A4, B3, X2, R^a3, R^b1), (A4, B3, X2, R^a3, R^b2), (A4, B3, X2, R^a3, R^b3), (A4, B3, X2, R^a3, R^b4), (A4, B3, X2, R^a3, R^b5), (A4, B3, X2, R^a3, R^b6), (A4, B3, X2, R^a3, R^b7), (A4, B3, X2, R^a3, R^b8), (A4, B3, X2, R^a3, R^b9), (A4, B4, X1, R^a1, R^b1), (A4, B4, X1, R^a1, R^b2), (A4, B4, X1, R^a1, R^b3), (A4, B4, X1, R^a1, R^b4), (A4, B4, X1, R^a1, R^b5), (A4, B4, X1, R^a1, R^b6), (A4, B4, X1, R^a1, R^b7), (A4, B4, X1, R^a1, R^b8), (A4, B4, X1, R^a1, R^b9), (A4, B4, X1, R^a2, R^b1), (A4, B4, X1, R^a2, R^b2), (A4, B4, X1, R^a2, R^b3), (A4, B4, X1, R^a2, R^b4), (A4, B4, X1, R^a2, R^b5), (A4, B4, X1, R^a2, R^b6), (A4, B4, X1, R^a2, R^b7), (A4, B4, X1, R^a2, R^b8), (A4, B4, X1, R^a2, R^b9), (A4, B4, X1, R^a3, R^b1), (A4, B4, X1, R^a3, R^b2), (A4, B4, X1, R^a3, R^b3), (A4, B4, X1, R^a3, R^b4), (A4, B4, X1, R^a3, R^b5), (A4, B4, X1, R^a3, R^b6), (A4, B4, X1, R^a3, R^b7), (A4, B4, X1, R^a3, R^b8), (A4, B4, X1, R^a3, R^b9), (A4, B4,

X2, R^a1, R^b1), (A4, B4, X2, R^a1, R^b2), (A4, B4, X2, R^a1, R^b3), (A4, B4, X2, R^a1, R^b4), (A4, B4, X2, R^a1, R^b5), (A4, B4, X2, R^a1, R^b6), (A4, B4, X2, R^a1, R^b7), (A4, B4, X2, R^a1, R^b8), (A4, B4, X2, R^a1, R^b9), (A4, B4, X2, R^a2, R^b1), (A4, B4, X2, R^a2, R^b2), (A4, B4, X2, R^a2, R^b3), (A4, B4, X2, R^a2, R^b4), (A4, B4, X2, R^a2, R^b5), (A4, B4, X2, R^a2, R^b6), (A4, B4, X2, R^a2, R^b7), (A4, B4, X2, R^a2, R^b8), (A4, B4, X2, R^a2, R^b9), (A4, B4, X2, R^a3, R^b1), (A4, B4, X2, R^a3, R^b2), (A4, B4, X2, R^a3, R^b3), (A4, B4, X2, R^a3, R^b4), (A4, B4, X2, R^a3, R^b5), (A4, B4, X2, R^a3, R^b6), (A4, B4, X2, R^a3, R^b7), (A4, B4, X2, R^a3, R^b8), (A4, B4, X2, R^a3, R^b9), (A4, B5, X1, R^a1, R^b1), (A4, B5, X1, R^a1, R^b2), (A4, B5, X1, R^a1, R^b3), (A4, B5, X1, R^a1, R^b4), (A4, B5, X1, R^a1, R^b5), (A4, B5, X1, R^a1, R^b6), (A4, B5, X1, R^a1, R^b7), (A4, B5, X1, R^a1, R^b8), (A4, B5, X1, R^a1, R^b9), (A4, B5, X1, R^a2, R^b1), (A4, B5, X1, R^a2, R^b2), (A4, B5, X1, R^a2, R^b3), (A4, B5, X1, R^a2, R^b4), (A4, B5, X1, R^a2, R^b5), (A4, B5, X1, R^a2, R^b6), (A4, B5, X1, R^a2, R^b7), (A4, B5, X1, R^a2, R^b8), (A4, B5, X1, R^a2, R^b9), (A4, B5, X1, R^a3, R^b1), (A4, B5, X1, R^a3, R^b2), (A4, B5, X1, R^a3, R^b3), (A4, B5, X1, R^a3, R^b4), (A4, B5, X1, R^a3, R^b5), (A4, B5, X1, R^a3, R^b6), (A4, B5, X1, R^a3, R^b7), (A4, B5, X1, R^a3, R^b8), (A4, B5, X1, R^a3, R^b9), (A4, B5, X2, R^a1, R^b1), (A4, B5, X2, R^a1, R^b2), (A4, B5, X2, R^a1, R^b3), (A4, B5, X2, R^a1, R^b4), (A4, B5, X2, R^a1, R^b5), (A4, B5, X2, R^a1, R^b6), (A4, B5, X2, R^a1, R^b7), (A4, B5, X2,

R^a1, R^b8), (A4, B5, X2, R^a1, R^b9), (A4, B5, X2, R^a2, R^b1), (A4, B5, X2, R^a2, R^b2), (A4, B5, X2, R^a2, R^b3), (A4, B5, X2, R^a2, R^b4), (A4, B5, X2, R^a2, R^b5), (A4, B5, X2, R^a2, R^b6), (A4, B5, X2, R^a2, R^b7), (A4, B5, X2, R^a2, R^b8), (A4, B5, X2, R^a2, R^b9), (A4, B5, X2, R^a3, R^b1), (A4, B5, X2, R^a3, R^b2), (A4, B5, X2, R^a3, R^b3), (A4, B5, X2, R^a3, R^b4), (A4, B5, X2, R^a3, R^b5), (A4, B5, X2, R^a3, R^b6), (A4, B5, X2, R^a3, R^b7), (A4, B5, X2, R^a3, R^b8), (A4, B5, X2, R^a3, R^b9), (A5, B1, X1, R^a1, R^b1), (A5, B1, X1, R^a1, R^b2), (A5, B1, X1, R^a1, R^b3), (A5, B1, X1, R^a1, R^b4), (A5, B1, X1, R^a1, R^b5), (A5, B1, X1, R^a1, R^b6), (A5, B1, X1, R^a1, R^b7), (A5, B1, X1, R^a1, R^b8), (A5, B1, X1, R^a1, R^b9), (A5, B1, X1, R^a2, R^b1), (A5, B1, X1, R^a2, R^b2), (A5, B1, X1, R^a2, R^b3), (A5, B1, X1, R^a2, R^b4), (A5, B1, X1, R^a2, R^b5), (A5, B1, X1, R^a2, R^b6), (A5, B1, X1, R^a2, R^b7), (A5, B1, X1, R^a2, R^b8), (A5, B1, X1, R^a2, R^b9), (A5, B1, X1, R^a3, R^b1), (A5, B1, X1, R^a3, R^b2), (A5, B1, X1, R^a3, R^b3), (A5, B1, X1, R^a3, R^b4), (A5, B1, X1, R^a3, R^b5), (A5, B1, X1, R^a3, R^b6), (A5, B1, X1, R^a3, R^b7), (A5, B1, X1, R^a3, R^b8), (A5, B1, X1, R^a3, R^b9), (A5, B1, X2, R^a1, R^b1), (A5, B1, X2, R^a1, R^b2), (A5, B1, X2, R^a1, R^b3), (A5, B1, X2, R^a1, R^b4), (A5, B1, X2, R^a1, R^b5), (A5, B1, X2, R^a1, R^b6), (A5, B1, X2, R^a1, R^b7), (A5, B1, X2, R^a1, R^b8), (A5, B1, X2, R^a1, R^b9), (A5, B1, X2, R^a2, R^b1), (A5, B1, X2, R^a2, R^b2), (A5, B1, X2, R^a2, R^b3), (A5, B1, X2, R^a2, R^b4), (A5, B1, X2, R^a2, R^b5), (A5, B1, X2, R^a2, R^b6), (A5, B1, X2, R^a2, R^b7), (A5, B1, X2, R^a2, R^b8), (A5, B1, X2, R^a2, R^b9), (A5, B1, X2, R^a3, R^b1), (A5, B1, X2, R^a3, R^b2), (A5, B1, X2, R^a3, R^b3), (A5, B1, X2, R^a3, R^b4), (A5, B1, X2, R^a3, R^b5), (A5, B1, X2, R^a3, R^b6), (A5, B1, X2, R^a3, R^b7), (A5, B1, X2, R^a3, R^b8), (A5, B1, X2, R^a3, R^b9), (A5, B2, X1, R^a1, R^b1), (A5, B2, X1, R^a1, R^b2), (A5, B2, X1, R^a1, R^b3), (A5, B2, X1, R^a1, R^b4), (A5, B2, X1, R^a1, R^b5), (A5, B2, X1, R^a1, R^b6), (A5, B2, X1, R^a1, R^b7), (A5, B2, X1, R^a1, R^b8), (A5, B2, X1, R^a1, R^b9), (A5, B2, X1, R^a2, R^b1), (A5, B2, X1, R^a2, R^b2), (A5, B2, X1, R^a2, R^b3), (A5, B2, X1, R^a2, R^b4), (A5, B2, X1, R^a2, R^b5), (A5, B2, X1, R^a2, R^b6), (A5, B2, X1, R^a2, R^b7), (A5, B2, X1, R^a2, R^b8), (A5, B2, X1, R^a2, R^b9), (A5, B2, X1, R^a3, R^b1), (A5, B2, X1, R^a3, R^b2), (A5, B2, X1, R^a3, R^b3), (A5, B2, X1, R^a3, R^b4), (A5, B2, X1, R^a3, R^b5), (A5, B2, X1, R^a3, R^b6), (A5, B2, X1, R^a3, R^b7), (A5, B2, X1, R^a3, R^b8), (A5, B2, X1, R^a3, R^b9), (A5, B2, X2, R^a1, R^b1), (A5, B2, X2, R^a1, R^b2), (A5, B2, X2, R^a1, R^b3), (A5, B2, X2, R^a1, R^b4), (A5, B2, X2, R^a1, R^b5), (A5, B2, X2, R^a1, R^b6), (A5, B2, X2, R^a

1, R^b7), (A5, B2, X2, R^a1, R^b8), (A5, B2, X2, R^a1, R^b9), (A5, B2, X2, R^a2, R^b1), (A5, B2, X2, R^a2, R^b2), (A5, B2, X2, R^a2, R^b3), (A5, B2, X2, R^a2, R^b4), (A5, B2, X2, R^a2, R^b5), (A5, B2, X2, R^a2, R^b6), (A5, B2, X2, R^a2, R^b7), (A5, B2, X2, R^a2, R^b8), (A5, B2, X2, R^a2, R^b9), (A5, B2, X2, R^a3, R^b1), (A5, B2, X2, R^a3, R^b2), (A5, B2, X2, R^a3, R^b3), (A5, B2, X2, R^a3, R^b4), (A5, B2, X2, R^a3, R^b5), (A5, B2, X2, R^a3, R^b6), (A5, B2, X2, R^a3, R^b7), (A5, B2, X2, R^a3, R^b8), (A5, B2, X2, R^a3, R^b9), (A5, B3, X1, R^a1, R^b1), (A5, B3, X1, R^a1, R^b2), (A5, B3, X1, R^a1, R^b3), (A5, B3, X1, R^a1, R^b4), (A5, B3, X1, R^a1, R^b5), (A5, B3, X1, R^a1, R^b6), (A5, B3, X1, R^a1, R^b7), (A5, B3, X1, R^a1, R^b8), (A5, B3, X1, R^a1, R^b9), (A5, B3, X1, R^a2, R^b1), (A5, B3, X1, R^a2, R^b2), (A5, B3, X1, R^a2, R^b3), (A5, B3, X1, R^a2, R^b4), (A5, B3, X1, R^a2, R^b5), (A5, B3, X1, R^a2, R^b6), (A5, B3, X1, R^a2, R^b7), (A5, B3, X1, R^a2, R^b8), (A5, B3, X1, R^a2, R^b9), (A5, B3, X1, R^a3, R^b1), (A5, B3, X1, R^a3, R^b2), (A5, B3, X1, R^a3, R^b3), (A5, B3, X1, R^a3, R^b4), (A5, B3, X1, R^a3, R^b5), (A5, B3, X1, R^a3, R^b6), (A5, B3, X1, R^a3, R^b7), (A5, B3, X1, R^a3, R^b8), (A5, B3, X1, R^a3, R^b9), (A5, B3, X2, R^a1, R^b1), (A5, B3, X2, R^a1, R^b2), (A5, B3, X2, R^a1, R^b3), (A5, B3, X2, R^a1, R^b4), (A5, B3, X2, R^a1, R^b5), (A5, B3, X2, R^a1, R^b6), (A5, B3, X2, R^a1, R^b7), (A5, B3, X2, R^a1, R^b8), (A5, B3, X2, R^a1, R^b9), (A5, B3, X2, R^a2, R^b1), (A5, B3, X2, R^a2, R^b2), (A5, B3, X2, R^a2, R^b3), (A5, B3, X2, R^a2, R^b4), (A5, B3, X2, R^a2, R^b5), (A5, B3, X2, R^a2, R^b6), (A5, B3, X2, R^a2, R^b7), (A5, B3, X2, R^a2, R^b8), (A5, B3, X2, R^a2, R^b9), (A5, B3, X2, R^a3, R^b1), (A5, B3, X2, R^a3, R^b2), (A5, B3, X2, R^a3, R^b3), (A5, B3, X2, R^a3, R^b4), (A5, B3, X2, R^a3, R^b5), (A5, B3, X2, R^a3, R^b6), (A5, B3, X2, R^a3, R^b7), (A5, B3, X2, R^a3, R^b8), (A5, B3, X2, R^a3, R^b9), (A5, B4, X1, R^a1, R^b1), (A5, B4, X1, R^a1, R^b2), (A5, B4, X1, R^a1, R^b3), (A5, B4, X1, R^a1, R^b4), (A5, B4, X1, R^a1, R^b5), (A5, B4, X1, R^a1, R^b6), (A5, B4, X1, R^a1, R^b7

), (A5, B4, X1, R^a1, R^b8), (A5, B4, X1, R^a1, R^b9), (A5, B4, X1, R^a2, R^b1), (A5, B4, X1, R^a2, R^b2), (A5, B4, X1, R^a2, R^b3), (A5, B4, X1, R^a2, R^b4), (A5, B4, X1, R^a2, R^b5), (A5, B4, X1, R^a2, R^b6), (A5, B4, X1, R^a2, R^b7), (A5, B4, X1, R^a2, R^b8), (A5, B4, X1, R^a2, R^b9), (A5, B4, X1, R^a3, R^b1), (A5, B4, X1, R^a3, R^b2), (A5, B4, X1, R^a3, R^b3), (A5, B4, X1, R^a3, R^b4), (A5, B4, X1, R^a3, R^b5), (A5, B4, X1, R^a3, R^b6), (A5, B4, X1, R^a3, R^b7), (A5, B4, X1, R^a3, R^b8), (A5, B4, X1, R^a3, R^b9), (A5, B4, X2, R^a1, R^b1), (A5, B4, X2, R^a1, R^b2), (A5, B4, X2, R^a1, R^b

3), (A5, B4, X2, R^a1, R^b4), (A5, B4, X2, R^a1, R^b5), (A5, B4, X2, R^a1, R^b6), (A5, B4, X2, R^a1, R^b7), (A5, B4, X2, R^a1, R^b8), (A5, B4, X2, R^a1, R^b9), (A5, B4, X2, R^a2, R^b1), (A5, B4, X2, R^a2, R^b2), (A5, B4, X2, R^a2, R^b3), (A5, B4, X2, R^a2, R^b4), (A5, B4, X2, R^a2, R^b5), (A5, B4, X2, R^a2, R^b6), (A5, B4, X2, R^a2, R^b7), (A5, B4, X2, R^a2, R^b8), (A5, B4, X2, R^a2, R^b9), (A5, B4, X2, R^a3, R^b1), (A5, B4, X2, R^a3, R^b2), (A5, B4, X2, R^a3, R^b3), (A5, B4, X2, R^a3, R^b4), (A5, B4, X2, R^a3, R^b5), (A5, B4, X2, R^a3, R^b6), (A5, B4, X2, R^a3, R^b7), (A5, B4, X2, R^a3, R^b8), (A5, B4, X2, R^a3, R^b9), (A5, B5, X1, R^a1, R^b1), (A5, B5, X1, R^a1, R^b2), (A5, B5, X1, R^a1, R^b3), (A5, B5, X1, R^a1, R^b4), (A5, B5, X1, R^a1, R^b5), (A5, B5, X1, R^a1, R^b6), (A5, B5, X1, R^a1, R^b7), (A5, B5, X1, R^a1, R^b8), (A5, B5, X1, R^a1, R^b9), (A5, B5, X1, R^a2, R^b1), (A5, B5, X1, R^a2, R^b2), (A5, B5, X1, R^a2, R^b3), (A5, B5, X1, R^a2, R^b4), (A5, B5, X1, R^a2, R^b5), (A5, B5, X1, R^a2, R^b6), (A5, B5, X1, R^a2, R^b7), (A5, B5, X1, R^a2, R^b8), (A5, B5, X1, R^a2, R^b9), (A5, B5, X1, R^a3, R^b1), (A5, B5, X1, R^a3, R^b2), (A5, B5, X1, R^a3, R^b3), (A5, B5, X1, R^a3, R^b4), (A5, B5, X1, R^a3, R^b5), (A5, B5, X1, R^a3, R^b6), (A5, B5, X1, R^a3, R^b7), (A5, B5, X1, R^a3, R^b8), (A5, B5, X1, R^a3, R^b9), (A5, B5, X2, R^a1, R^b1), (A5, B5, X2, R^a1, R^b2), (A5, B5, X2, R^a1, R^b3), (A5, B5, X2, R^a1, R^b4), (A5, B5, X2, R^a1, R^b5), (A5, B5, X2, R^a1, R^b6), (A5, B5, X2, R^a1, R^b7), (A5, B5, X2, R^a1, R^b8), (A5, B5, X2, R^a1, R^b9), (A5, B5, X2, R^a2, R^b1), (A5, B5, X2, R^a2, R^b2), (A5, B5, X2, R^a2, R^b3), (A5, B5, X2, R^a2, R^b4), (A5, B5, X2, R^a2, R^b5), (A5, B5, X2, R^a2, R^b6), (A5, B5, X2, R^a2, R^b7), (A5, B5, X2, R^a2, R^b8), (A5, B5, X2, R^a2, R^b9), (A5, B5, X2, R^a3, R^b1), (A5, B5, X2, R^a3, R^b2), (A5, B5, X2, R^a3, R^b3), (A5, B5, X2, R^a3, R^b4), (A5, B5, X2, R^a3, R^b5), (A5, B5, X2, R^a3, R^b6), (A5, B5, X2, R^a3, R^b7), (A5, B5, X2, R^a3, R^b8), (A5, B5, X2, R^a3, R^b9), (A6, B1, X1, R^a1, R^b1), (A6, B1, X1, R^a1, R^b2), (A6, B1, X1, R^a1, R^b3), (A6, B1, X1, R^a1, R^b4), (A6, B1, X1, R^a1, R^b5), (A6, B1, X1, R^a1, R^b6), (A6, B1, X1, R^a1, R^b7), (A6, B1, X1, R^a1, R^b8), (A6, B1, X1, R^a1, R^b9), (A6, B1, X1, R^a2, R^b1), (A6, B1, X1, R^a2, R^b2), (A6, B1, X1, R^a2, R^b3), (A6, B1, X1, R^a2, R^b4), (A6, B1, X1, R^a2, R^b5), (A6, B1, X1, R^a2, R^b6), (A6, B1, X1, R^a2, R^b7), (A6, B1, X1, R^a2, R^b8), (A6, B1, X1, R^a2, R^b9), (A6, B1, X1, R^a3, R^b1), (A6, B1, X1, R^a3, R^b2), (A6, B1, X1, R^a3, R^b3), (A6, B1, X1, R^a3, R^b4), (A6, B1, X1, R^a3, R^b5), (A6, B1, X1, R^a3, R^b6), (A6, B1, X1, R^a3, R^b7), (A6, B1, X1, R^a3, R^b8), (A6, B1, X1, R^a3, R^b9), (A6, B1, X2, R^a1, R^b1), (A6, B1, X2, R^a1, R^b2

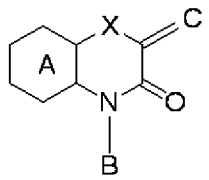
), (A6, B1, X2, R^a1, R^b3), (A6, B1, X2, R^a1, R^b4), (A6, B1, X2, R^a1, R^b5), (A6, B1, X2, R^a1, R^b6), (A6, B1, X2, R^a1, R^b7), (A6, B1, X2, R^a1, R^b8), (A6, B1, X2, R^a1, R^b9), (A6, B1, X2, R^a2, R^b1), (A6, B1, X2, R^a2, R^b2), (A6, B1, X2, R^a2, R^b3), (A6, B1, X2, R^a2, R^b4), (A6, B1, X2, R^a2, R^b5), (A6, B1, X2, R^a2, R^b6), (A6, B1, X2, R^a2, R^b7), (A6, B1, X2, R^a2, R^b8), (A6, B1, X2, R^a2, R^b9), (A6, B1, X2, R^a3, R^b1), (A6, B1, X2, R^a3, R^b2), (A6, B1, X2, R^a3, R^b3), (A6, B1, X2, R^a3, R^b4), (A6, B1, X2, R^a3, R^b5), (A6, B1, X2, R^a3, R^b6), (A6, B1, X2, R^a3, R^b7), (A6, B1, X2, R^a3, R^b8), (A6, B1, X2, R^a3, R^b9), (A6, B2, X1, R^a1, R^b1), (A6, B2, X1, R^a1, R^b2), (A6, B2, X1, R^a1, R^b3), (A6, B2, X1, R^a1, R^b4), (A6, B2, X1, R^a1, R^b5), (A6, B2, X1, R^a1, R^b6), (A6, B2, X1, R^a1, R^b7), (A6, B2, X1, R^a1, R^b8), (A6, B2, X1, R^a1, R^b9), (A6, B2, X1, R^a2, R^b1), (A6, B2, X1, R^a2, R^b2), (A6, B2, X1, R^a2, R^b3), (A6, B2, X1, R^a2, R^b4), (A6, B2, X1, R^a2, R^b5), (A6, B2, X1, R^a2, R^b6), (A6, B2, X1, R^a2, R^b7), (A6, B2, X1, R^a2, R^b8), (A6, B2, X1, R^a2, R^b9), (A6, B2, X1, R^a3, R^b1), (A6, B2, X1, R^a3, R^b2), (A6, B2, X1, R^a3, R^b3), (A6, B2, X1, R^a3, R^b4), (A6, B2, X1, R^a3, R^b5), (A6, B2, X1, R^a3, R^b6), (A6, B2, X1, R^a3, R^b7), (A6, B2, X1, R^a3, R^b8), (A6, B2, X1, R^a3, R^b9), (A6, B2, X2, R^a1, R^b1), (A6, B2, X2, R^a1, R^b2), (A6, B2, X2, R^a1, R^b3), (A6, B2, X2, R^a1, R^b4), (A6, B2, X2, R^a1, R^b5), (A6, B2, X2, R^a1, R^b6), (A6, B2, X2, R^a1, R^b7), (A6, B2, X2, R^a1, R^b8), (A6, B2, X2, R^a1, R^b9), (A6, B2, X2, R^a2, R^b1), (A6, B2, X2, R^a2, R^b2), (A6, B2, X2, R^a2, R^b3), (A6, B2, X2, R^a2, R^b4), (A6, B2, X2, R^a2, R^b5), (A6, B2, X2, R^a2, R^b6), (A6, B2, X2, R^a2, R^b7), (A6, B2, X2, R^a2, R^b8), (A6, B2, X2, R^a2, R^b9), (A6, B2, X2, R^a3, R^b1), (A6, B2, X2, R^a3, R^b2), (A6, B2, X2, R^a3, R^b3), (A6, B2, X2, R^a3, R^b4), (A6, B2, X2, R^a3, R^b5), (A6, B2, X2, R^a3, R^b6), (A6, B2, X2, R^a3, R^b7), (A6, B2, X2, R^a3, R^b8), (A6, B2, X2, R^a3, R^b9), (A6, B3, X1, R^a1, R^b1), (A6, B3, X1, R^a1, R^b2), (A6, B3, X1, R^a1, R^b3), (A6, B3, X1, R^a1, R^b4), (A6, B3, X1, R^a1, R^b5), (A6, B3, X1, R^a1, R^b6), (A6, B3, X1, R^a1, R^b7), (A6, B3, X1, R^a1, R^b8), (A6, B3, X1, R^a1, R^b9), (A6, B3, X1, R^a2, R^b1), (A6, B3, X1, R^a2, R^b2), (A6, B3, X1, R^a2, R^b3), (A6, B3, X1, R^a2, R^b4), (A6, B3, X1, R^a2, R^b5), (A6, B3, X1, R^a2, R^b6), (A6, B3, X1, R^a2, R^b7), (A6, B3, X1, R^a2, R^b8), (A6, B3, X1, R^a2, R^b9), (A6, B3, X1, R^a3, R^b1), (A6, B3, X1, R^a3, R^b2), (A6, B3, X1, R^a3, R^b3), (A6, B3, X1, R^a3, R^b4), (A6, B3, X1, R^a3, R^b5), (A6, B3, X1, R^a3, R^b6), (A6, B3, X1, R^a3, R^b7), (A6, B3, X1, R^a3, R^b8), (A6, B3, X1, R^a3, R^b9), (A6, B3, X2, R^a1, R^b1)

, (A6, B3, X2, R^a1, R^b2), (A6, B3, X2, R^a1, R^b3), (A6, B3, X2, R^a1, R^b4), (A6, B3, X2, R^a1, R^b5), (A6, B3, X2, R^a1, R^b6), (A6, B3, X2, R^a1, R^b7), (A6, B3, X2, R^a1, R^b8), (A6, B3, X2, R^a1, R^b9), (A6, B3, X2, R^a2, R^b1), (A6, B3, X2, R^a2, R^b2), (A6, B3, X2, R^a2, R^b3), (A6, B3, X2, R^a2, R^b4), (A6, B3, X2, R^a2, R^b5), (A6, B3, X2, R^a2, R^b6), (A6, B3, X2, R^a2, R^b7), (A6, B3, X2, R^a2, R^b8), (A6, B3, X2, R^a2, R^b9), (A6, B3, X2, R^a3, R^b1), (A6, B3, X2, R^a3, R^b2), (A6, B3, X2, R^a3, R^b3), (A6, B3, X2, R^a3, R^b4), (A6, B3, X2, R^a3, R^b5), (A6, B3, X2, R^a3, R^b6), (A6, B3, X2, R^a3, R^b7), (A6, B3, X2, R^a3, R^b8), (A6, B3, X2, R^a3, R^b9), (A6, B4, X1, R^a1, R^b1), (A6, B4, X1, R^a1, R^b2), (A6, B4, X1, R^a1, R^b3), (A6, B4, X1, R^a1, R^b4), (A6, B4, X1, R^a1, R^b5), (A6, B4, X1, R^a1, R^b6), (A6, B4, X1, R^a1, R^b7), (A6, B4, X1, R^a1, R^b8), (A6, B4, X1, R^a1, R^b9), (A6, B4, X1, R^a2, R^b1), (A6, B4, X1, R^a2, R^b2), (A6, B4, X1, R^a2, R^b3), (A6, B4, X1, R^a2, R^b4), (A6, B4, X1, R^a2, R^b5), (A6, B4, X1, R^a2, R^b6), (A6, B4, X1, R^a2, R^b7), (A6, B4, X1, R^a2, R^b8), (A6, B4, X1, R^a2, R^b9), (A6, B4, X1, R^a3, R^b1), (A6, B4, X1, R^a3, R^b2), (A6, B4, X1, R^a3, R^b3), (A6, B4, X1, R^a3, R^b4), (A6, B4, X1, R^a3, R^b5), (A6, B4, X1, R^a3, R^b6), (A6, B4, X1, R^a3, R^b7), (A6, B4, X1, R^a3, R^b8), (A6, B4, X1, R^a3, R^b9), (A6, B4, X2, R^a1, R^b1), (A6, B4, X2, R^a1, R^b2), (A6, B4, X2, R^a1, R^b3), (A6, B4, X2, R^a1, R^b4), (A6, B4, X2, R^a1, R^b5), (A6, B4, X2, R^a1, R^b6), (A6, B4, X2, R^a1, R^b7), (A6, B4, X2, R^a1, R^b8), (A6, B4, X2, R^a1, R^b9), (A6, B4, X2, R^a2, R^b1), (A6, B4, X2, R^a2, R^b2), (A6, B4, X2, R^a2, R^b3), (A6, B4, X2, R^a2, R^b4), (A6, B4, X2, R^a2, R^b5), (A6, B4, X2, R^a2, R^b6), (A6, B4, X2, R^a2, R^b7), (A6, B4, X2, R^a2, R^b8), (A6, B4, X2, R^a2, R^b9), (A6, B4, X2, R^a3, R^b1), (A6, B4, X2, R^a3, R^b2), (A6, B4, X2, R^a3, R^b3), (A6, B4, X2, R^a3, R^b4), (A6, B4, X2, R^a3, R^b5), (A6, B4, X2, R^a3, R^b6), (A6, B4, X2, R^a3, R^b7), (A6, B4, X2, R^a3, R^b8), (A6, B4, X2, R^a3, R^b9), (A6, B5, X1, R^a1, R^b1), (A6, B5, X1, R^a1, R^b2), (A6, B5, X1, R^a1, R^b3), (A6, B5, X1, R^a1, R^b4), (A6, B5, X1, R^a1, R^b5), (A6, B5, X1, R^a1, R^b6), (A6, B5, X1, R^a1, R^b7), (A6, B5, X1, R^a1, R^b8), (A6, B5, X1, R^a1, R^b9), (A6, B5, X1, R^a2, R^b1), (A6, B5, X1, R^a2, R^b2), (A6, B5, X1, R^a2, R^b3), (A6, B5, X1, R^a2, R^b4), (A6, B5, X1, R^a2, R^b5), (A6, B5, X1, R^a2, R^b6), (A6, B5, X1, R^a2, R^b7), (A6, B5, X1, R^a2, R^b8), (A6, B5, X1, R^a2, R^b9), (A6, B5, X1, R^a3, R^b1), (A6, B5, X1, R^a3, R^b2), (A6, B5, X1, R^a3, R^b3), (A6, B5, X1, R^a3, R^b4), (A6, B5, X1, R^a3, R^b5), (A6, B5, X1, R^a3, R^b6), (A6, B5, X1,

R^a3, R^b7), (A6, B5, X1, R^a3, R^b8), (A6, B5, X1, R^a3, R^b9), (A6, B5, X2, R^a1, R^b1), (A6, B5, X2, R^a1, R^b2), (A6, B5, X2, R^a1, R^b3), (A6, B5, X2, R^a1, R^b4), (A6, B5, X2, R^a1, R^b5), (A6, B5, X2, R^a1, R^b6), (A6, B5, X2, R^a1, R^b7), (A6, B5, X2, R^a1, R^b8), (A6, B5, X2, R^a1, R^b9), (A6, B5, X2, R^a2, R^b1), (A6, B5, X2, R^a2, R^b2), (A6, B5, X2, R^a2, R^b3), (A6, B5, X2, R^a2, R^b4), (A6, B5, X2, R^a2, R^b5), (A6, B5, X2, R^a2, R^b6), (A6, B5, X2, R^a2, R^b7), (A6, B5, X2, R^a2, R^b8), (A6, B5, X2, R^a2, R^b9), (A6, B5, X2, R^a3, R^b1), (A6, B5, X2, R^a3, R^b2), (A6, B5, X2, R^a3, R^b3), (A6, B5, X2, R^a3, R^b4), (A6, B5, X2, R^a3, R^b5), (A6, B5, X2, R^a3, R^b6), (A6, B5, X2, R^a3, R^b7), (A6, B5, X2, R^a3, R^b8), (A6, B5, X2, R^a3, R^b9).

[0086] また、本発明化合物の一つの態様としては、以下の一般式（ＩＩＩ’’）において、以下の基を有する化合物が挙げられる。

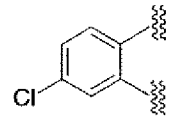
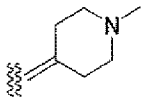
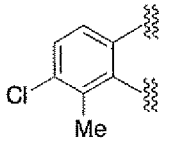
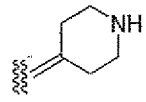
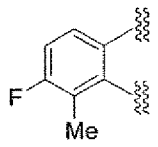
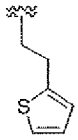
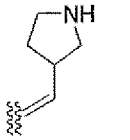
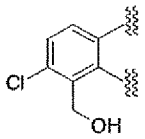
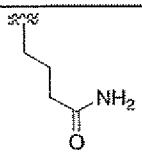
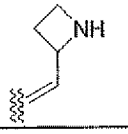
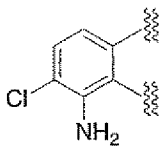
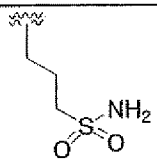
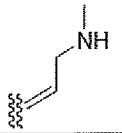
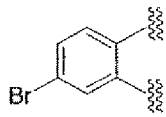
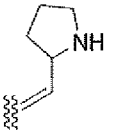
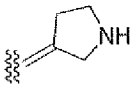
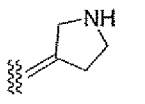
[化51]



(III'')

[0087]

[表2]

	A環		B		X		C
A1		B1	H	X1	O	C1	
A2		B2	Me	X2	S	C2	
A3		B3				C3	
A4		B4				C4	
A5		B5				C5	
A6						C6	
						C7	
						C8	

A、B、XおよびCの組み合わせが、以下の（A、B、X、C）である化合物。

(A、B、X、C)=

(A1,B1,X1,C1),(A1,B1,X1,C2),(A1,B1,X1,C3),(A1,B1,X1,C4),(A1,B1,X1,C5),(A1,B1,X1,C6),(A1,B1,X1,C7),(A1,B1,X1,C8),(A1,B1,X2,C1),(A1,B1,X2,C2),(A1,B1,X2,C3),(A1,B1,X2,C4),(A1,B1,X2,C5),(A1,B1,X2,C6),(A1,B1,X2,C

7), (A1, B1, X2, C8), (A1, B2, X1, C1), (A1, B2, X1, C2), (A1, B2, X1, C3), (A1, B2, X1, C4), (A1, B2, X1, C5), (A1, B2, X1, C6), (A1, B2, X1, C7), (A1, B2, X1, C8), (A1, B2, X2, C1), (A1, B2, X2, C2), (A1, B2, X2, C3), (A1, B2, X2, C4), (A1, B2, X2, C5), (A1, B2, X2, C6), (A1, B2, X2, C7), (A1, B2, X2, C8), (A1, B3, X1, C1), (A1, B3, X1, C2), (A1, B3, X1, C3), (A1, B3, X1, C4), (A1, B3, X1, C5), (A1, B3, X1, C6), (A1, B3, X1, C7), (A1, B3, X1, C8), (A1, B3, X2, C1), (A1, B3, X2, C2), (A1, B3, X2, C3), (A1, B3, X2, C4), (A1, B3, X2, C5), (A1, B3, X2, C6), (A1, B3, X2, C7), (A1, B3, X2, C8), (A1, B4, X1, C1), (A1, B4, X1, C2), (A1, B4, X1, C3), (A1, B4, X1, C4), (A1, B4, X1, C5), (A1, B4, X1, C6), (A1, B4, X1, C7), (A1, B4, X1, C8), (A1, B4, X2, C1), (A1, B4, X2, C2), (A1, B4, X2, C3), (A1, B4, X2, C4), (A1, B4, X2, C5), (A1, B4, X2, C6), (A1, B4, X2, C7), (A1, B4, X2, C8), (A1, B5, X1, C1), (A1, B5, X1, C2), (A1, B5, X1, C3), (A1, B5, X1, C4), (A1, B5, X1, C5), (A1, B5, X1, C6), (A1, B5, X1, C7), (A1, B5, X1, C8), (A1, B5, X2, C1), (A1, B5, X2, C2), (A1, B5, X2, C3), (A1, B5, X2, C4), (A1, B5, X2, C5), (A1, B5, X2, C6), (A1, B5, X2, C7), (A1, B5, X2, C8), (A2, B1, X1, C1), (A2, B1, X1, C2), (A2, B1, X1, C3), (A2, B1, X1, C4), (A2, B1, X1, C5), (A2, B1, X1, C6), (A2, B1, X1, C7), (A2, B1, X1, C8), (A2, B1, X2, C1), (A2, B1, X2, C2), (A2, B1, X2, C3), (A2, B1, X2, C4), (A2, B1, X2, C5), (A2, B1, X2, C6), (A2, B1, X2, C7), (A2, B1, X2, C8), (A2, B2, X1, C1), (A2, B2, X1, C2), (A2, B2, X1, C3), (A2, B2, X1, C4), (A2, B2, X1, C5), (A2, B2, X1, C6), (A2, B2, X1, C7), (A2, B2, X1, C8), (A2, B2, X2, C1), (A2, B2, X2, C2), (A2, B2, X2, C3), (A2, B2, X2, C4), (A2, B2, X2, C5), (A2, B2, X2, C6), (A2, B2, X2, C7), (A2, B2, X2, C8), (A2, B3, X1, C1), (A2, B3, X1, C2), (A2, B3, X1, C3), (A2, B3, X1, C4), (A2, B3, X1, C5), (A2, B3, X1, C6), (A2, B3, X1, C7), (A2, B3, X1, C8), (A2, B3, X2, C1), (A2, B3, X2, C2), (A2, B3, X2, C3), (A2, B3, X2, C4), (A2, B3, X2, C5), (A2, B3, X2, C6), (A2, B3, X2, C7), (A2, B3, X2, C8), (A2, B4, X1, C1), (A2, B4, X1, C2), (A2, B4, X1, C3), (A2, B4, X1, C4), (A2, B4, X1, C5), (A2, B4, X1, C6), (A2, B4, X1, C7), (A2, B4, X1, C8), (A2, B4, X2, C1), (A2, B4, X2, C2), (A2, B4, X2, C3), (A2, B4, X2, C4), (A2, B4, X2, C5), (A2, B4, X2, C6), (A2, B4, X2, C7), (A2, B4, X2, C8), (A2, B5, X1, C1), (A2, B5, X1, C2), (A2, B5, X1, C3), (A2, B5, X1, C4), (A2, B5, X1, C5), (A2, B5, X1, C6), (A2, B5, X1, C7), (A2, B5, X1, C8), (A2, B5, X2, C

1), (A2, B5, X2, C2), (A2, B5, X2, C3), (A2, B5, X2, C4), (A2, B5, X2, C5), (A2, B5, X2, C6), (A2, B5, X2, C7), (A2, B5, X2, C8), (A3, B1, X1, C1), (A3, B1, X1, C2), (A3, B1, X1, C3), (A3, B1, X1, C4), (A3, B1, X1, C5), (A3, B1, X1, C6), (A3, B1, X1, C7), (A3, B1, X1, C8), (A3, B1, X2, C1), (A3, B1, X2, C2), (A3, B1, X2, C3), (A3, B1, X2, C4), (A3, B1, X2, C5), (A3, B1, X2, C6), (A3, B1, X2, C7), (A3, B1, X2, C8), (A3, B2, X1, C1), (A3, B2, X1, C2), (A3, B2, X1, C3), (A3, B2, X1, C4), (A3, B2, X1, C5), (A3, B2, X1, C6), (A3, B2, X1, C7), (A3, B2, X1, C8), (A3, B2, X2, C1), (A3, B2, X2, C2), (A3, B2, X2, C3), (A3, B2, X2, C4), (A3, B2, X2, C5), (A3, B2, X2, C6), (A3, B2, X2, C7), (A3, B2, X2, C8), (A3, B3, X1, C1), (A3, B3, X1, C2), (A3, B3, X1, C3), (A3, B3, X1, C4), (A3, B3, X1, C5), (A3, B3, X1, C6), (A3, B3, X1, C7), (A3, B3, X1, C8), (A3, B3, X2, C1), (A3, B3, X2, C2), (A3, B3, X2, C3), (A3, B3, X2, C4), (A3, B3, X2, C5), (A3, B3, X2, C6), (A3, B3, X2, C7), (A3, B3, X2, C8), (A3, B4, X1, C1), (A3, B4, X1, C2), (A3, B4, X1, C3), (A3, B4, X1, C4), (A3, B4, X1, C5), (A3, B4, X1, C6), (A3, B4, X1, C7), (A3, B4, X1, C8), (A3, B4, X2, C1), (A3, B4, X2, C2), (A3, B4, X2, C3), (A3, B4, X2, C4), (A3, B4, X2, C5), (A3, B4, X2, C6), (A3, B4, X2, C7), (A3, B4, X2, C8), (A3, B5, X1, C1), (A3, B5, X1, C2), (A3, B5, X1, C3), (A3, B5, X1, C4), (A3, B5, X1, C5), (A3, B5, X1, C6), (A3, B5, X1, C7), (A3, B5, X1, C8), (A3, B5, X2, C1), (A3, B5, X2, C2), (A3, B5, X2, C3), (A3, B5, X2, C4), (A3, B5, X2, C5), (A3, B5, X2, C6), (A3, B5, X2, C7), (A3, B5, X2, C8), (A4, B1, X1, C1), (A4, B1, X1, C2), (A4, B1, X1, C3), (A4, B1, X1, C4), (A4, B1, X1, C5), (A4, B1, X1, C6), (A4, B1, X1, C7), (A4, B1, X1, C8), (A4, B1, X2, C1), (A4, B1, X2, C2), (A4, B1, X2, C3), (A4, B1, X2, C4), (A4, B1, X2, C5), (A4, B1, X2, C6), (A4, B1, X2, C7), (A4, B1, X2, C8), (A4, B2, X1, C1), (A4, B2, X1, C2), (A4, B2, X1, C3), (A4, B2, X1, C4), (A4, B2, X1, C5), (A4, B2, X1, C6), (A4, B2, X1, C7), (A4, B2, X1, C8), (A4, B2, X2, C1), (A4, B2, X2, C2), (A4, B2, X2, C3), (A4, B2, X2, C4), (A4, B2, X2, C5), (A4, B2, X2, C6), (A4, B2, X2, C7), (A4, B2, X2, C8), (A4, B3, X1, C1), (A4, B3, X1, C2), (A4, B3, X1, C3), (A4, B3, X1, C4), (A4, B3, X1, C5), (A4, B3, X1, C6), (A4, B3, X1, C7), (A4, B3, X1, C8), (A4, B3, X2, C1), (A4, B3, X2, C2), (A4, B3, X2, C3), (A4, B3, X2, C4), (A4, B3, X2, C5), (A4, B3, X2, C6), (A4, B3, X2, C7), (A4, B3, X2, C8), (A4, B4, X1, C1), (A4, B4, X1, C2), (A4, B4, X1, C

3), (A4, B4, X1, C4), (A4, B4, X1, C5), (A4, B4, X1, C6), (A4, B4, X1, C7), (A4, B4, X1, C8), (A4, B4, X2, C1), (A4, B4, X2, C2), (A4, B4, X2, C3), (A4, B4, X2, C4), (A4, B4, X2, C5), (A4, B4, X2, C6), (A4, B4, X2, C7), (A4, B4, X2, C8), (A4, B5, X1, C1), (A4, B5, X1, C2), (A4, B5, X1, C3), (A4, B5, X1, C4), (A4, B5, X1, C5), (A4, B5, X1, C6), (A4, B5, X1, C7), (A4, B5, X1, C8), (A4, B5, X2, C1), (A4, B5, X2, C2), (A4, B5, X2, C3), (A4, B5, X2, C4), (A4, B5, X2, C5), (A4, B5, X2, C6), (A4, B5, X2, C7), (A4, B5, X2, C8), (A5, B1, X1, C1), (A5, B1, X1, C2), (A5, B1, X1, C3), (A5, B1, X1, C4), (A5, B1, X1, C5), (A5, B1, X1, C6), (A5, B1, X1, C7), (A5, B1, X1, C8), (A5, B1, X2, C1), (A5, B1, X2, C2), (A5, B1, X2, C3), (A5, B1, X2, C4), (A5, B1, X2, C5), (A5, B1, X2, C6), (A5, B1, X2, C7), (A5, B1, X2, C8), (A5, B2, X1, C1), (A5, B2, X1, C2), (A5, B2, X1, C3), (A5, B2, X1, C4), (A5, B2, X1, C5), (A5, B2, X1, C6), (A5, B2, X1, C7), (A5, B2, X1, C8), (A5, B2, X2, C1), (A5, B2, X2, C2), (A5, B2, X2, C3), (A5, B2, X2, C4), (A5, B2, X2, C5), (A5, B2, X2, C6), (A5, B2, X2, C7), (A5, B2, X2, C8), (A5, B3, X1, C1), (A5, B3, X1, C2), (A5, B3, X1, C3), (A5, B3, X1, C4), (A5, B3, X1, C5), (A5, B3, X1, C6), (A5, B3, X1, C7), (A5, B3, X1, C8), (A5, B3, X2, C1), (A5, B3, X2, C2), (A5, B3, X2, C3), (A5, B3, X2, C4), (A5, B3, X2, C5), (A5, B3, X2, C6), (A5, B3, X2, C7), (A5, B3, X2, C8), (A5, B4, X1, C1), (A5, B4, X1, C2), (A5, B4, X1, C3), (A5, B4, X1, C4), (A5, B4, X1, C5), (A5, B4, X1, C6), (A5, B4, X1, C7), (A5, B4, X1, C8), (A5, B4, X2, C1), (A5, B4, X2, C2), (A5, B4, X2, C3), (A5, B4, X2, C4), (A5, B4, X2, C5), (A5, B4, X2, C6), (A5, B4, X2, C7), (A5, B4, X2, C8), (A5, B5, X1, C1), (A5, B5, X1, C2), (A5, B5, X1, C3), (A5, B5, X1, C4), (A5, B5, X1, C5), (A5, B5, X1, C6), (A5, B5, X1, C7), (A5, B5, X1, C8), (A5, B5, X2, C1), (A5, B5, X2, C2), (A5, B5, X2, C3), (A5, B5, X2, C4), (A5, B5, X2, C5), (A5, B5, X2, C6), (A5, B5, X2, C7), (A5, B5, X2, C8), (A6, B1, X1, C1), (A6, B1, X1, C2), (A6, B1, X1, C3), (A6, B1, X1, C4), (A6, B1, X1, C5), (A6, B1, X1, C6), (A6, B1, X1, C7), (A6, B1, X1, C8), (A6, B1, X2, C1), (A6, B1, X2, C2), (A6, B1, X2, C3), (A6, B1, X2, C4), (A6, B1, X2, C5), (A6, B1, X2, C6), (A6, B1, X2, C7), (A6, B1, X2, C8), (A6, B2, X1, C1), (A6, B2, X1, C2), (A6, B2, X1, C3), (A6, B2, X1, C4), (A6, B2, X1, C5), (A6, B2, X1, C6), (A6, B2, X1, C7), (A6, B2, X1, C8), (A6, B2, X2, C1), (A6, B2, X2, C2), (A6, B2, X2, C3), (A6, B2, X2, C4), (A6, B2, X2, C

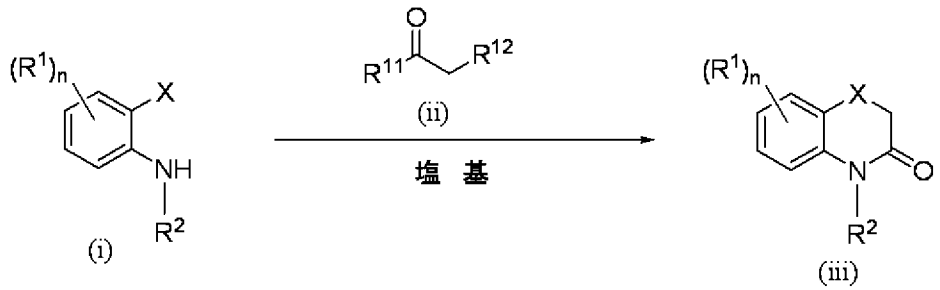
5), (A6, B2, X2, C6), (A6, B2, X2, C7), (A6, B2, X2, C8), (A6, B3, X1, C1), (A6, B3, X1, C2), (A6, B3, X1, C3), (A6, B3, X1, C4), (A6, B3, X1, C5), (A6, B3, X1, C6), (A6, B3, X1, C7), (A6, B3, X1, C8), (A6, B3, X2, C1), (A6, B3, X2, C2), (A6, B3, X2, C3), (A6, B3, X2, C4), (A6, B3, X2, C5), (A6, B3, X2, C6), (A6, B3, X2, C7), (A6, B3, X2, C8), (A6, B4, X1, C1), (A6, B4, X1, C2), (A6, B4, X1, C3), (A6, B4, X1, C4), (A6, B4, X1, C5), (A6, B4, X1, C6), (A6, B4, X1, C7), (A6, B4, X1, C8), (A6, B4, X2, C1), (A6, B4, X2, C2), (A6, B4, X2, C3), (A6, B4, X2, C4), (A6, B4, X2, C5), (A6, B4, X2, C6), (A6, B4, X2, C7), (A6, B4, X2, C8), (A6, B5, X1, C1), (A6, B5, X1, C2), (A6, B5, X1, C3), (A6, B5, X1, C4), (A6, B5, X1, C5), (A6, B5, X1, C6), (A6, B5, X1, C7), (A6, B5, X1, C8), (A6, B5, X2, C1), (A6, B5, X2, C2), (A6, B5, X2, C3), (A6, B5, X2, C4), (A6, B5, X2, C5), (A6, B5, X2, C6), (A6, B5, X2, C7), (A6, B5, X2, C8).

[0088] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物の合成方法を以下に示す。これら合成に用いる出発物質および反応試薬はいずれも、商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な化合物を用いて当分野で周知の方法にしたがって製造することができる。

[0089] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物は、例えば、以下に示す合成ルートによって製造することができる。

[0090] （Ａ法）

[化52]



（式中、Ｒ^{11}およびＲ^{12}はハロゲン、その他の記号は、前記（１）と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｉ）で示される化合物と一般式（ｉｉ）で示される酸ハロゲン化物を縮合させることで、一般式（ｉｉｉ）でで示される化合物

を合成することができる。

反応溶媒としてはアセトニトリル、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、ＤＭＦ等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、水素化ナトリウム等が挙げられ、化合物（ｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

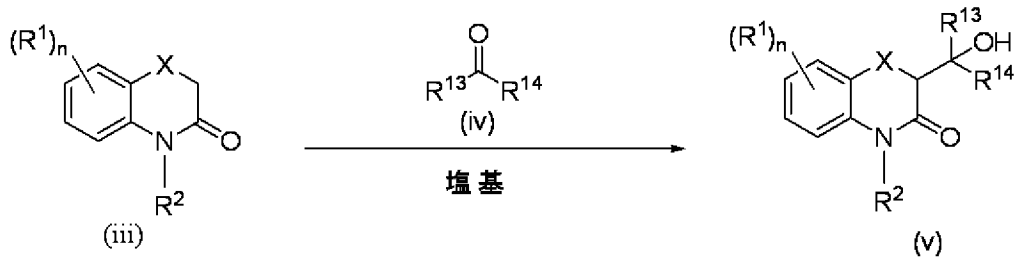
反応温度は－２０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～２４時間が挙げられる。

得られた一般式（ｉｉｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0091] （Ｂ法）

[化53]



（式中、Ｒ^{13}およびＲ^{14}は、環状もしくは鎖状アミンまたはＢｏｃ基で保護された環状もしくは鎖状アミン、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｉｉｉ）で示される化合物と一般式（ｉｖ）で示される化合物を縮合させることで、一般式（ｖ）でで示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはＴＨＦ、ジエチルエーテル、ヘキサン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としてはナトリウムメトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ｎ－ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメ

チルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。

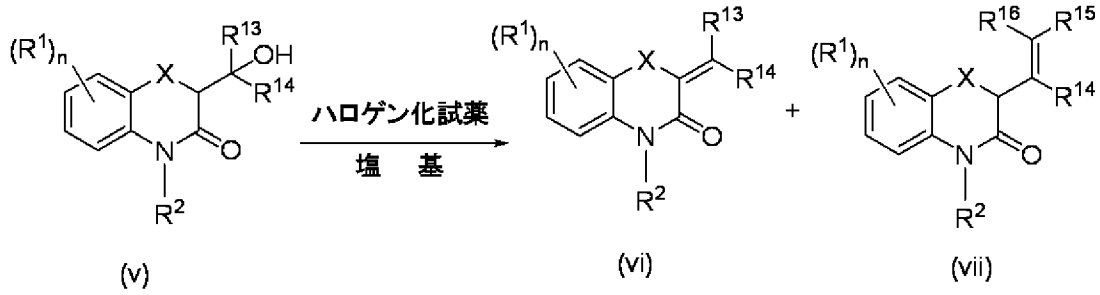
反応温度は－７８～４０℃が挙げられる。

反応時間としては０．５～２４時間が挙げられる。

得られた一般式（ｖ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0092] （Ｃ法）

[化54]



(v) (vi) (vii)

（式中、Ｒ15およびＲ16は、環状もしくは鎖状アミンまたはＢｏｃ基で保護された環状もしくは鎖状アミン、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｖ）で示される化合物にハロゲン化試薬を作用させることで、一般式（ｖｉ）および（ｖｉｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはＴＨＦ、アセトニトリル、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

ハロゲン化試薬としては塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル等が挙げられる。

塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸セシウム等が挙げられる。

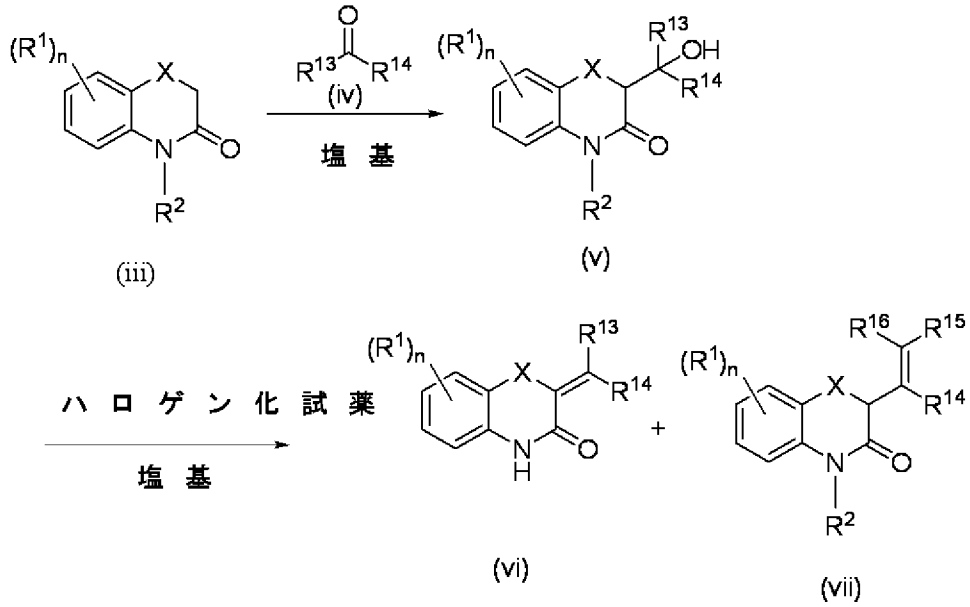
反応温度は－４０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～２４時間が挙げられる。

得られた一般式（ｖｉ）および（ｖｉｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0093] （Ｄ法）

[化55]



（式中の記号は、前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｉｉｉ）で示される化合物と一般式（ｉｖ）で示される化合物を縮合させ、続いてハロゲン化試薬を作用させることで、一般式（ｖｉ）および（ｖｉｉ）で示される化合物を合成することもできる。

反応溶媒としてはＴＨＦ、ジエチルエーテル、ヘキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

ハロゲン化試薬としては塩化チオニル、臭化チオニル等が挙げられる。

塩基としてはナトリウムメトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ｎ－ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルア

ミン、Ｎ－メチルモルホリン、炭酸セシウム等が挙げられる。

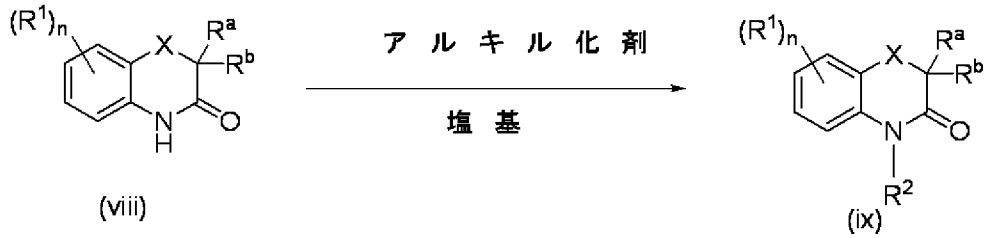
反応温度は－７８℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～２４時間が挙げられる。

得られた一般式（ｖｉ）および（ｖｉｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0094] （Ｅ法）

[化56]



（式中の記号は、前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｖｉｉｉ）で示される化合物にアルキル化剤を作用させることで、一般式（ｉｘ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはＴＨＦ、ジエチルエーテル、ヘキサン、ＤＭＦ、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としてはナトリウムメトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ｎ－ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物（ｖｉｉｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

アルキル化剤としてはヨウ化メチル、ヨウ化エチル等の有機ヨウ化物や有機臭化物、有機塩化物、ジメチル硫酸やスルホネート類が挙げられ、化合物（ｖｉｉｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応温度は－７８℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｉｘ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0095] （Ｆ法）

[化57]



(x) (xi)

（式中、Ｐ[1]は水素、置換もしくは非置換のアルキル、ＭＯＭ基（２－メトキシエトキシメチル基）、ＳＥＭ基（２－（トリメチルシリル）エトキシメチル基）またはＢｏｃ基、その他の記号は、前記と同意義である）

一般式（ｘ）で示されるニトロ化合物に対し、還元剤を作用させることで、一般式（ｘｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としては酢酸、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

還元剤としては亜鉛末、鉄／塩化アンモニウム、塩化スズ等が挙げられ、化合物（ｘ）に対して、１～２０モル当量用いることができる。

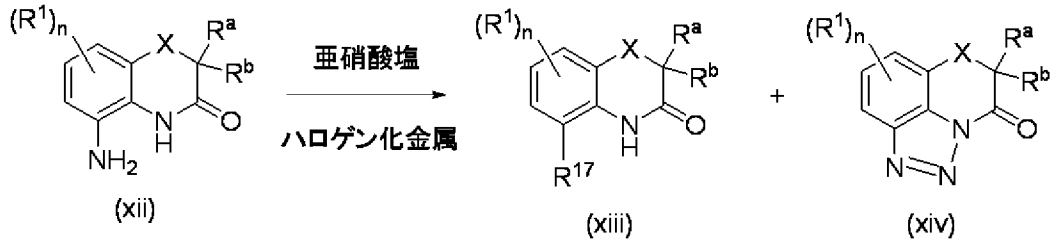
反応温度は０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0096] （Ｇ法）

[化58]



(xii) (xiii) (xiv)

（式中、Ｒ17は、ハロゲン、その他の記号は、前記と同意義である。）

一般式（ｘｉｉ）で示される化合物に亜硝酸塩とハロゲン化金属を作用させることで、一般式（ｘｉｉｉ）および（ｘｉｖ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはＴＨＦ、アセトニトリル、ＤＭＦ、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

亜硝酸塩としては亜硝酸ナトリウム、ｔｅｒｔ－ブチル亜硝酸等が挙げられ、化合物（ｘｉｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

ハロゲン化金属としては塩化銅、臭化銅等が挙げられ、化合物（ｘｉｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

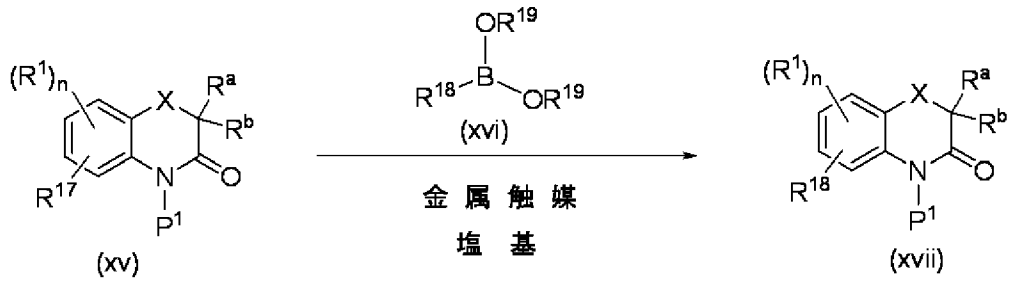
反応温度は－２０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｉｉｉ）および（ｘｉｖ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0097] （Ｈ法）

[化59]



(xv) (xvii)

（式中、Ｒ18は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のア

ルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリール；R^{19}はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または２つのR^{19}が結合して－（$CR^{20a}R^{20b}$）ｔ－、ｔは１～３の整数、R^{20a}、R^{20b}はそれぞれ独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、その他の記号は、前記と同意義である）

塩基存在下、一般式（ｘｖ）で示される化合物に対し、金属触媒および一般式（ｘｖｉ）で示されるボロン酸またはボロン酸エステルを作用させることで、一般式（ｘｖｉｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ＤＭＦ等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（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、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウムなどが挙げられ、化合物（ｘｖ）に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。また配位子としてトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ｄｐｐｆ等の有機リン化合物を用いることもできる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物（ｘｖ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

ボロン酸またはボロン酸エステル（ｘｖｉ）は、化合物（ｘｖ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

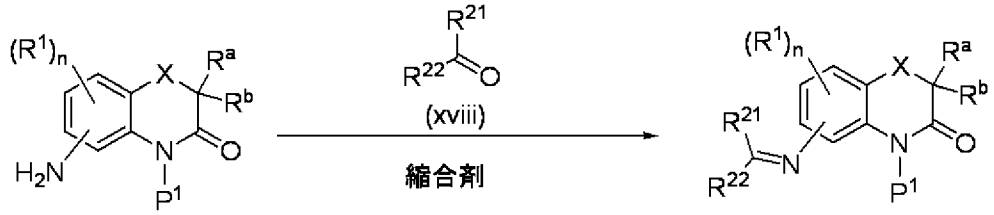
反応温度は、２０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｖｉｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0098] （Ｉ法）

[化60]



（式中、Ｒ２１およびＲ２２は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリール、その他の記号は前記と同意義である。）

縮合剤存在下または非存在下、一般式（ｘｖｉｉ）で示される化合物に対し、一般式（ｘｖｉｉｉ）で示される化合物を縮合させることで、一般式（ｘｉｘ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

縮合剤としては酢酸、塩酸、硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブ、四塩化チタン、オルトチタン酸イソプロピル等が挙げられ、化合物（ｘｉ）に対して、１～２０モル当量用いることができる。または、縮合剤を用いなくとも溶媒還流のみでもよい。

反応温度は０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

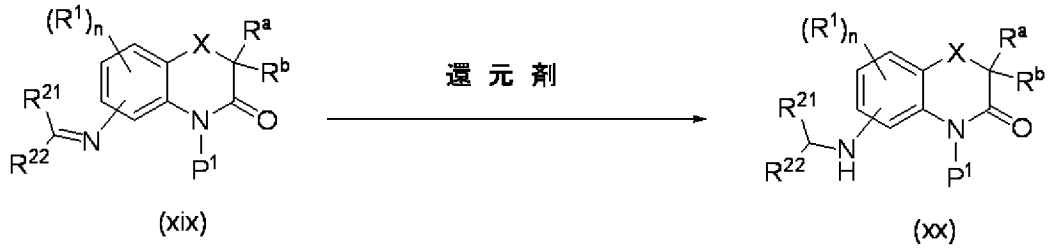
反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｉｘ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、ク

ロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0099] （Ｊ法）

[化61]



(xix) (xx)

（式中の記号は前記と同意義である。）

一般式（ｘｉｘ）で示されるイミン化合物に対し、還元剤を作用させることで、一般式（ｘｘ）で示されるアミン化合物を合成することができる。

反応溶媒としては酢酸、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、ボランおよびその錯体、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等が挙げられ、化合物（ｘｉｘ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

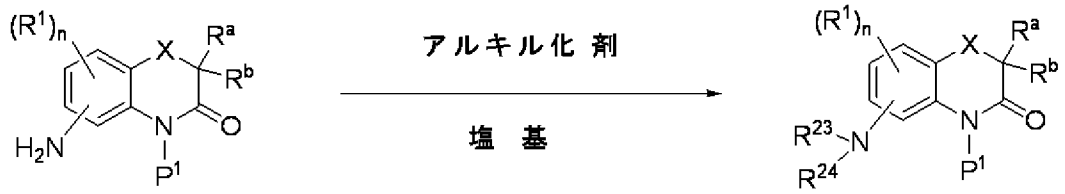
反応温度は、－７８℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｘ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0100] （Ｋ法）

[化62]



(xi) (xxi)

（式中、R^{23}およびR^{24}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のシクロアルキル、その他の記号は前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｘｉ）で示される化合物に対し、アルキル化剤を作用させることで、一般式（ｘｘｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはＴＨＦ、ジエチルエーテル、ヘキサン、ＤＭＦ、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としてはナトリウムメトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ｎ－ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられ、化合物（ｘｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

アルキル化剤としてはヨウ化メチル、ヨウ化エチル等の有機ヨウ化物や有機臭化物、有機塩化物、ジメチル硫酸やスルホネート類が挙げられ、化合物（ｘｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応温度は－７８℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｘｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0101] （Ｌ法）

[化63]



（式中、Ａｒ[1]は、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、Ｒ[25]は、ハロゲン、メシルオキシ基またはトシルオキシ基等の脱離基、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基および金属触媒存在下、一般式（ｘｉ）で示される化合物に対し、一般式（ｘｘｉｉ）で示される化合物を作用させることで、一般式（ｘｘｉｉｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ＤＭＦ等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（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、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物、ビス（トリーｔｅｒｔーブチルホスフィン）パラジウムなどが挙げられ、化合物（ｘｉ）に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。また配位子としてトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ｄｐｐｆ、キサントホス等の有機リン化合物を用いることもできる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムｔｅｒｔーブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔーブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物（ｘｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

化合物（ｘｘｖｉ）は、化合物（ｉｘ）に対して、１～１０モル当量用い

ることができる。

反応温度は、２０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｘｉｉｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0102] （Ｍ法）

[化64]



(xxiv) (xxv)

（式中、Ｒ^{26}は、水素または置換もしくは非置換のアルキル、その他の記号は前記と同意義である。）

化合物（ｘｘｉｖ）を還元剤により、アルコール化合物（ｘｘｖ）に変換することができる。

還元剤としては、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、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等が挙げられ、化合物（ｘｘｉｖ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

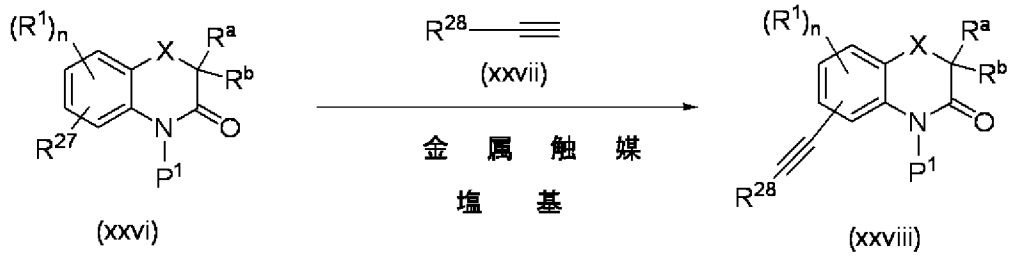
反応温度は、－７８℃から溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られたアルコール化合物（ｘｘｖ）は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0103] （Ｎ法）

[化65]



（式中、R27は、ハロゲン、R28は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、その他の記号は前記と同意義である。）

塩基および金属触媒存在下、一般式（ｘｘｖｉ）で示される化合物に対し、一般式（ｘｘｖｉｉ）で示されるアセチレン化合物を作用させることで、一般式（ｘｘｖｉｉｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ＤＭＦ等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（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、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物、ビス（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウムなどが挙げられ、化合物（ｘｘｖｉ）に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。

塩基としては、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、ピリジン等が挙げられ、化合物（ｘｘｖｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応温度は、０℃から溶媒の還流温度が挙げられる。

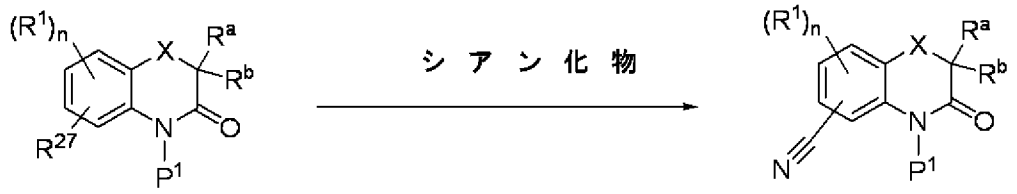
反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られた化合物（ｘｘｖｉｉｉ）は、公知の手段（例えば、クロマトグラ

フィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0104] （O法）

[化66]



(xxvi) (xxix)

（式中の記号は、前記と同意義である。）

塩基および金属触媒存在下、一般式（ｘｘｖｉ）で示される化合物に対し、シアン化物を作用させることで、一般式（ｘｘｉｘ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはＤＭＦ、ＮＭＰ、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

シアン化物としては、シアン化銅、シアン化亜鉛などが挙げられ、化合物（ｘｘｖｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

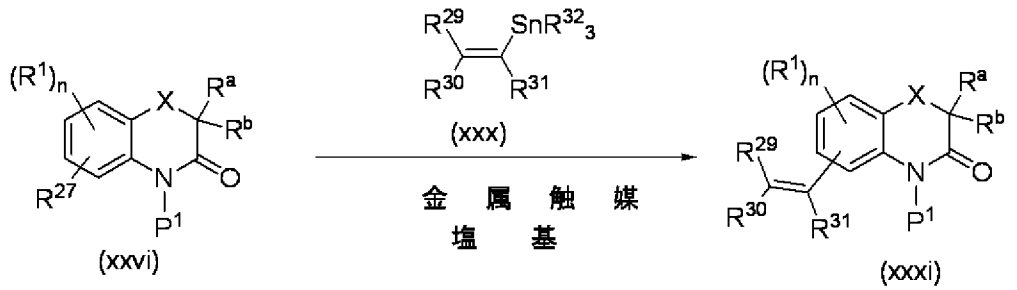
反応温度は、０℃から溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られた化合物（ｘｘｉｘ）は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0105] （P法）

[化67]



(xxvi) (xxxi)

（式中、R^{29}、R^{30}およびR^{31}はそれぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換の

アルキニル、アシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基および金属触媒存在下、一般式（ｘｘｖｉ）で示される化合物に対し、一般式（ｘｘｘ）で示される化合物を作用させることで、一般式（ｘｘｘｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ＤＭＦ等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（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、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物、ビス（トリーｔｅｒｔーブチルホスフィン）パラジウムなどが挙げられ、化合物（）に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。また配位子としてトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ｄｐｐｆ等の有機リン化合物を用いることもできる。

反応温度は、０℃から溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られた化合物（ｘｘｘｉ）は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0106] （Ｑ法）

[化68]



(xxxii) (xxxiii)

（式中、Ｒ３３およびＲ３４は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換

のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、R^{35}は、置換もしくは非置換のアルキル、その他の記号は、前記と同意義である。）

一般式（ｘｘｘｉｉ）で示される化合物を酸処理することで、一般式（ｘｘｉｉｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられ、化合物（ｘｘｘｉｉ）に対して、１モル当量～溶媒量用いることができる。

反応温度は、０℃から溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られた化合物（ｘｘｘｉｉｉ）は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0107] （Ｒ法）

[化69]



(xxxiii) (xxxiv)

（式中の記号は、前記と同意義である。）

化合物（ｘｘｘｉｉｉ）を還元剤により、アルコール化合物（ｘｘｘｉｖ）に変換することができる。

還元剤としては、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、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等が挙げられ、化合物（ｘｘｘｉｉｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

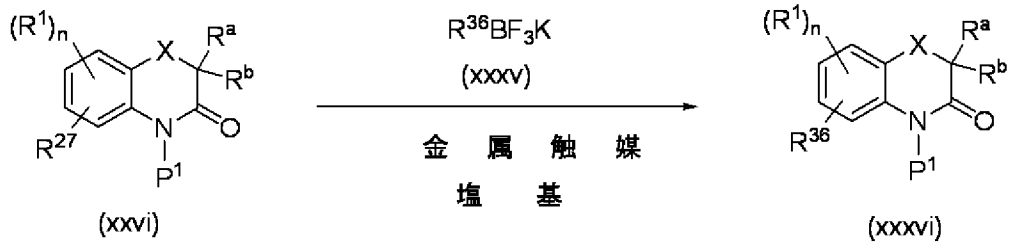
反応温度は、－７８℃から溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られたアルコール化合物（ｘｘｘｉｖ）は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0108] （Ｓ法）

[化70]



（Ｒ３６は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基および金属触媒存在下、一般式（ｘｘｖｉ）で示される化合物に対し、一般式（ｘｘｘｖ）で示される有機ホウ素化合物を作用させることで、一般式（ｘｘｘｖｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ＤＭＦ等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（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、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物、ビス（トリーｔｅｒｔーブチルホスフィン）パラジウムなどが挙げられ、化合物（ｘｘｖｉ）に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。また配位子としてトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ｄｐｐｆ、キサントホス、ブチルジー１ーアダマンチルホスフィン等の有機リン化合物を用いることもできる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムｔｅｒｔーブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔーブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物（ｘｘｖｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

一般式（ｘｘｘｖ）で示される有機ホウ素化合物は、化合物（ｘｘｖｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

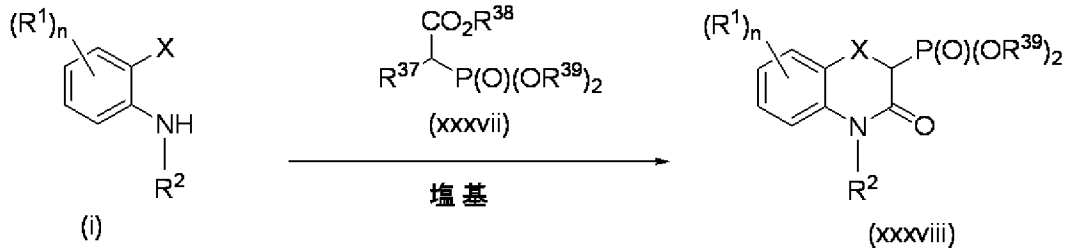
反応温度は、２０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｘｘｖｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0109] （Ｔ法）

[化71]



（式中、Ｒ^{37}は、ハロゲン、Ｒ^{38}およびＲ^{39}は、それぞれ独立して、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしく

は非置換のヘテロアリール、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｉ）で示される化合物に対して、一般式（ｘｘｘｖｉｉ）で示されるリン酸エステルを縮合させることで、一般式（ｘｘｘｖｉｉｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはアセトニトリル、トルエン、ＴＨＦ、ＤＭＦ等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、水素化ナトリウム等が挙げられ、化合物（ｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

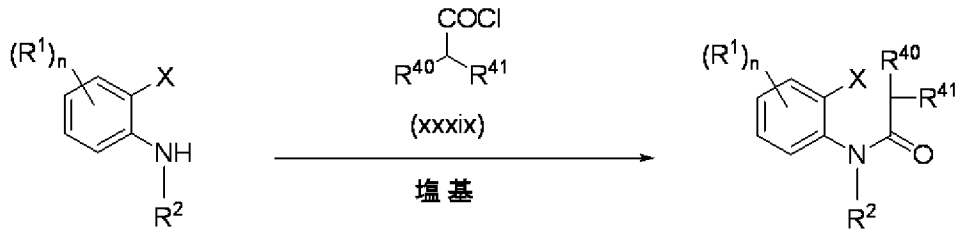
反応温度は－２０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｘｘｖｉｉｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0110] （Ｕ法）

[化72]



(i) (xl)

（式中、R^{40}およびR^{41}は、ハロゲン、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｉ）で示される化合物に対して、一般式（ｘｘｘｉｘ）で示される酸塩化物を縮合させることで、一般式（ｘｌ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホル

ム、トルエン酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、水素化ナトリウム等が挙げられ、化合物（ｉ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

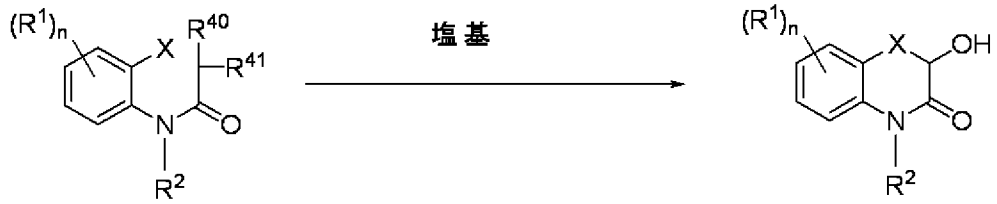
反応温度は－２０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｌ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0111] （Ｖ法）

[化73]



(xl) (xli)

（式中の記号は、前記と同意義である。）

一般式（ｘｌ）で示される化合物に対して、塩基を作用させることで、一般式（ｘｌｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、化合物（ｘｌ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応温度は０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

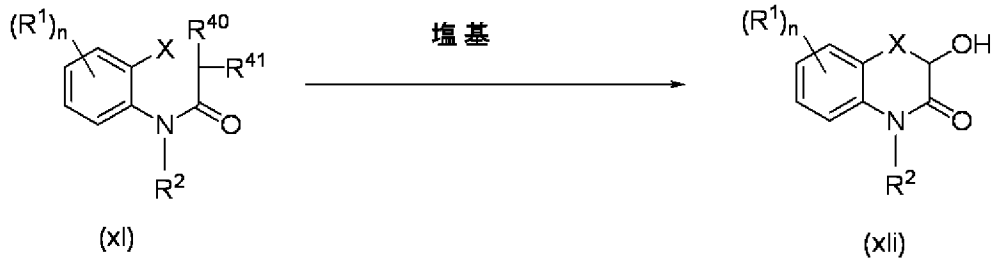
反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｌｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、ク

ロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0112] （W法）

[化74]



(xl) (xli)

（式中の記号は、前記と同意義である。）

一般式（ｘｌ）で示される化合物に対して、塩基を作用させることで、一般式（ｘｌｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としては炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、化合物（ｘｌ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

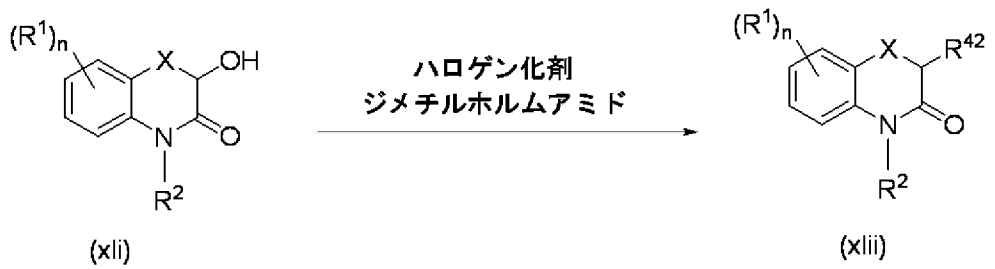
反応温度は０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｌｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0113] （Ｘ法）

[化75]



(xli) (xliii)

（式中、Ｒ^{42}は、ハロゲン、その他の記号は、前記と同意義である。）

ジメチルホルムアミド存在下、一般式（ｘｌｉ）で示される化合物に対し

て、ハロゲン化剤を作用させることで、一般式（ｘｌｉｉｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

ハロゲン化剤としては塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン等が挙げられ、化合物（ｘｌｉｉ）に対して、１当量～溶媒量用いることができる。

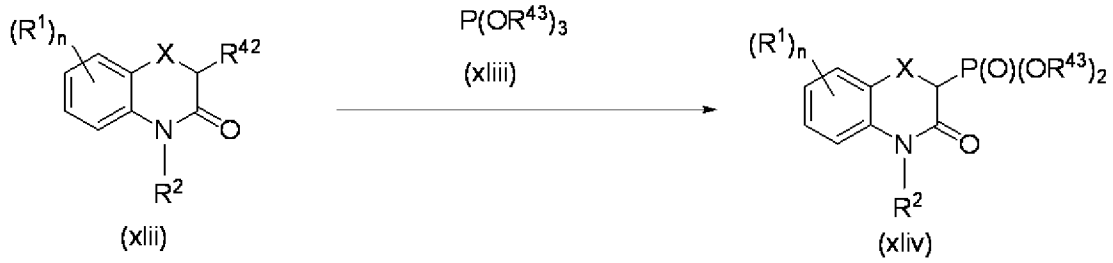
反応温度は０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｌｉｉｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0114] （Ｙ法）

[化76]



（式中、Ｒ^{43}は、置換もしくは非置換のアルキル、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｘｌｉｉｉ）で示される化合物に対して、一般式（ｘｌｉｉｉ）で示される亜リン酸エステルを縮合させることで、一般式（ｘｌｉｖ）で示すリン酸エステル化合物を合成することができる。

亜リン酸エステル（ｘｌｉｉｉ）は、化合物（ｘｌｉｉｉ）に対して、１モル当量～溶媒量用いることができる。

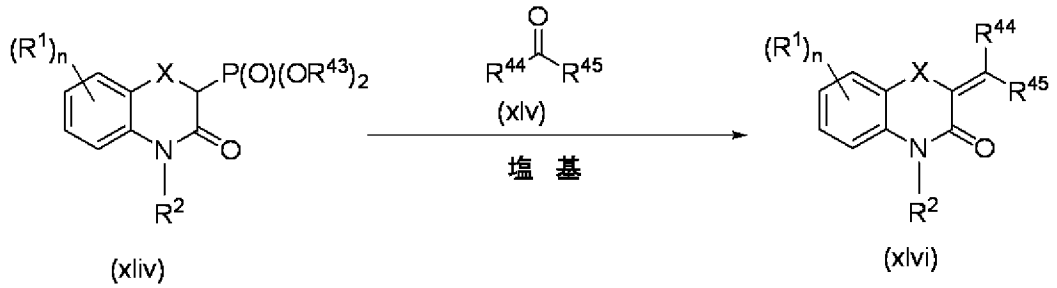
反応温度は０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｌｉｖ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0115] （Ｚ法）

[化77]



（式中、Ｒ^{44}およびＲ^{45}は、環状もしくは鎖状アミンまたはＢｏｃ基で保護された環状もしくは鎖状アミン、その他の記号は、前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（ｘｌｉｖ）で示されるリン酸エステルに一般式（ｘｌｖ）で示される化合物を作用させることで、一般式（ｘｌｖｉ）で示される化合物を合成することができる。

反応溶媒としてはＴＨＦ、ジエチルエーテル、ヘキサン、ＤＭＦ、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

塩基としてはナトリウムメトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ｎ－ブチルリチウム、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、化合物（ｘｌｉｖ）に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応温度は－７８℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては０．５～４８時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｌｖｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0116] （ＡＡ法）

[化78]



(xlvi) (xlvii)

（式中の記号は、前記と同意義である。）

金属触媒存在下、化合物（ｘｌｖｉ）を水素で還元することにより、化合物（ｘｌｖｉｉ）を合成することができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

金属触媒としては、パラジウム－炭素、酸化白金、クロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（Ｉ）等が挙げられ、化合物（ｘｌｖｉ）に対して、０．０１～０．５重量パーセント用いることができる。

水素気圧は、１～５０気圧が挙げられる。

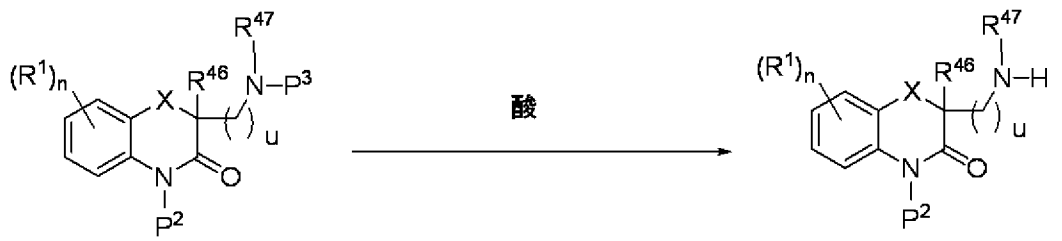
反応温度は、０℃から溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～７２時間が挙げられる。

得られた化合物（ｘｌｖｉｉ）は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0117] （ＡＢ法）

[化79]



(xliviii) (xlix)

（式中、R^{46}およびR^{47}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換

のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、またはR^{46}およびR^{47}が、一緒になって非芳香族複素環を形成してもよい；P^2およびP^3は、アミノ基の適切な保護基；ｕは、１～３の整数、その他の記号は前記と同意義である。）

化合物（ｘｌｖｉｉｉ）を酸処理することにより、一般式（ｘｌｉｘ）で示されるアミン化合物を合成することができる。

化合物（ｘｌｖｉｉｉ）に対して、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等を１モル当量～溶媒量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジオキサン、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

反応温度は、０℃～１００℃が挙げられる。

反応時間としては、０．５～２４時間が挙げられる。

得られた一般式（ｘｌｉｘ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0118] （ＡＣ法）

[化80]



（式中、R^{46}およびR^{47}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置

換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール、またはR^{46}およびR^{47}が、一緒になって非芳香族複素環を形成してもよい；P^2およびP^3は、アミノ基の適切な保護基；ｖは、１～３の整数、ｗは、１～３の整数、その他の記号は前記と同意義である。）

化合物（Ｉ）を酸処理することにより、一般式（Ｉｉ）で示されるアミン化合物を合成することができる。

化合物（Ｉ）に対して、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸等を１モル当量～溶媒量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ジオキサン、酢酸エチル、塩化メチレン、クロロホルム、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

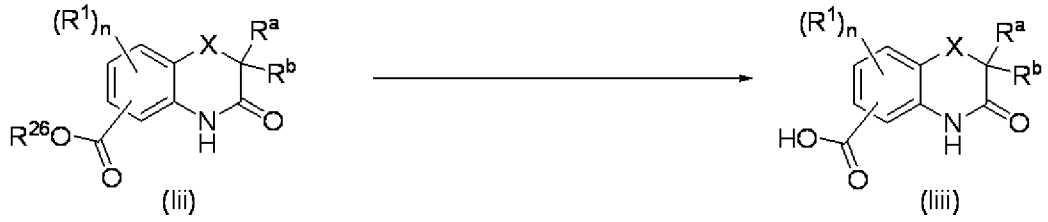
反応温度は、０℃～１００℃が挙げられる。

反応時間としては、０．５～２４時間が挙げられる。

得られた一般式（Ｉｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0119] （ＡＤ法）

[化81]



（式中、R^{26}は、水素または置換もしくは非置換のアルキル、その他の記号は前記と同意義である。）

一般式（Ｉｉｉ）で示される化合物を加水分解により、カルボン酸（Ｉｉｉ）に変換することができる。

反応剤としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、塩酸等が挙げられ、一般式（Ｉｉｉ）で示される化合物に対して、１～１０モ

ル当量用いることができる。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、水等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

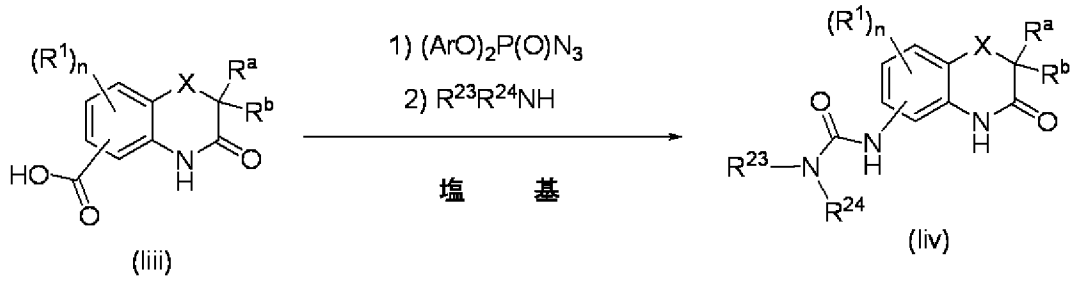
反応温度は、－２０℃から溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～７２時間が挙げられる。

得られたカルボン酸化合物（Ｉｉｉｉ）は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0120] （ＡＥ法）

[化82]



（式中の記号は前記と同意義である。）

塩基存在下、一般式（Ｉｉｉｉ）で示される化合物とホスホリルアジド試薬を反応させ、ることで、一般式（Ｉｉｖ）で示される化合物を合成することができる。

ホスホリルアジド試薬は、一般式（Ｉｉｉｉ）で示される化合物に対して、１～１０モル当量用いることができる。

塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、Ｎ－メチルモルホリン等が挙げられる、一般式（Ｉｉｉｉ）で示される化合物に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、1,2－ジクロロエタン、クロロホルム等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

反応温度は、０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～２４時間が挙げられる。

得られた一般式（Ｉｉｖ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0121] （ＡＦ法）

[化83]



（式中の記号は前記と同意義である。）

酸性条件下、化合物（Ｉｖ）を反応させることで、一般式（Ｉｖｉ）で示される化合物を合成することができる。

酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、4-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、一般式（Ｉｖ）で示される化合物に対して、１モル当量～溶媒量用いることができる。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ジクロロメタン、1,2－ジクロロエタン、クロロホルム、酢酸エチル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

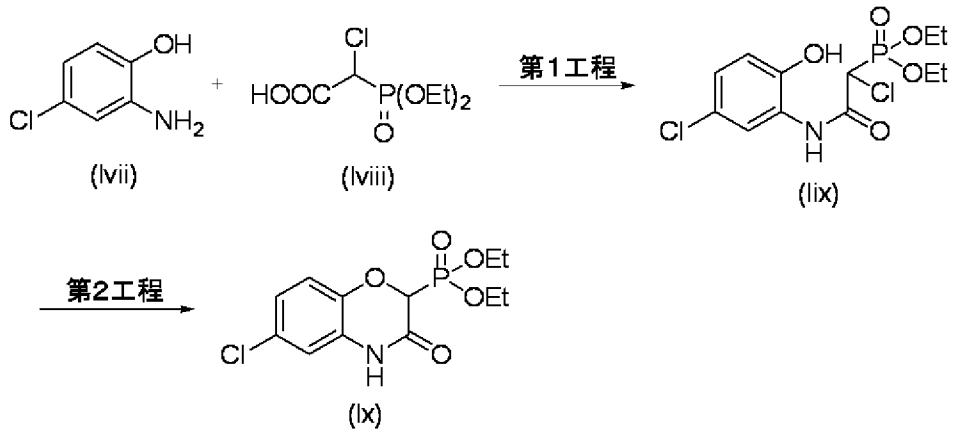
反応温度は、－２０℃～溶媒の還流温度が挙げられる。

反応時間としては、０．５～２４時間が挙げられる。

得られた一般式（Ｉｖｉ）で示される化合物は、公知の手段（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）によって単離精製することができる。

[0122] （参考例１）化合物（Ｉｘ）の合成

[化84]



第１工程

２－クロロ－２－ジエチルホスホノ酢酸（ｌｖｉｉｉ：Ｐｏｌ．　Ｊ．Ｃｈｅｍ．，　７４，　１１２３－１１２８（２０００））（１ｇ、　４．３４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液に、ＤＭＦ（０．０３４ｍＬ、０．４３４ｍｏｌ）、塩化チオニル（０．３８０ｍＬ、５．２０ｍｍｏｌ）を加え、１時間加熱還流を行なった後室温に冷却した。２－アミノ－４－クロロフェノール（ｌｖｉｉ）（６２３ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（１．２０ｍＬ、８．６７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液に氷冷下にて上記の反応液を滴下し、室温にて０．５時間攪拌した。反応液を２ｍｏｌ／Ｌ塩酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、淡茶色の化合物（ｌｉｘ）（１．５１ｇ、収率５０．４％）を油状物として得た。化合物（ｌｉｘ）は精製することなく次工程に用いた。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 1.36-1.44 (m, 6H), 4.22-4.39 (m, 4H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7 and 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 9.01 (br s, 1H).

第２工程

化合物（ｌｉｘ）（１．５１ｇ、２．１９ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１６ｍＬ）溶液に炭酸カリウム（６０５ｍｇ、４．３８ｍｍｌ）を加え、１時間加熱還流を行なった。反応液を２ｍｏｌ／Ｌ塩酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽

出し、有機層を水、飽和食塩水にて洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル　＝１／１にて溶出する部分を集め、淡黄色の化合物（Ｉｘ）（７３５ｍｇ、収率９１．２%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d6) δ: 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.95-4.14 (m, 4H), 6.87 (dd, J = 2.1 and 0.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.7 and 2.1 Hz, 1H), 7.00 (br d, J = 8.7 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H).

[0123] 以下に実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、各略号は本明細書中、以下に示す意味を有する。

Ｍｅ：メチル

Ｅｔ：エチル

Ｂｕ：ブチル

Ａｃ：アセチル

Boc_2O：二炭酸ージーｔｅｒｔーブチル

ＴＭＳ：テトラメチルシラン

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＤＭＡＰ：４ー（ジメチルアミノ）ピリジン

ＬＨＭＤＳ：リチウムヘキナメチルジシラジド

ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸

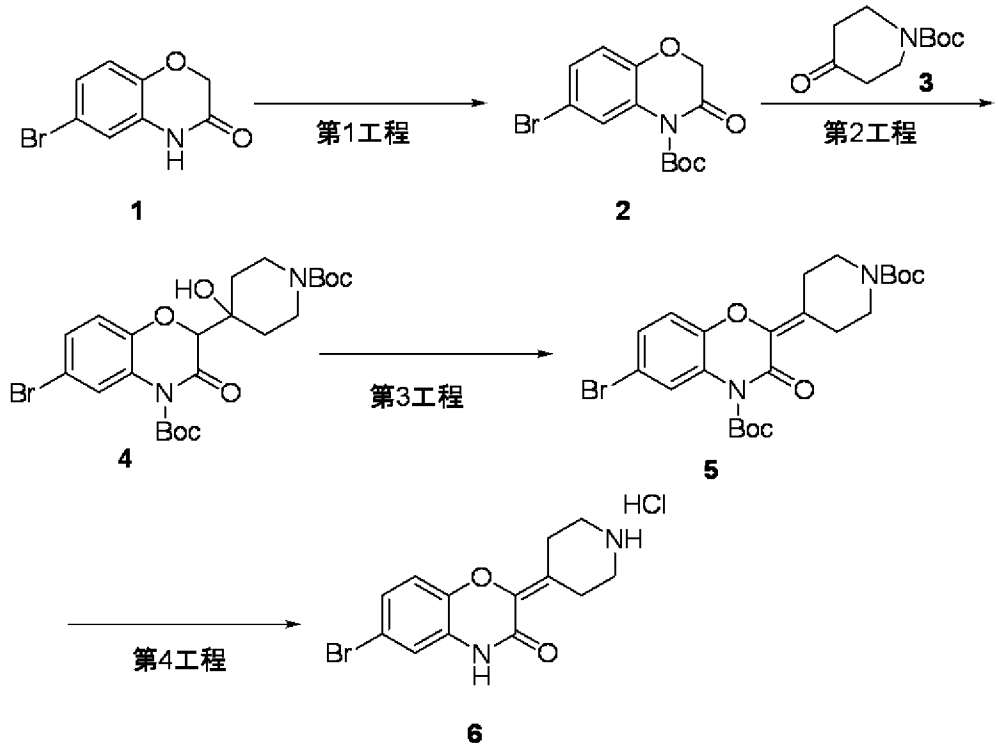
$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）CH_2Cl_2：［1，1’ービス（ジフェニルフォスフィノ）ーフェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ），ジクロロメタンコンプレックス

ｒｔ：室温

実施例 1

[0124] Ｉ－００６（化合物６）の合成

[化85]



第１工程

化合物１（４．０ｇ，１７．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解させ、Boc_2O（４．４８ｍｌ，１９．２９ｍｍｏｌ）とＤＭＡＰ（０．０４３ｇ，０．３５１ｍｍｏｌ）を加えて、室温で１時間攪拌した。溶媒を濃縮した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮し、ヘキサンを用いて析出させることにより、化合物２を白色固体として得た（５．３９ｇ，９４％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．５５（ｓ，９Ｈ），４．７３（ｓ，２Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．３０－７．３３（ｍ，２Ｈ）

第２工程

窒素雰囲気下，１ｍｏｌ／Ｌ　ＬＨＭＤＳ（ＴＨＦ溶液，９．６０ｍｌ，９．６０ｍｍｏｌ）を－７８℃に冷却し，ＴＨＦ（７ｍＬ）に溶解させた化合物２（３ｇ，９．１４ｍｍｏｌ）を１５分間かけて滴下した。－７８℃で

３０分間攪拌した後、ＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解させた化合物３（２．００ｇ，１０．０６ｍｍｏｌ）を滴下し、そのまま２時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加えて反応をクエンチした後、酢酸エチル（２０ｍＬ）と飽和食塩水（１０ｍＬ）を加えて抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、得られた化合物４（黄色アモルファス）をそのまま次反応に用いた。

第３工程

化合物４（４．８ｇ，９．１０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解させ、－１５℃に冷却した。塩化チオニル（０．７９７ｍｌ，１０．９２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（２．７８ｍｌ，２０．０２ｍｍｏｌ）を滴下により加え、－１５℃～室温で終夜攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～６／１にて溶出する部分を集め、黄色アモルファスの化合物５（１．９１ｇ，４１．２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４２（ｓ，９Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ），２．５８（ｂｒ，２Ｈ），２．８８（ｂｒ，２Ｈ），３．４０（ｂｒ，４Ｈ），７．２０－７．３２（ｍ，３Ｈ）

第４工程

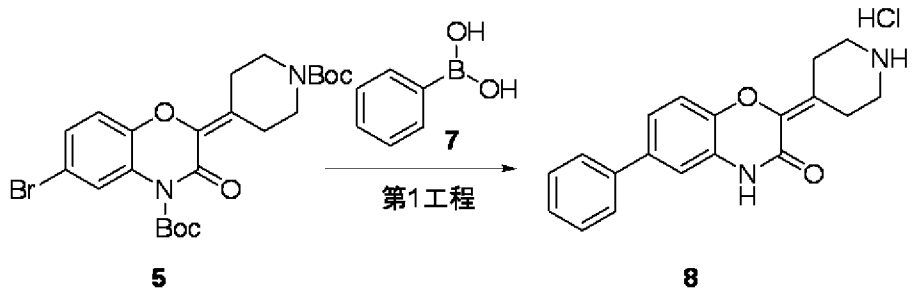
化合物５（５０ｍｇ，０．０９８ｍｍｏｌ）に４ｍｏｌ／Ｌ塩酸／酢酸エチル（１．５ｍｌ，６．００ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。得られた白色固体をろ取し，酢酸エチルで洗浄し、乾燥後、化合物６を白色固体として得た（２２．３ｍｇ，６５．７％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７５（ｂｒ，２Ｈ），３．１４（ｂｒ，４Ｈ），３．２４（ｂｒ，２Ｈ），７．０１－７．１２（ｍ，３Ｈ），９．１７（ｂｒ，２Ｈ），１１．０７（ｓ，１Ｈ）

実施例 2

[0125] Ｉ－００９（化合物８）の合成

[化86]



5 8

第１工程

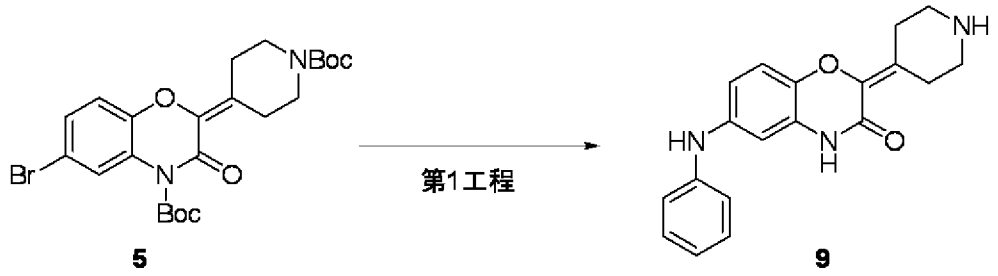
化合物５（５０ｍｇ，０．０９８ｍｍｏｌ）、化合物６（１４．３６ｍｇ，０．１１８ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４．０１ｍｇ，４．９１μｍｏｌ）をＴＨＦ（１ｍＬ）に溶解させ、２ｍｏｌ／Ｌ炭酸ナトリウム（０．１９６ｍｌ，０．３９３ｍｍｏｌ）を加えて、マイクロウェーブ照射下、１４０℃で１０分攪拌した。室温まで冷却した後，酢酸エチルで抽出し，有機層を水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後，４ｍｏｌ／Ｌ－塩酸／酢酸エチル（１．５ｍｌ，６．００ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分攪拌した。得られた白色固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄、乾燥して、化合物８を白色固体として得た（２７ｍｇ，８０％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７７（ｂｒ，２Ｈ），３．１４（ｂｒ，４Ｈ），３．２６（ｂｒ，２Ｈ），７．１３－７．５６（ｍ，８Ｈ），９．０３（ｂｒ，２Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ）

実施例 3

[0126] Ｉ－０１０（化合物９）の合成

[化87]



5 9

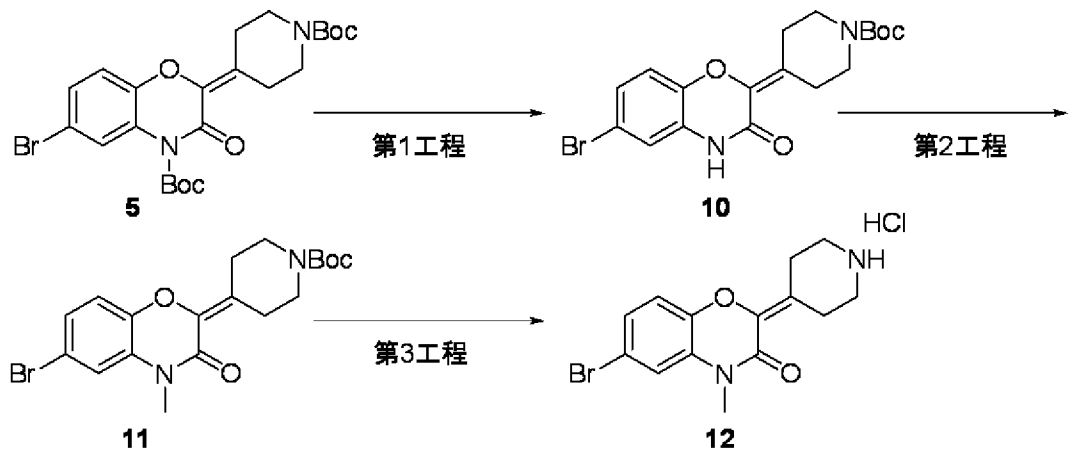
化合物５（３０ｍｇ，０．０５９ｍｍｏｌ）、アニリン（８μＬ，０．０８８ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１．３２２ｍｇ，５．８９μｍｏｌ）、キサントホス（５．１１ｍｇ，８．８３μｍｏｌ）および炭酸セシウム（２６．９ｍｇ，０．０８２ｍｍｏｌ）にジオキサン（１．５ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、８０℃で８時間攪拌した。クロロホルムで抽出して，有機層を水で洗浄し、フェーズセパレーターにより有機層と水層を分離後、溶媒を濃縮した。５０％ＴＦＡ／CH_2Cl_2（１．５ｍｌ，０．０５９ｍｍｏｌ）を加えて１時間攪拌した後、分取型ＬＣＭＳ（メソッドG）で精製し、化合物９を得た（５．２ｍｇ，５５％）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．６５（ｂｒ，２Ｈ），３．０３（ｂｒ，４Ｈ），３．１３（ｂｒ，２Ｈ），６．６３－７．２０（ｍ，８Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｂｒ，１Ｈ）

実施例 4

[0127] Ｉ－０１１（化合物１２）の合成

[化88]



5 10

11 12

第１工程

化合物５（２００ｍｇ，０．３９２ｍｍｏｌ）およびモルホリン（５２μｌ，０．５８８ｍｍｏｌ）をジオキサン（２．５ｍｌ）に溶解させ、８０℃で９時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を１０％クエン酸、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後，ヘキサン－酢酸エチルにより固化させて，化合物１０（１０１ｍｇ，６３％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．９７（ｂｒ，２Ｈ），３．５７（ｂｒ，４Ｈ），６．９９－７．１０（ｍ，３Ｈ），１０．８５（ｂｒ，１Ｈ）．

第２工程

化合物１０（３０ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に溶解させ、０℃に冷却した。水素化ナトリウム（６０％ｉｎオイル，４．４０ｍｇ，０．１１０ｍｍｏｌ）を加え、０℃で３０分攪拌した。その後，ヨウ化メチル（９．１７μｌ，０．１４７ｍｍｏｌ）を加え、０℃から室温で終夜攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、得られた褐色オイル（化合物１１）をそのまま次反応に使用した。

第３工程

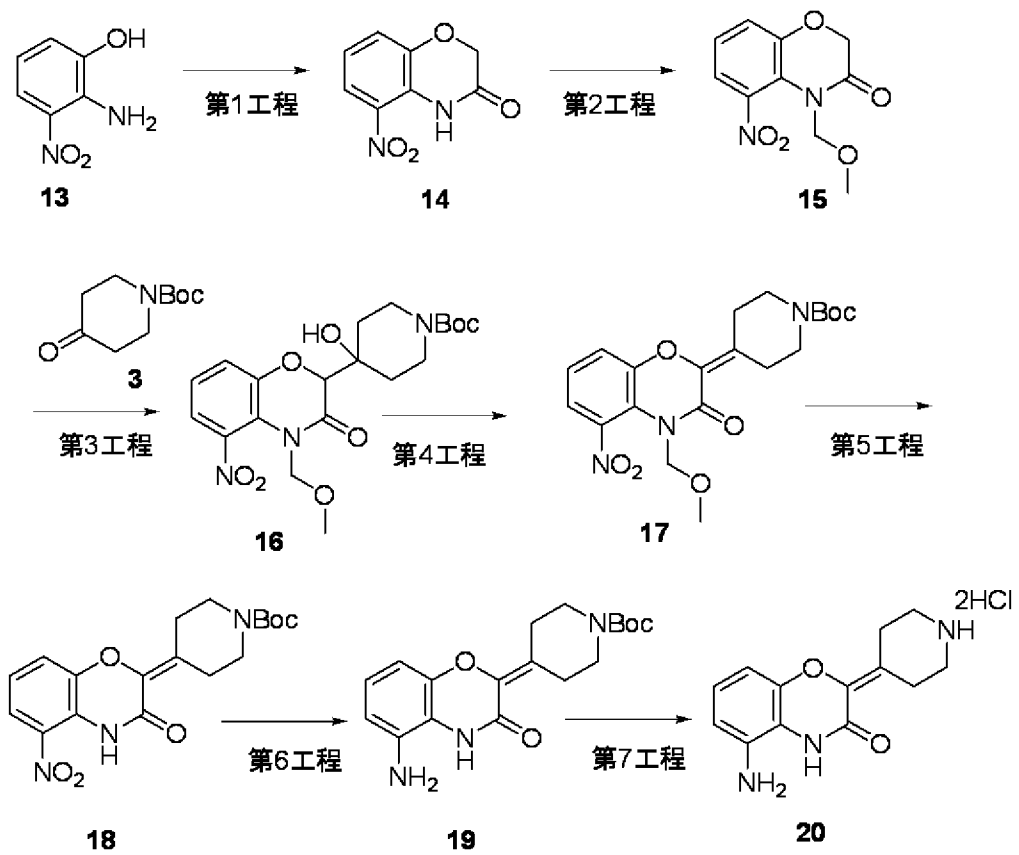
化合物１１を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物１２を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７５（ｂｒ，２Ｈ），３．１３（ｂｒ，４Ｈ），３．１７（ｂｒ，２Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．３５（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｂｒ，２Ｈ）．

実施例 5

[0128] Ｉ－０１２（化合物２０）の合成

[化89]



第１工程

化合物１３（１０ｇ，６４．９ｍｍｏｌ）と炭酸カリウム（２３．３１ｇ，１６９ｍｍｏｌ）にアセトニトリル（１００ｍｌ）を加え、０℃で攪拌した。２－クロロアセチルクロリド（５．６８ｍｌ，７１．４ｍｍｏｌ）を滴下し、３時間還流した。室温まで冷却し、酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後，得られた残渣をヘキサン－酢酸エチルにより固化させて化合物１４（１０．５２ｇ，８４％）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：４．７４（ｓ，２Ｈ），７．１５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），７．４１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．７７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），１０．３６（ｂｒ，２Ｈ）．

第２工程

化合物１４（３ｇ，１５．４５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２０ｍｌ）に溶解さ

せ、０℃で攪拌した。さらにメトキシメチルクロリド（３．５２ｍｌ，４６．４ｍｍｏｌ）とジイソプロピルエチルアミン（９．４５ｍｌ，５４．１ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１時間攪拌した。室温まで冷却し、酢酸エチル、１０％クエン酸水溶液を加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を濃縮後、得られた残渣をヘキサン－酢酸エチルから固化させて、化合物１５（３．３２ｇ，９０％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．９５（ｓ，３Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），７．３２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）．

第３工程

化合物１５および化合物３を用い、実施例１の第２工程に準じて反応を行い、化合物１６を得た。得られた化合物１６は，精製することなく、次反応に使用した。

第４工程

化合物１６を用い、実施例１の第３工程に準じて反応を行い、化合物１７を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．３４（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｂｒ，４Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）

第５工程

化合物１７（３．２ｇ，７．６３ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１５ｍｌ）に溶解させ、室温で攪拌しながら，トリフルオロ酢酸（１５ｍｌ）を加えた。４０℃で６時間攪拌した後、反応液を濃縮した。酢酸エチル（２０ｍｌ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、Boc_2O（１．８

６０ｍｌ，８．０１ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。析出した固体をろ取し、化合物１８（１．９８ｇ，６９．１%）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４２（ｓ，９Ｈ），２．５６（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｍ，２Ｈ），３．４１（ｂｒ，４Ｈ），７．２０（ｄｄ，１Ｈ），７．４８（ｄ，１Ｈ），７．８０（ｄ，１Ｈ）

第６工程

化合物１８（２．１ｇ，５．５９ｍｍｏｌ）を酢酸（２０ｍｌ）に溶解させ、１５℃下で、亜鉛粉（１．８２９ｇ，２８．０ｍｍｏｌ）を加えた。室温で３時間攪拌し、ろ過した後、母液を濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を濃縮し、化合物１９を得た（１．９５ｇ，１００%）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．９４（ｍ，２Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．３８（ｍ，６Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），６．２６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７，６Ｈｚ）６．６６（ｄｄ，１Ｈ），１０．０３（ｓ，１Ｈ）

第７工程

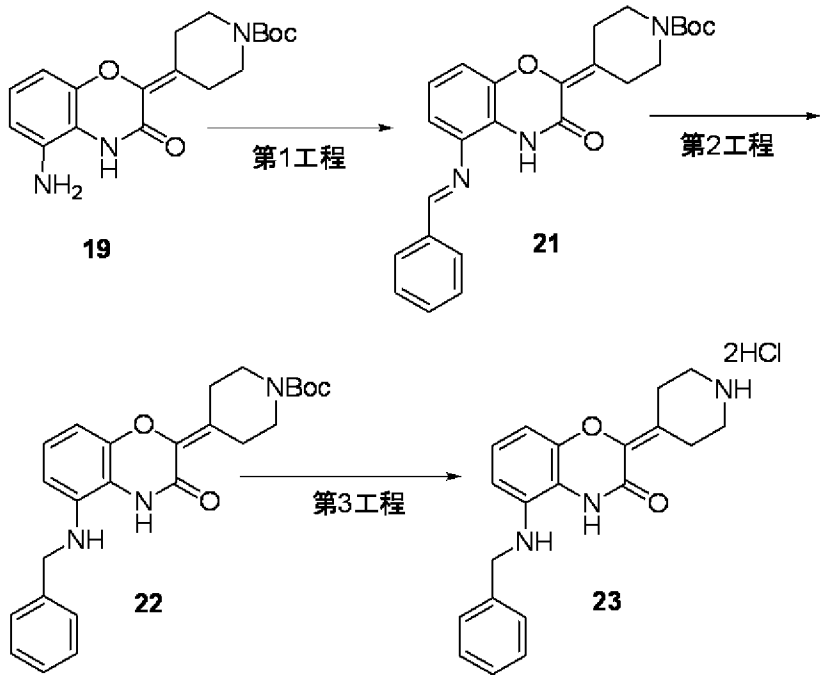
化合物１９を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物２０を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７６（ｂｒ，２Ｈ），３．１３（ｂｒ，４Ｈ），３．２２（ｍ，２Ｈ），６．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），６．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７，６Ｈｚ）６．８８（ｄｄ，１Ｈ），９．２９（ｂｒ，２Ｈ），１０．５６（ｓ，１Ｈ）

実施例 6

[0129] Ｉ－０３５（化合物２３）の合成

[化90]



第１工程

化合物１９（３０ｍｇ，０．０８７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１．５ｍｌ）に溶解しさせ、酢酸（４．９７μｌ，０．０８７ｍｍｏｌ）、ベンズアルデヒド（０．０１１ｍＬ，０．１０４ｍｍｏｌ）を加えて、室温で３０分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン（２ｍｌ）を加えて抽出した後、フェーズセパレーターにより有機層と水層を分離後、溶媒を濃縮し、得られた化合物２０をそのまま次反応に利用した。

第２工程

化合物２０（３７．７ｍｇ，０．０８７ｍｍｏｌ）をメタノール（１．５ｍｌ）に溶解し，０℃で攪拌した．そこへ水素化ホウ素ナトリウム（４．９４ｍｇ，０．１３１ｍｍｏｌ）を加え，室温で１時間攪拌した．１０%クエン酸水溶液でクエンチし，クロロホルムで抽出し，フェーズセパレーターにより有機層と水層を分離後、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付し、ヘキサン／酢酸エチル＝６／１～４／１にて溶出する部分を集め、白色固体の化合物２１（１７．１ｍｇ，４５．０%）を得

た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．９４（ｂｒ，２Ｈ），３．３９（ｂｒ，４Ｈ），４．３０（ｄ，２Ｈ），５．９７（ｂｒ，１Ｈ），６．２５（ｄ，１Ｈ），６．３２（ｄ，１Ｈ），６．７２（ｄｄ，１Ｈ），７．２５（ｂｒ，１Ｈ），７．３２－７．３６（ｍ，４Ｈ），１０．１５（ｓ，１Ｈ）

第３工程

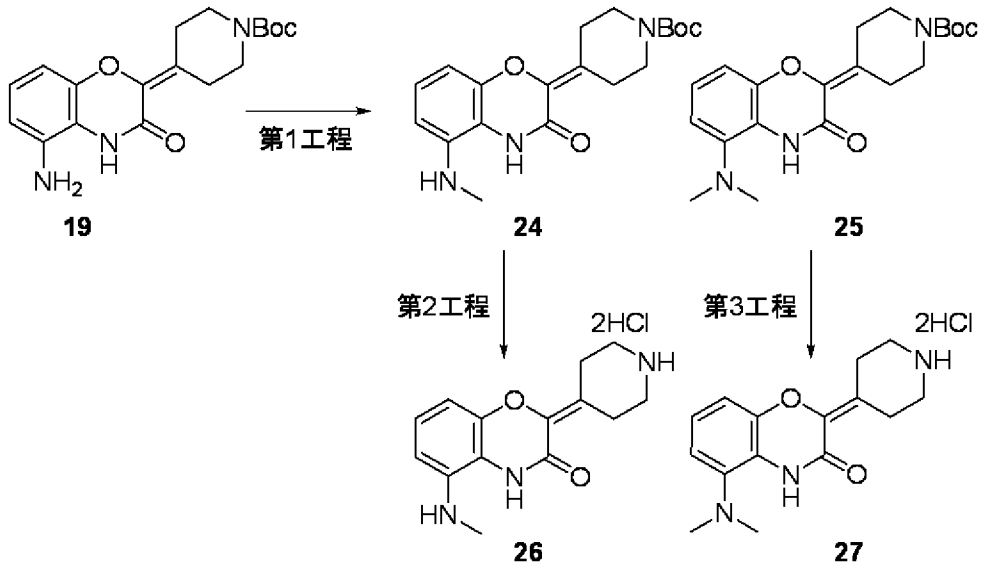
化合物２２を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物２３を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７４（ｂｒ，２Ｈ），３．１２（ｂｒ，４Ｈ），３．２２（ｂｒ，２Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），６．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．３６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．７４（ｄｄ，１Ｈ），７．２５（ｂｒ，１Ｈ），７．３１－７．３６（ｍ，４Ｈ），９．３０（ｂｒ，２Ｈ），１０．３８（ｓ，１Ｈ）．

実施例 7

[0130] Ｉ－０３７（化合物２６）およびＩ－０３６（化合物２７）の合成

[化91]



第１工程

化合物１９（１００ｍｇ，０．２９０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１．５ｍｌ）

に溶解させ、０℃に冷却した。反応液にヨウ化メチル（０．０４５ｍｌ，０．７２４ｍｍｏｌ）とピリジン（０．０７０ｍｌ，０．８７０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。１０％クエン酸水溶液を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝４／１～３／１）で精製して，化合物２４（３９．７ｍｇ，３８．２％）と化合物２５（１２．５ｍｇ，１１．５％）を得た。

化合物２４：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．７２（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝３．６Ｈｚ），２．９４（ｂｒ，２Ｈ），３．３６（ｍ，４Ｈ），５．４４（ｍ，１Ｈ），６．２５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），６．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．７２（ｄｄ，１Ｈ），９．９５（ｓ，１Ｈ）．

化合物２５：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．５９（ｓ，６Ｈ），２．９４（ｂｒ，２Ｈ），３．３７（ｍ，４Ｈ），６．７４－６．９０（ｍ，３Ｈ），９．７４（ｓ，１Ｈ）

第２工程

化合物２４を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物２６を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７５（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｂｒ，４Ｈ），３．２６（ｍ，２Ｈ），６．４６（ｄ，１Ｈ），６．５１（ｄ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，１Ｈ），９．２８（ｂｒ，２Ｈ），１０．３４（ｓ，１Ｈ）

第３工程

化合物２５を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物２７を得た。

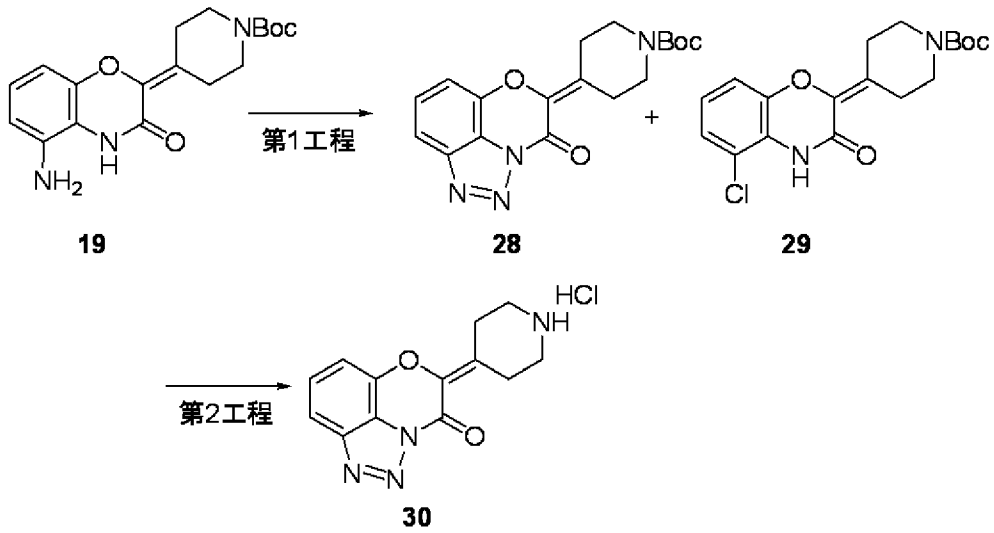
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７８（ｄ，２Ｈ），２．９４（ｓ，６Ｈ），３．１２（ｂｒ，４Ｈ），３．２１（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｂｒ

，２Ｈ），７．２４（ｂｒ，１Ｈ），９．４５（ｂｒ，２Ｈ），１０．７４（ｓ，１Ｈ）

実施例 8

[0131] Ｉ－０３９（化合物３０）の合成

[化92]



第１工程

塩化銅（ＩＩ）（７８ｍｇ，０．５７９ｍｍｏｌ）にアセトニトリル（１ｍｌ）を加え、０℃に冷却した。反応液に２－メチル－２－ニトロプロパン（０．０５５ｍｌ，０．４６２ｍｍｏｌ）を加えた後、０℃で１０分間攪拌した。さらに化合物１９のアセトニトリル溶液（１．５ｍｌ）を加えて、室温で一晩攪拌した。１０％クエン酸水溶液を加えて反応をクエンチし、クロロホルムで抽出した。さらに有機層をフェーズセパレーターにより有機層と水層を分離後、溶媒を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝９／１～４／１）で精製し、化合物２８（１１．５ｍｇ，１０．８９％）と化合物２９（２５．５ｍｇ，２４．７％）を得た。

化合物２８：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４３（ｓ，９Ｈ），２．７８（ｂｒ，２Ｈ），３．１７（ｂｒ，２Ｈ），３．３３（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｄ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，１Ｈ），７．７３（ｄ，１Ｈ）

化合物２９：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２

．９３（ｂｒ，２Ｈ），３．３９（ｂｒ，４Ｈ），６．９７－７．０５（ｍ，３Ｈ）

第２工程

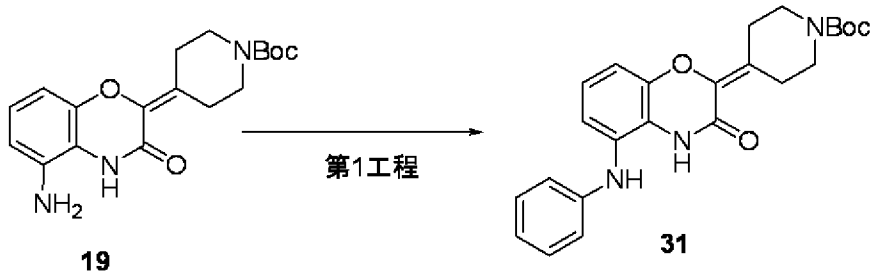
化合物２８を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物３０を得た。

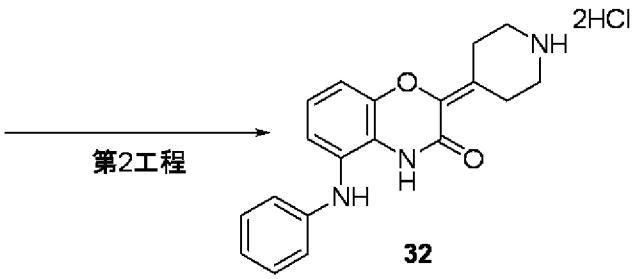
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．９７（ｂｒ，２Ｈ），３．２２（ｂｒ，４Ｈ），３．３９（ｂｒ，２Ｈ），７．２５（ｄ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，１Ｈ），７．７７（ｄ，１Ｈ），９．５１（ｂｒ，２Ｈ）

実施例 9

[0132] Ｉ－０４０（化合物の３２）合成

[化93]





第１工程

化合物１９（１００ｍｇ，０．２９０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（６．５０ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）、キサントホス（２５．１ｍｇ，０．０４３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２３６ｍｇ，０．７２４ｍｍｏｌ）およびブロモベンゼン（０．０３９ｍｌ，０．３７６ｍｍｏｌ）にジオキサン（１．５ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、１１０℃で１３時間還流した。室温まで冷

却した後、１０％クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝６／１～３／１）で精製し、化合物３１（１１．２ｍｇ，９．１８％）を灰色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４２（ｓ，９Ｈ），２．９４（ｂｒ，２Ｈ），３．４０（ｍ，４Ｈ），６．７３（ｂｒ，１Ｈ），６．８３－６．９４（ｍ，６Ｈ），７．２２（ｄｄ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），１０．０７（ｓ，１Ｈ）

第２工程

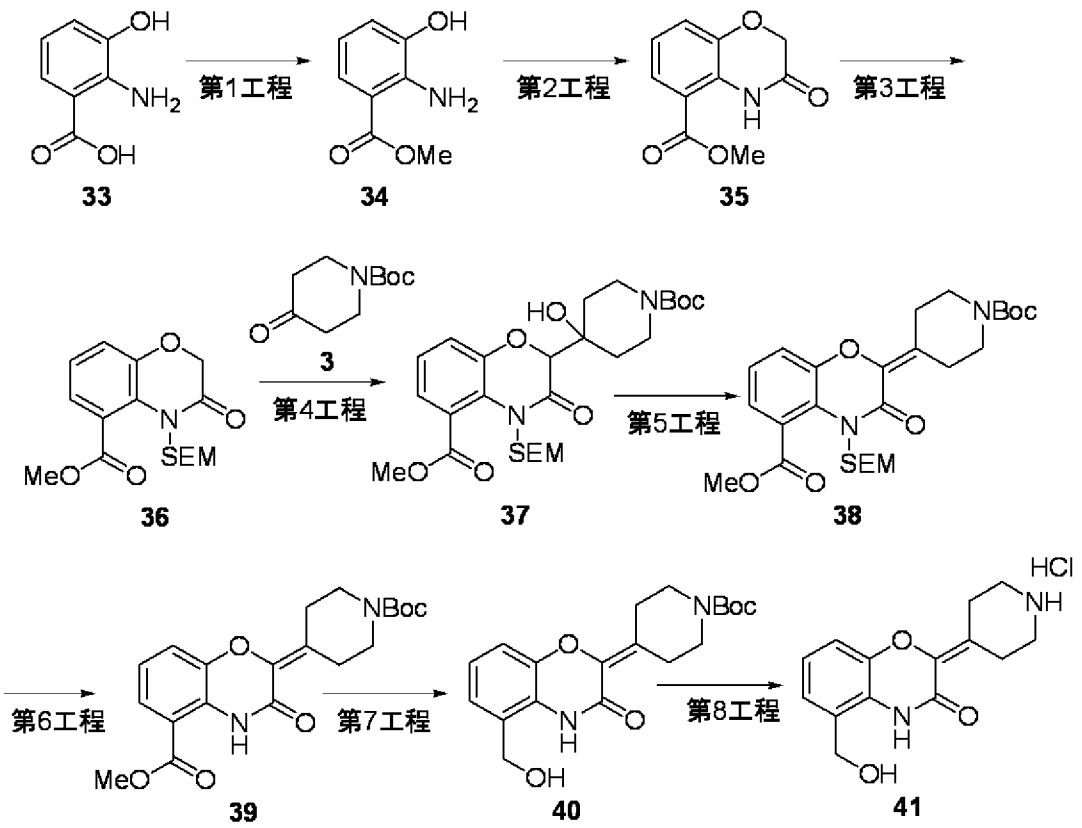
化合物３１を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物３２を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７９（ｂｒ，２Ｈ），３．１５（ｍ，４Ｈ），３．４０（ｂｒ，２Ｈ），６．７０（ｂｒ，１Ｈ），６．８３－６．９９（ｍ，６Ｈ），７．２２（ｄｄ，１Ｈ），９．４３（ｂｒ，２Ｈ），１０．３８（ｓ，１Ｈ）。

実施例 10

[0133] Ｉ－０４２（化合物４１）の合成

[化94]



第１工程

化合物３３（５ｇ，３２．７ｍｍｏｌ）に、メタノール（１５ｍｌ）と濃硫酸（２．５ｍｌ，４５．０ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１０時間加熱した。室温まで冷却した後、氷水（５０ｍｌ）と酢酸エチルを加え、アンモニア水（２０ｍｌ）を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、ヘキサン－酢酸エチルで固化させて、化合物３４（８．０５ｇ，７３．７％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：３．７８（ｓ，３Ｈ），６．１２（ｂｒ，２Ｈ），６．４０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），６．８３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），９．６８（ｓ，１Ｈ）

第２工程

化合物３４を用い、実施例５の第１工程に準じて反応を行い、化合物３５

を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：３．８９（ｓ，３Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），７．０６（ｄｄ，１Ｈ），７．２８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１０．２０（ｓ，１Ｈ）．

第３工程

化合物３５（７．５ｇ，３６．２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４０ｍｌ）に溶解させ、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（１５．４１ｍｌ，８７ｍｍｏｌ）と、ジイソプロピルエチルアミン（１６．４４ｍｌ，９４ｍｍｏｌ）を加えて、６０℃で６時間攪拌した。室温まで冷却した後、１０％クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後，シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝１９／１～９／１）で精製し、化合物３６（１２．９ｇ，１００％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：－０．１６（ｓ，９Ｈ），０．６３（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．２１（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，１Ｈ），７．３２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）

第４工程

化合物３６および化合物３を用い、実施例１の第２工程に準じて反応を行い、化合物３７を得た。得られた化合物３７は、精製することなく次反応に使用した。

第５工程

化合物３７を用い、実施例１の第３工程に準じて反応を行い、化合物３８を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：－０．１７（ｓ，９Ｈ），０．６３（ｄｄ，２Ｈ），１．４１（ｓ、９Ｈ）、２．５６（ｂｒ、２Ｈ）、２．７７（ｂｒ、２Ｈ）、３．２２（ｄｄ，１Ｈ），３．３２（ｓ、２Ｈ）、３．２６

（ｂｒ、４Ｈ）、３．８４（ｓ，３Ｈ），５．２３（ｓ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，１Ｈ），７．４１（ｂｒ，２Ｈ）

第６工程

化合物３８を用い、実施例５の第５工程に準じて反応を行い、化合物３９を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４２（ｓ、９Ｈ）、２．５６（ｂｒ、２Ｈ）、２．９８（ｂｒ、２Ｈ）、３．４３（ｍ、４Ｈ）、３．８９（ｓ，３Ｈ），７．０７（ｄｄ，１Ｈ），７．３５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１０．１３（ｓ，１Ｈ）

第７工程

水素化ホウ素リチウム（７６ｍｇ，３．４７ｍｍｏｌ）にＴＨＦ（３ｍｌ）を加え、０℃で攪拌した。反応液に化合物３９（３００ｍｇ，０．７７２ｍｍｏｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。塩化アンモニウム（４ｍｌ）を加えて反応をクエンチし、クロロホルム（５ｍｌ）を加えて１５分攪拌した。フェーズセパレーターにより有機層と水層を分離後，有機層を濃縮して、白色固体を得た。ヘキサン－酢酸エチルより固化させ、ろ取後、乾燥して化合物４０（１５５ｍｇ，５５．７%）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ、９Ｈ）、２．９３（ｂｒ、２Ｈ）、３．３８（ｍ、４Ｈ）、４．５５（ｓ，２Ｈ），５．３５（ｂｒ，１Ｈ），６．９５－６．９８（ｍ，３Ｈ）

第８工程

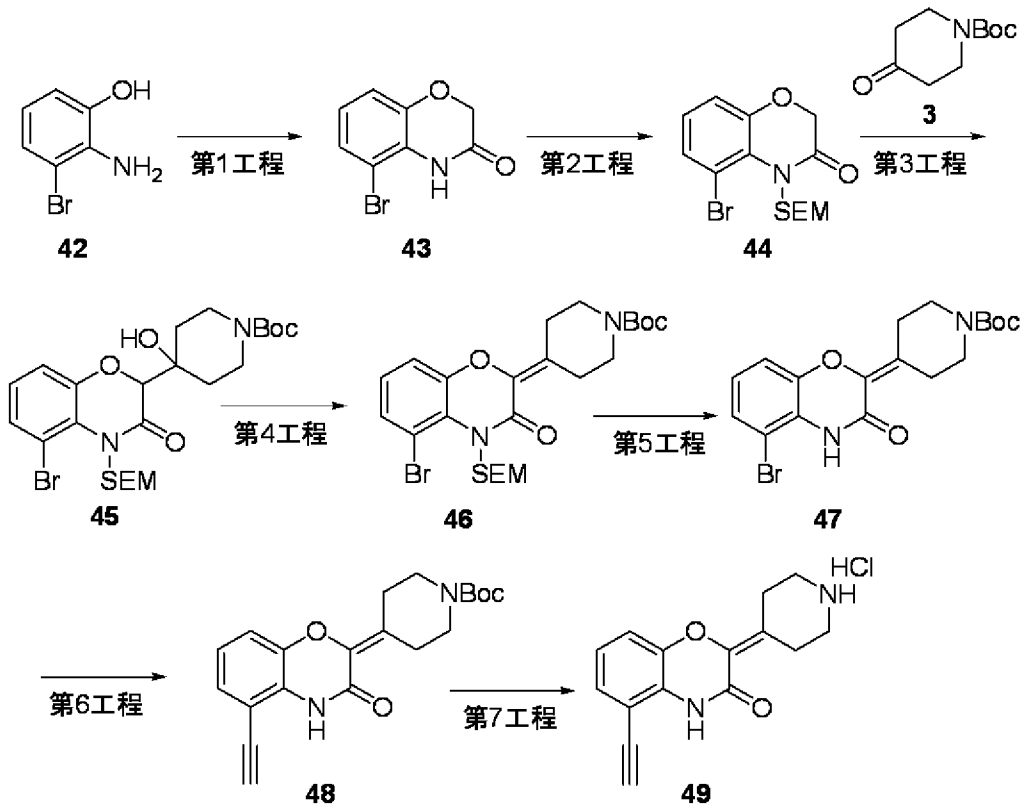
化合物４０を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物４１を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７６（ｂｒ，２Ｈ）、３．１５（ｂｒ，４Ｈ），３．２１（ｂｒ，２Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），６．９５－７．００（ｍ，３Ｈ），１０．０６（ｓ，１Ｈ）

実施例 11

[0134] Ｉ－０４３（化合物４９）の合成

[化95]



第１工程

化合物４２を用い、実施例５の第１工程に準じて反応を行い、化合物４３を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：４．５９（ｓ，２Ｈ），６．９０（ｄｄ，１Ｈ），７．０１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１０．１９（ｓ，１Ｈ）

第２工程

化合物４３を用い、実施例１０の第３工程に準じて反応を行い、化合物４４を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：－０．１６（ｓ，９Ｈ），０．６６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），３．３２（ｂｒ，２Ｈ），４．６４（ｂｒ，２Ｈ），５．６５（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，１Ｈ），７．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．３７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）

第３工程

化合物４４および化合物３を用い、実施例１の第２工程に準じて反応を行い、化合物４５を得た。得られた化合物４５は、精製することなく次反応に使用した。

第４工程

化合物４５を用い、実施例１の第３工程に準じて反応を行い、化合物４６を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：－０．１７（ｓ，９Ｈ），０．６７（ｂｒ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），２．５３（ｂｒ，２Ｈ），２．７０（ｂｒ，２Ｈ），３．３７（ｂｒ，４Ｈ），５．６６（ｓ，２Ｈ），７．０９（ｄｄ，１Ｈ），７．２６（ｄ，１Ｈ），７．３９（ｄ，１Ｈ）

第５工程

化合物４６（２．０５ｇ，３．８０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１０ｍｌ）に溶解させ、０℃で攪拌した。反応液にトリフルオロ酢酸（８ｍｌ，１０４ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で３０分攪拌した。反応液を濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、室温で攪拌した。さらにBoc_2O（１．１ｍｌ，４．７５ｍｍｏｌ）を加えて、室温で１時間攪拌した。析出してきた白色固体をろ取し、ヘキサン－酢酸エチルで洗浄した後、乾燥して、化合物４７（１．４８ｇ，９５％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．９３（ｂｒ，２Ｈ），６．９２（ｄｄ，１Ｈ），７．０９（ｄ，１Ｈ），７．２６（ｄ，１Ｈ），１０．１６（ｓ，１Ｈ）

第６工程

化合物４７、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１０．３ｍｇ，１４．７μｍｏｌ）およびヨウ化銅（２．８ｍｇ，１４．７μｍｏｌ）にＤＭＦ（１ｍｌ）、エチルトリメチルシラン（０．０６３ｍｌ，０．４４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．０６０ｍｌ，０．４４ｍｍｏｌ）を加えた後、窒素雰囲気下，７０℃で６時間攪拌した。メタノール（

１．５ｍｌ）を加えて０℃に冷却し、２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍｌ）を加えた後、室温で１５分間攪拌した。１０%クエン酸水溶液を加えてで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層をセライトろ過し、ろ液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝９／１～４／１）で精製し，化合物４８（９ｍｇ，１７．３２%）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．９３（ｂｒ，２Ｈ），３．４０（ｍ，４Ｈ），４．５０（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，１Ｈ），７．１１（ｍ．２Ｈ），１０．０４（ｂｒ，１Ｈ）

第７工程

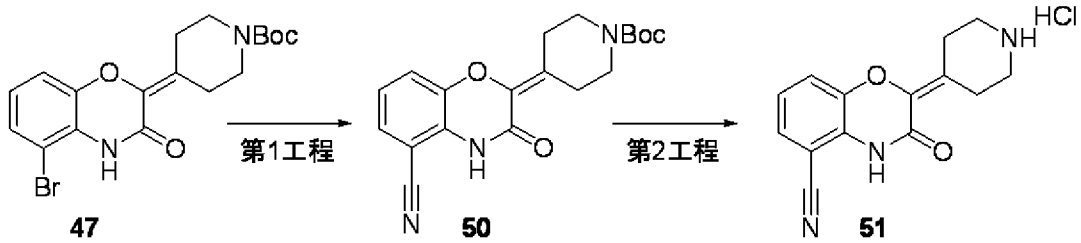
化合物４８を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物４９を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７６（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，１Ｈ），７．１１（ｍ．２Ｈ），９．１４（ｂｒ，２Ｈ），１０．２１（ｓ，１Ｈ）

実施例 12

[0135] Ｉ－０４５（化合物５１）の合成

[化96]



第１工程

化合物４７（５０ｍｇ，０．１２２ｍｍｏｌ）、シアン化銅（２４．０７ｍｇ，０．２６９ｍｍｏｌ）にＤＭＦ（１ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、１４０℃で８時間攪拌した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え、室温で攪拌した。さらにBoc_2O（０．０１７ｍ

Ｉ，０．０７３ｍｍｏｌ）を加えて２０分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝６／１～３／１）で精製し、化合物５０（１７．２ｍｇ，３９．６％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．９２（ｂｒ，２Ｈ），３．４０（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｄｄ，１Ｈ），７．３９（ｍ．２Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ）

第２工程

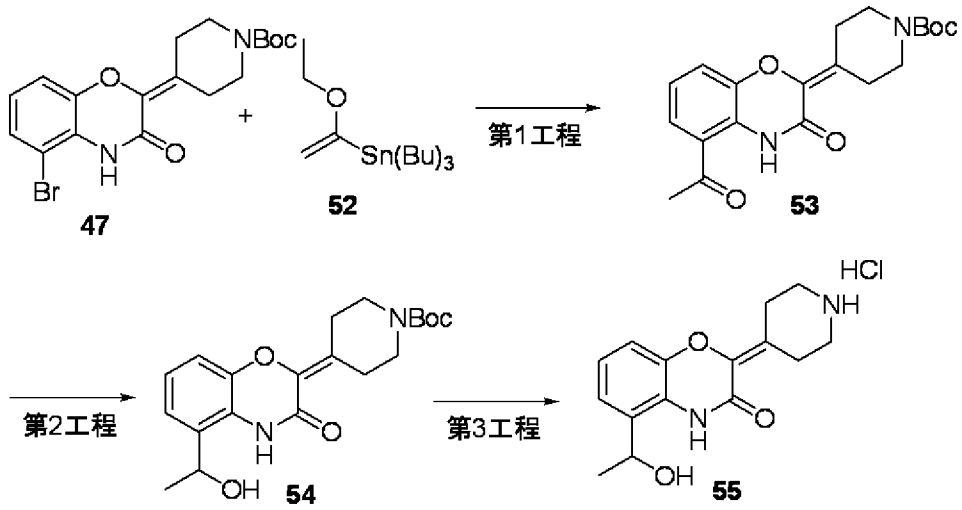
化合物５０を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物５１を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．７８（ｂｒ，２Ｈ），３．１４（ｍ，４Ｈ），３．１８（ｂｒ，２Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）），７．４２（ｍ．２Ｈ），９．３１（ｂｒ，２Ｈ），１１．２７（ｓ，１Ｈ）

実施例 13

[0136] Ｉ－０４７（化合物５５）の合成

[化97]



第１工程

化合物４７（７００ｍｇ，１．７１０ｍｍｏｌ）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（６０．０ｍｇ，０．０８６ｍｍｏｌ）およびトリブチル（１－エトキシビニル）スズ（５２，０．８６７ｍｌ，２．５７ｍｍｏｌ）にジオキサン（１ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、１１０℃で２時間還流した。室温まで冷却した後、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸水溶液を加え、室温で１０分撹拌した。酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、Boc_2O（０．１９９ｍｌ，０．８５５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝４／１～３／１）で精製し、化合物５３（６２０ｍｇ，９７％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），２．５５（ｂｒ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｂｒ，２Ｈ），３．３９（ｍ，４Ｈ），７．１２（ｄｄ，１Ｈ），７．３６（ｂｒ，１Ｈ），７．７２（ｄ，１Ｈ），１０．７６（ｓ，１Ｈ）

第２工程

化合物５３をメタノール（１．５ｍｌ）とＴＨＦ（１ｍｌ）に溶解させ、０℃で撹拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム（１０．１６ｍｇ，０．２６９ｍｍｏｌ）を加え、０℃で３０分、撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応をクエンチした後、クロロホルムで抽出した。フェーズセパレーターにより有機層と水層を分離後、有機層を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝４／１～２／１）で精製し、化合物５４（４５．２ｍｇ，９０％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．３１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），１．４１（ｓ，９Ｈ），２．５１（ｂｒ，２Ｈ），２．９５（ｂｒ，２Ｈ），３．３８（ｍ，４Ｈ），５．０２（ｂｒ，１Ｈ），５．６５（ｂｒ，１Ｈ），６．９４（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｂｒ，１Ｈ），９．９２（ｓ，１

Ｈ）

第３工程

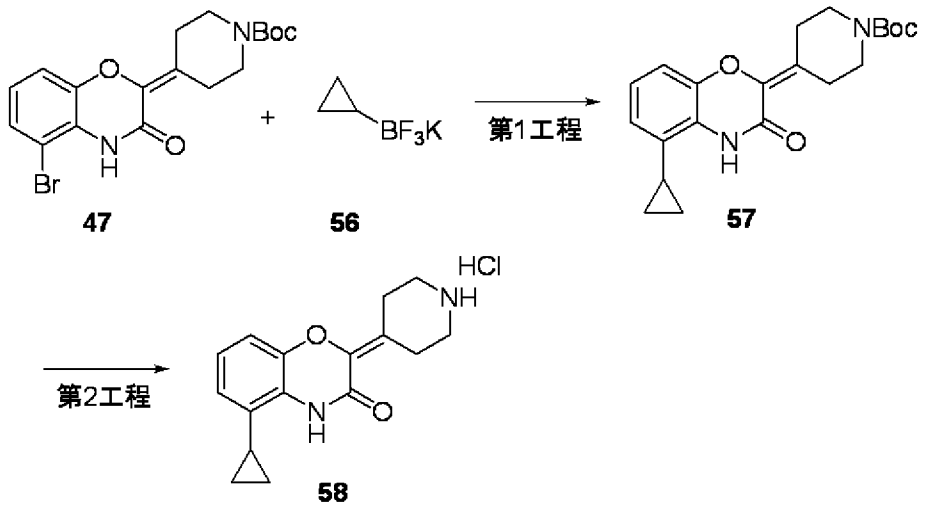
化合物５４を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物５５を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．３０（ｄ，３Ｈ），２．７５（ｂｒ，２Ｈ），３．１３（ｍ，６Ｈ），５．０５（ｂｒ，１Ｈ），６．９６－７．２６（ｍ，３Ｈ），９．１６（ｂｒ，２Ｈ），１０．０５（ｓ，１Ｈ）

実施例 14

[0137] Ｉ－０５０（化合物５８）の合成

[化98]



第１工程

化合物４７（３０ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）、化合物５６（１６．２７ｍｇ，０．１１０ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１．６４６ｍｇ，７．３３μｍｏｌ）、ブチルジ－１－アダマンチルホスフィン（３．９４ｍｇ，１１．００μｍｏｌ）および炭酸セシウム（７１．６ｍｇ，０．２２０ｍｍｏｌ）にトルエン（０．５ｍｌ）と水（０．０５ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、１００℃で９時間攪拌した。室温まで冷却した後、水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン－酢酸エチル＝４／１～２／１）で精製して、化合物５７（１３ｍｇ，４７．９%）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：０．５９（ｍ，２Ｈ），０．９２（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），２．０２（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｂｒ，２Ｈ），６．６３（ｄ，１Ｈ），６．８７（ｂｒ，２Ｈ），１０．２９（ｓ，１Ｈ）

第２工程

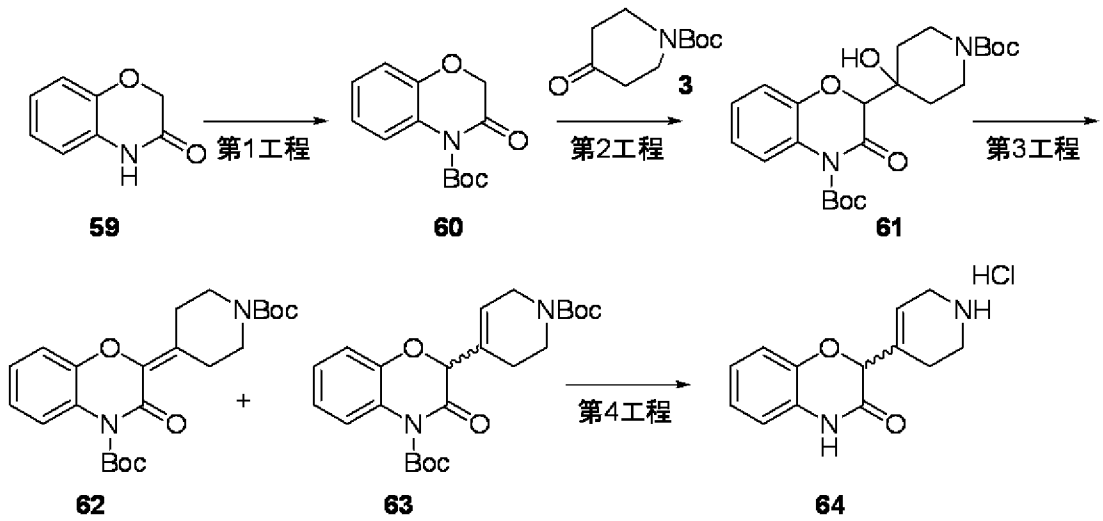
化合物５７を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物５８を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：０．６０（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｂｒ，２Ｈ），３．１４（ｂｒ，４Ｈ），３．２２（ｂｒ，２Ｈ），６．６５（ｄ，１Ｈ），６．８９（ｂｒ，２Ｈ），９．２５（ｂｒ，２Ｈ），１０．４２（ｓ，１Ｈ）

実施例 15

[0138] Ｉ－００３（化合物６４）の合成

[化99]



第１工程

化合物５９を用い、実施例１の第１工程に準じて反応を行い、化合物６０を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．５５７（ｓ，９Ｈ），４．６９３（ｓ，２Ｈ），７．１０７（ｂｒ，４Ｈ）

第２工程

化合物６０および化合物３を用い、実施例１の第２工程に準じて反応を行い、化合物６１を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．３８８（ｓ，９Ｈ），１．５５８（ｓ，９Ｈ），２．３４９（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），３．６１０（ｔ，４Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），４．６７１（ｓ，１Ｈ），４．９６８（ｓ，１Ｈ），６．９０６－７．０５０（ｍ，４Ｈ）

第３工程

化合物６１を用い、実施例１の第１工程に準じて反応を行い、化合物６２と化合物６３（化合物６２との混合物）を得た。

化合物６２：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４１２（ｓ，９Ｈ），１．５６８（ｓ，９Ｈ），２．５７７（ｂｒ，２Ｈ），２．８８０（ｂｒ，２Ｈ），７．０２３－７．１８３（ｍ，４Ｈ）．

第４工程

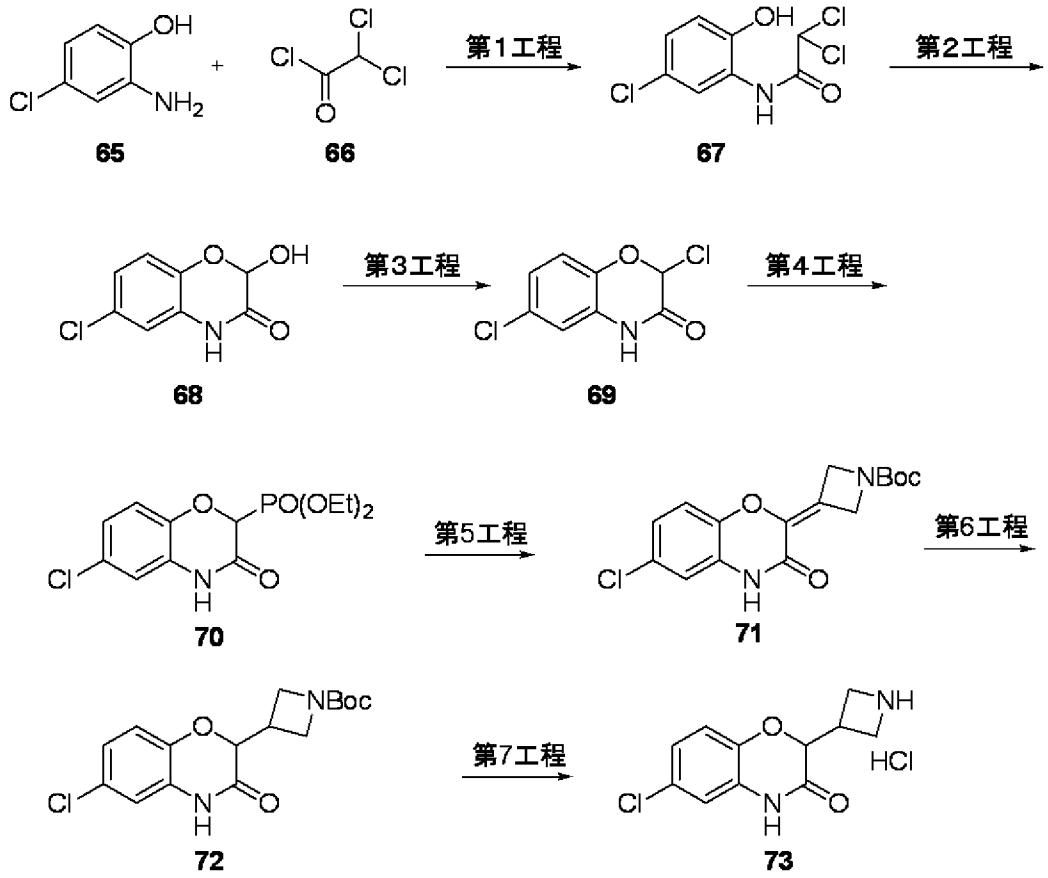
化合物６３を用い，実施例１の第４工程に準じて反応を行い、分取型ＬＣＭＳ（メソッドＩ）で精製し、化合物６４を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．０１２（ｂｒ，２Ｈ），２．８４９（ｂｒ，２Ｈ），５．０００（ｓ，１Ｈ），５．７１３（ｂｒ，１Ｈ），６．９２６（ｂｒ，４Ｈ）。

実施例 16

[0139] Ｉ－０５２（化合物７３）の合成

[化100]



第１工程

化合物６５（４９．１ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（７１．６ｍＬ、５１３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液に、氷冷下、化合物６６（５０．５ｇ、３４２ｍｍｏｌ）を滴下し、室温にて０．５時間攪拌した。反応液を２ｍｏｌ／Ｌ塩酸水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、淡茶色の化合物６７（７６．７ｇ、収率８８．０%）を得た。化合物６７は精製することなく次工程に用いた。

^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：６．９２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．７ａｎｄ２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），９．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝６．３ｈＺ，１Ｈ），１０．５３（ｓ，１Ｈ）

第２工程

炭酸水素ナトリウム（３５．２ｇ、４１９ｍｍｏｌ）の水溶液（２．１Ｌ）に化合物６７（５６．７ｇ、２２３ｍｍｏｌ）を加え、加熱還流を行なった。反応開始後、４０分後と８０分後に炭酸水素ナトリウム（７．４８ｇ、８９．２ｍｍｏｌ）を２回に分けて加え、２回目の添加後、さらに２５分加熱還流を行った。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルより結晶化することにより化合物６８（４３．４ｇ、収率９７．６%）を得た。融点２２６．２－２２７．６℃（ｄｅｃｏｍｐ）

^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：５．４９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４ａｎｄ０．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．７ａｎｄ２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｂｒｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝６．３ｈＺ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ）

第３工程

化合物６８（２２．４ｇ、１１２ｍｍｏｌ）とジメチルホルムアミド（０．８７１ｍＬ、１１．２ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（４４７ｍＬ）を加熱還流し、塩化チオニル（１８．７ｇ、１５７ｍｍｏｌ）を２０分かけて滴下し、滴下終了後さらに２５分加熱還流を行った。反応液を室温に冷却後、減圧濃縮して淡茶色の化合物６９を得た。化合物６９は、更なる精製を行わずに直ちに次工程に用いた。

第４工程

粗製の化合物６９に亜リン酸トリエチル（３９．２ｍＬ、２２４ｍｍｏｌ）を加え、１０分加熱還流を行なった。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮後にジイソプロピルエーテルより結晶化を行い、淡黄色の化合物７０（２６．６ｇ、２工程通算収率７４．３%）を得た。融点１１９．２－１２０．３℃

^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．１７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），３．９５－４．１４（ｍ，４Ｈ）

，６．８７（ｄｄ，Ｊ＝２．１ａｎｄ０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．７ａｎｄ２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｂｒｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），１１．０３（ｓ，１Ｈ）

第５工程

化合物７０（７５ｍｇ，０．２３５ｍｍｏｌ）及びＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－オキソアゼチジン（１２０ｍｇ，０．７０４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（０．７５ｍｌ）溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３１．６ｍｌ，０．２８２ｍｍｏｌ）を加え、室温にて９０分間攪拌した。反応液を５０％メタノール水溶液（２ｍｌ）で希釈し、析出した固体をろ取した。得られた固体を５０％メタノール水溶液で洗浄し、化合物７１（６６．７ｍｇ，収率８４％）を得た。

^{1}ＨＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ）δ：１．４１（ｓ，９Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．７１（ｓ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．９６－７．０５（ｍ，２Ｈ），１１．０－１１．２（ｂｒ，１Ｈ）

第６工程

化合物７１（５０ｍｇ，０．１４８ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．５ｍｌ）溶液に酸化白金・ｘ水和物（３０ｍｇ）を加え、１気圧水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をセライトでろ過した後に、ろ液を減圧下濃縮し、化合物７２（５５．４ｍｇ，粗収率１１０％）を得た。化合物７２は精製せず、次工程に用いた。

^{1}ＨＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ）δ：１．３８（ｓ，９Ｈ），１．１４－１．２４（ｍ，１Ｈ），３．８０－４．００（ｍ，４Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．９４－７．０３（ｍ，２Ｈ），１０．９（ｓ，１Ｈ）

第７工程

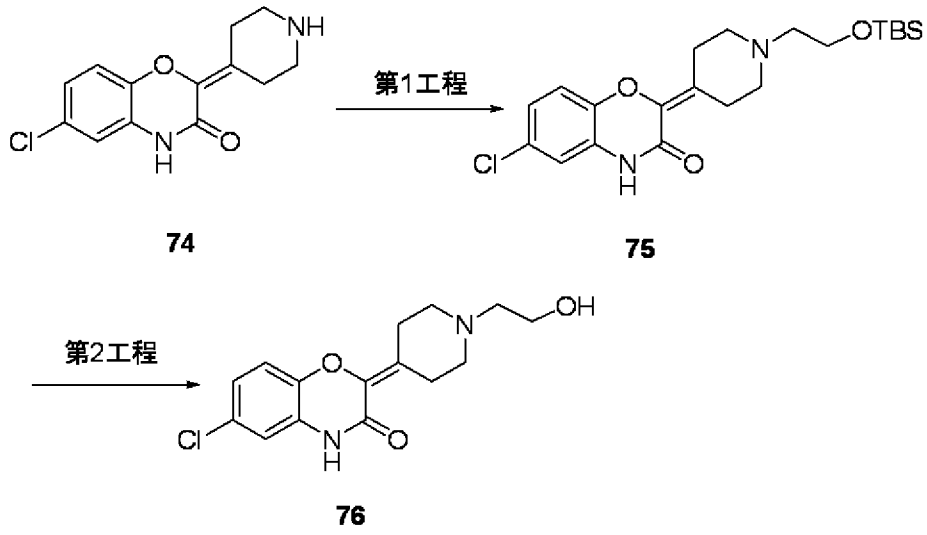
化合物７２（２０ｍｇ，０．０５９ｍｍｏｌ）を４ｍｏｌ／Ｌ塩酸－酢酸エチル溶液（０．５ｍｌ）に溶解させ、室温にて、１．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後に、析出した固体をろ取した。得られた固体

を酢酸エチルで洗浄し、化合物７３（１３．２ｍｇ，収率８１％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（ｄ６－ＤＭＳＯ）δ：１．１３－１．２２（ｍ，１Ｈ），３．９３－４．１２（ｍ，４Ｈ），４．９６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－７．０８（ｍ，３Ｈ），９．１２－９．３８（ｂｒ，２Ｈ），１１．１（ｓ，１Ｈ）

実施例 17

[0140] Ｉ－０２８（化合物７６）の合成

[化101]



第１工程

化合物７４（７０ｍｇ，０．２６４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３ｍＬ）およびメタノール（１．５ｍＬ）の混合溶媒に溶解させ、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシラニルオキシ）－アセトアルデヒド（１０１μＬ，０．５２９ｍｍｏｌ）、酢酸（４５μＬ，０．７９３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間攪拌した。この反応液に、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（１６８ｍｇ，０．７９３ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で２時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮後、得られた残渣ををアミノクロマトグラフィーで精製し、茶色の油状物質の化合物７５（５０ｍｇ、４５％）を茶色の油状物質として得た。

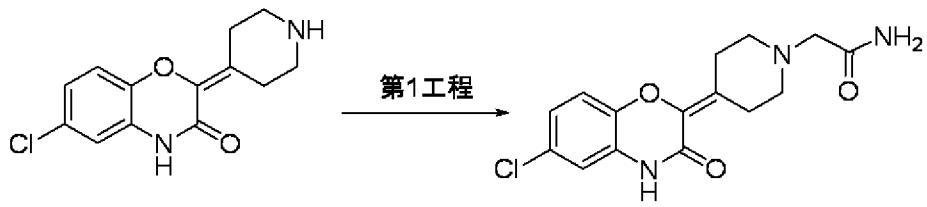
第２工程

化合物７５（５０ｍｇ，０．１１８ｍｏｌ）を酢酸エチル（２ｍＬ）に溶解させ、塩酸－酢酸エチル溶液（１．５ｍＬ，６ｍｍｏｌ）を加えて、室温で４０分間攪拌した。この反溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を濃縮後、得られた残渣をアミノクロマトグラフィーで精製し、化合物７６（１３ｍｇ、３６%）を薄黄色の粉体として得た。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：２．５０－２．５２（ｍ，８Ｈ），２．９７（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），４．３９（ｂｓ，１Ｈ），６．８８－７．０４（ｍ，４Ｈ）１０．６３（ｂｓ，１Ｈ）

実施例 18

[0141] Ｉ－０２９（化合物７７）の合成

[化102]



74 77

第１工程

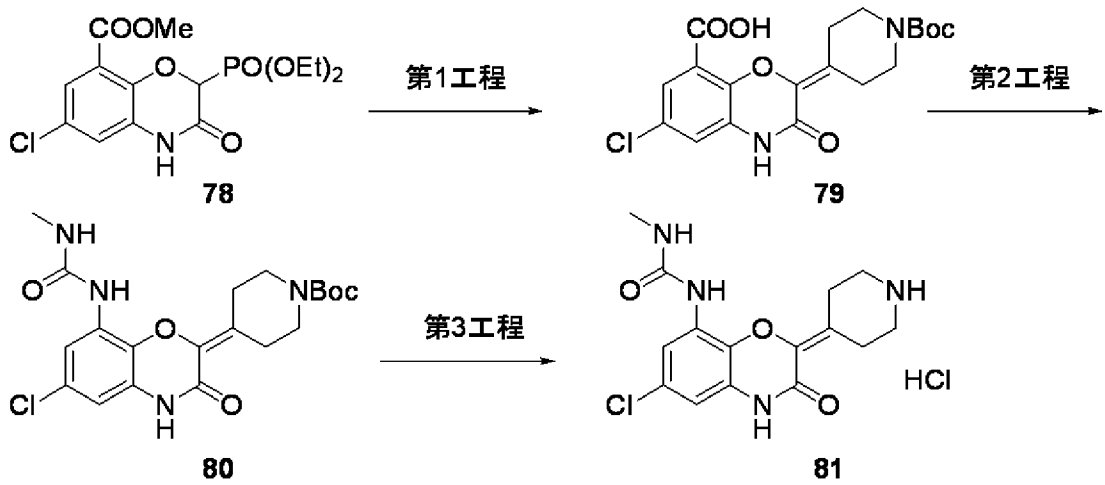
化合物７４（５０ｍｇ，０．１８９ｍｍｏｌ）をメタノール（０．５ｍＬ）、アセトン（３，５ｍＬ）に溶解させ、炭酸カリウム（５３ｍｇ，０．３７８ｍｍｏｌ）、２－ヨードアセトアミド（４５ｍｇ，０．２４６ｍｍｏｌ）を加えて、室温で１時間攪拌した。この反溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を濃縮後、析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた固体を真空下で乾燥し、化合物７７（４４ｍｇ，７２%）を灰色の粉末として得た。

^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ：２．５８（ｓ，６Ｈ），２．９３（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），６．９６－７．４４（ｍ，５Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ）

実施例 19

[0142] Ｉ－０６２（化合物８１）の合成

[化103]



第１工程

メチル ３－アミノ―５－クロロ－２－ヒドロキシベンゾエート（Methyl 3-amino-5-chloro-2-hydroxybenzoate）を出発化合物として上記参考例１に準じて合成した化合物７８（７２０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）とＮ－ｔ－ブトキシカルボニル－４－オキソピペリジン（１．５２ｇ、７．６３ｍｍｏｌ）のメタノール（７．２ｍｌ）溶液に１ｍｏｌ／Ｌナトリウムメトキシドーメタノール溶液（１４．５ｍＬ，１４．５ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で２時間攪拌し、その後、水（１４．５ｍＬ）及びメタノール（１４．５ｍＬ）を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水で薄め、３０％酢酸エチルーヘキサン溶液で洗浄した後に、水層をクエン酸で酸性（ｐＨ＝２）にし、２０％テトラヒドロフラン－酢酸エチル溶液で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を７０％酢酸エチルーヘキサン溶液に懸濁させ、ろ取し、化合物７９（４９４ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４８（ｓ，９Ｈ），２．６２－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．９４－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．４５（ｍ，４Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），１１．０１

（ｓ，１Ｈ），１２．９９－１３．６６（ｓ，１Ｈ）．

第２工程

化合物７９（３０ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）のトルエン（０．９ｍｌ）懸濁液にトリエチルアミン（１５μＬ、０．１１０ｍｍｏｌ）及びジフェニルホスホリルアジド（１９μｌ、０．０８８ｍｍｏｌ）を加え、加熱還流下１．５時間攪拌した。その後、２ｍｏｌ／Ｌメチルアミンーテトラヒドロフラン溶液（３６７μＬ、０．７３４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、化合物８０（２３．７ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：１．４２（ｓ，９Ｈ），２．６０－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．９４－３．００（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．４８（ｍ，４Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），１１．０１（ｓ，１Ｈ）．

第３工程

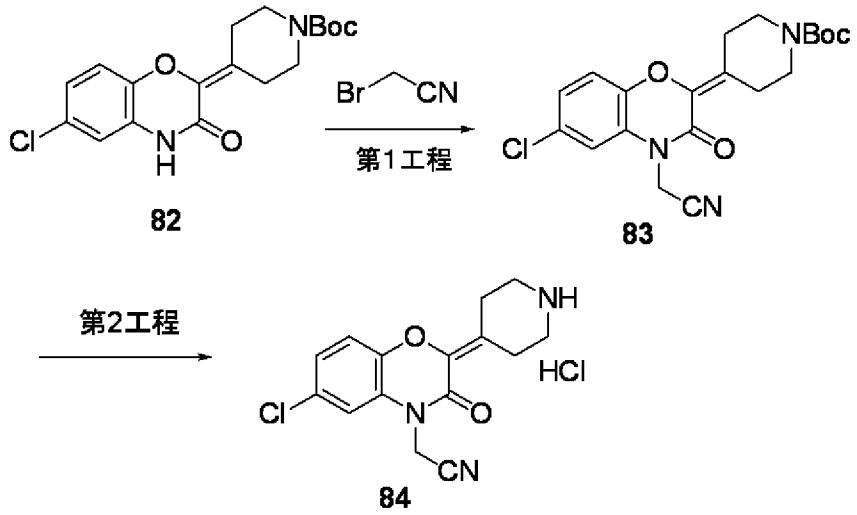
化合物８０（２３．３ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を４ｍｏｌ／Ｌ塩酸ー酢酸エチル溶液（２ｍＬ、８．００ｍｍｏｌ）に懸濁させ、室温にて４５分間攪拌させた。その後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を５０％酢酸エチルーヘキサン溶液に懸濁させ、ろ取し、化合物８１（１８．２ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．６４（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．９７（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．１９（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．２６（ｍ，２Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），７．３６－７．５３（ｂｒ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１１．００（ｓ，１Ｈ）．

実施例 20

[0143] Ｉ－０６１（化合物８４）の合成

[化104]



第１工程

６－クロロ―２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジン－３（４Ｈ）－オン（６－Ｃｈｌｏｒｏ－２Ｈ－１，４－ｂｅｎｚｏｘａｚｉｎ－３（４Ｈ）－ｏｎｅ）を出発化合物として実施例１０の第３～６工程に準じて合成した化合物８２（１００ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）とジイソプロピルエチルアミン（０．１２ｍＬ、０．６８５ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（２ｍＬ）溶液に　２－ブロモアセトニトリル（０．０２９ｍＬ、０．４１１ｍｍｏｌを加え、６０℃で１．５時間攪拌後、炭酸セシウム（１７９ｍｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）を加え更に６０℃で５．５時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、５％クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液次いで水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン／酢酸エチル　＝５／１にて溶出する部分を集め、無色油状物として化合物８３（７２ｍｇ、収率６５％）を得た。化合物８３は精製することなく次工程に用いた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：１．４８（ｓ，９Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．５８（ｍ，４Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝２．１

Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝２．１，８．４Ｈｚ，１Ｈ）

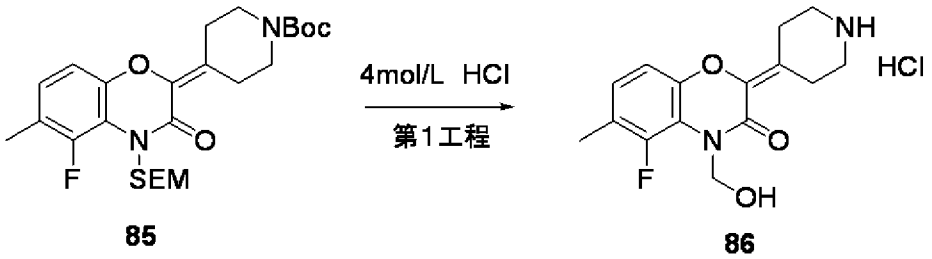
第２工程

化合物８３を用い、実施例１の第４工程に準じて反応を行い、化合物８４（Ｉ－０６１）を得た。物理恒数を表１６に示した。

実施例 21

[0144] Ｉ－０７０（化合物８６）の合成

[化105]



85 86

第１工程

２－アミノ―４－フルオロ―３－メチルフェノール（2-Amino-4-fluoro-3-methylphenol）を出発化合物として実施例１０の第２～５工程に準じて合成した化合物８５（８６ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）に４ｍｏｌ／Ｌの塩化水素／酢酸エチル溶液を加え、室温で２０分撹拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、白色固体として化合物８６（３７ｍｇ、収率６５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ６）δ：２．２４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，３Ｈ），２．７０－２．８４（ｍ，２Ｈ），３．００－３．２０（ｍ，６Ｈ），５．９０（ｓ，２Ｈ），６．９７－７．１５（ｍ，２Ｈ），９．０９（ｓ，２Ｈ）

[0145] 一般的製造法および実施例に記載の方法に準じて以下の化合物を得た。構造および物性を以下に示す。

（化合物の同定方法）

本発明の化合物のＬＣ／ＭＳデータは、以下の１０の条件（メソッドＡ～

Ｊ）のいずれかで測定し、保持時間および［Ｍ＋Ｈ］+を示した。

[0146] （メソッドＡ）

カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（５μｍ、ｉ．ｄ．４．６ｘ５０ｍｍ）（Ｗａｔｅｒｓ）

流速：３ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

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

（メソッドＢ）

カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ（２．２μｍ、ｉ．ｄ．５０ｘ３．０ｍｍ）（Ｓｈｉｍａｄｚｕ）

流速：１．６ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

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

（メソッドＣ）

カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８（２）（５μｍ、ｉ．ｄ．４．６ｘ５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）

流速：３ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

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

（メソッドD）

カラム：Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ（５μｍ、ｉ．ｄ．４．６ｘ５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）

流速：３ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１%ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１%ギ酸含有メタノール溶液

グラジェント：３．５分間で５%－１００%溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．５分間、１００%溶媒［Ｂ］を維持した。

（メソッドE）

カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（５μｍ　ｉ．ｄ．４．６ｘ５０ｍｍ）（Ｗａｔｅｒｓ）

流速：２ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は１０ｍM炭酸アンモニウム含有水溶液、［Ｂ］はアセトニトリル

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

（メソッドF）

カラム：Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ（５μｍ、ｉ．ｄ．４．６ｘ５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）

流速：３ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は１０ｍM炭酸アンモニウム含有水溶液、［Ｂ］はメタノール

グラジェント：３．５分間で５%－１００%溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．５分間、１００%溶媒［Ｂ］を維持した。

（メソッドG）

カラム：Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８（５μｍ　ＯＢＤ，ｉ．ｄ．１９ｘ５０ｍｍ）（Ｗａｔｅｒｓ）

流速：２５ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．３％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．３％ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジェント：５分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、１分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

（メソッドＨ）

カラム：Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ（Ｃ１８，５μｍ　ＡＸＩＡ　Ｐａｃｋｅｄ，ｉ．ｄ．２１．２ｘ５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）

流速：２５ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有メタノール溶液

グラジェント：５分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、１分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

（メソッドＩ）

カラム：Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　Ｃ１８（Ｃ１８　５μｍ　ＯＢＤ，ｉ．ｄ．１９ｘ５０ｍｍ）（Ｗａｔｅｒｓ）

流速：２５ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は１０ｍＭ炭酸アンモニウム含有水溶液、［Ｂ］はアセトニトリル

グラジェント：５分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、１分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

（メソッドＪ）

カラム：Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ（Ｃ１８，５μｍ　ＡＸＩＡ　Ｐａｃｋｅｄ，

ｉ．ｄ．２１．２ｘ５０ｍｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）

流速：２５ｍＬ／分

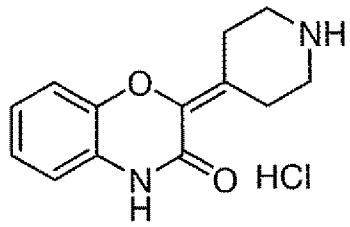
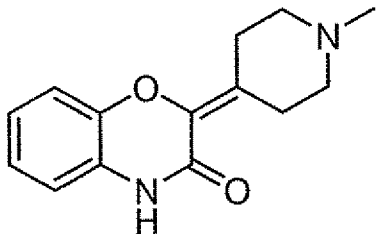
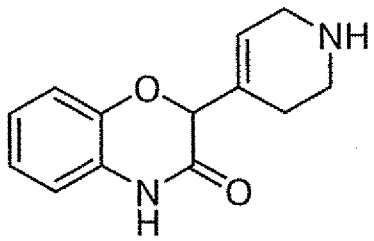
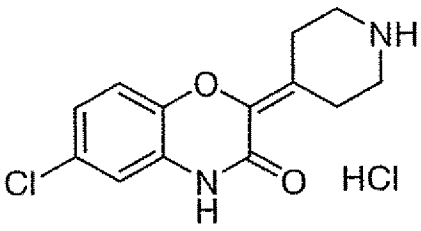
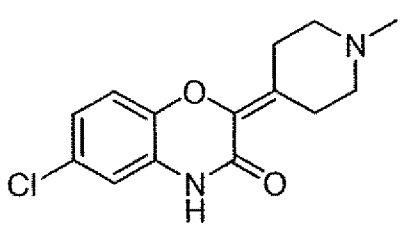
ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

移動相：［Ａ］は１０ｍＭ炭酸アンモニウム含有水溶液、［Ｂ］はメタノール

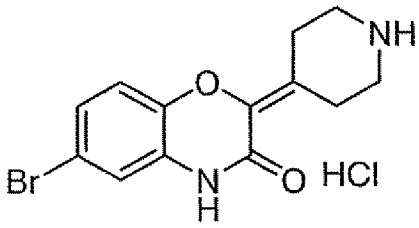
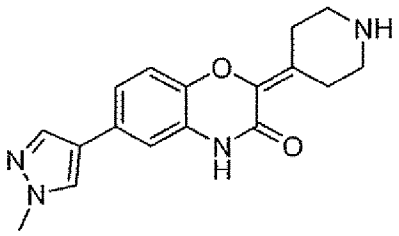
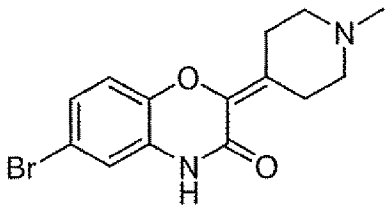
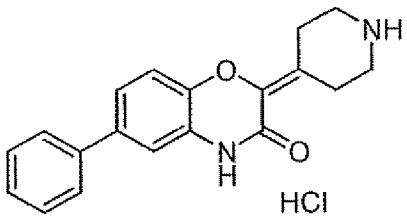
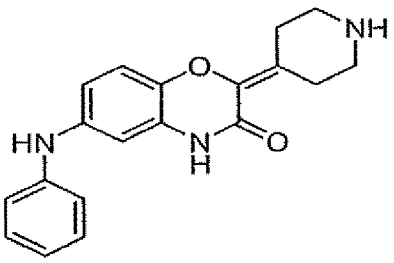
グラジェント：５分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、１分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

[0147]

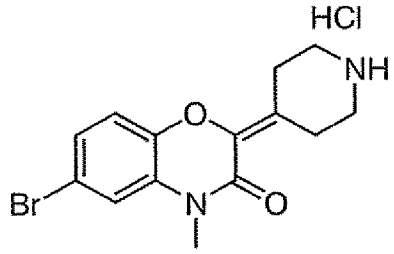
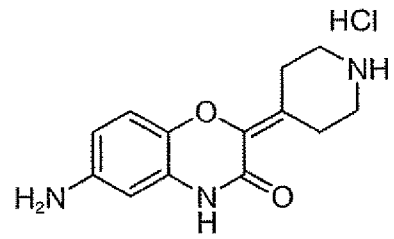
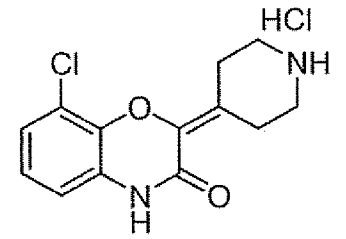
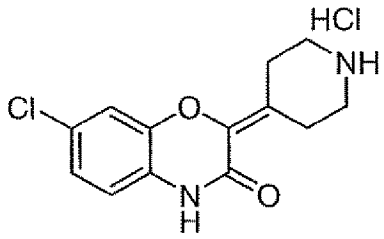
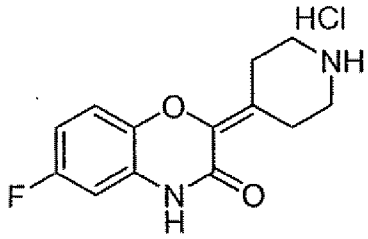
[表3]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分)	MS[M+H]$^+$	LCメソッド
		またはNMR(400MHz)		
	I-001	0.74	231	A
	I-002	0.75	245	A
	I-003	0.59	231	A
	I-004	1.40	265	D
	I-005	1.10	289	C

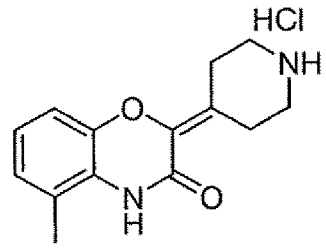
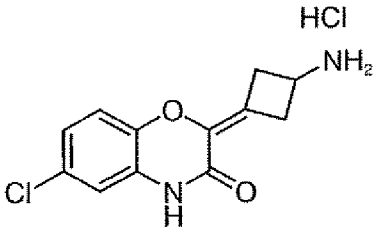
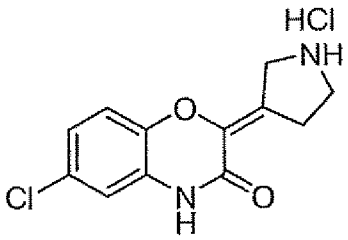
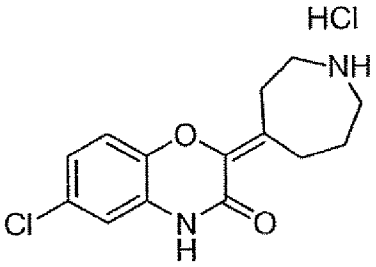
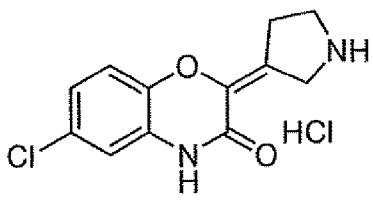
[0148] [表4]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分)	MS[M+H]+	LCメソッド
		またはNMR(400MHz)		
	I-006	1H-NMR(DMSO-d6) δ: 2.75(br, 2H), 3.14(br, 4H), 3.24(br, 2H), 7.01-7.12(m, 3H), 9.17(br, 2H), 11.07(s, 1H).		
	I-007	0.92	311	E
	I-008	1.54	325	C
	I-009	1.53	307	C
	I-010	1.01	322	C

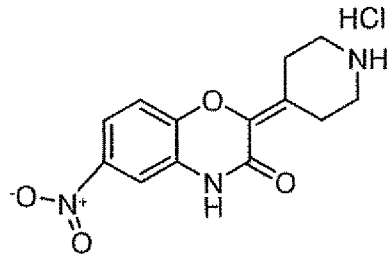
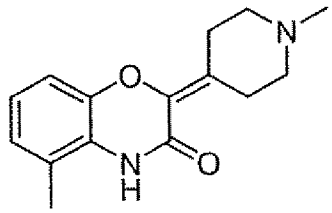
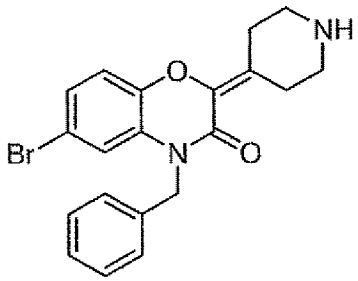
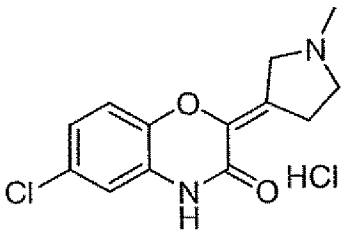
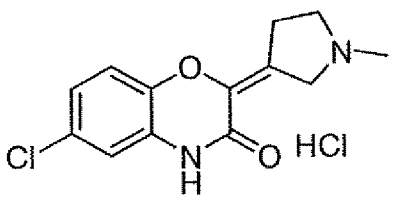
[0149] [表5]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分)	MS[M+H]+	LCメソッド
		またはNMR(400MHz)		
	I-011	1H-NMR(DMSO-d6) δ:2.75(br, 2H), 3.13(br, 4H), 3.17(br, 2H), 3.30(s, 3H), 7.09(d, 1H, J=8.8Hz), 7.23(d, 1H, J=8.8Hz), 7.35(s, 1H), 8.97(br, 2H).		
	I-012	1H-NMR(DMSO-d6) δ: 2.75(br, 2H), 3.14(br, 4H), 3.24(br, 2H), 6.95-7.15(m, 3H), 9.13(br, 2H), 11.18(s, 1H).		
	I-013	1.15	302	C
	I-014	1.21	302	C
	I-015	1.03	285	C

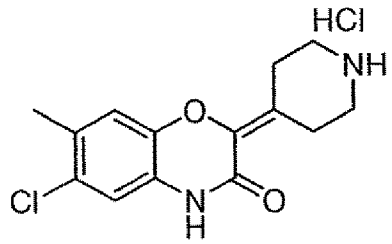
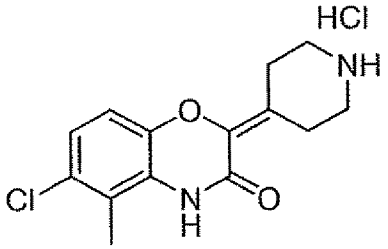
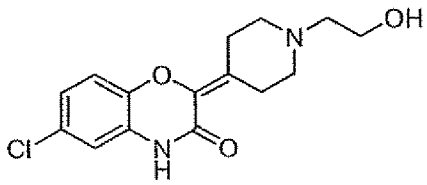
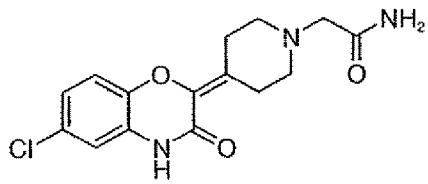
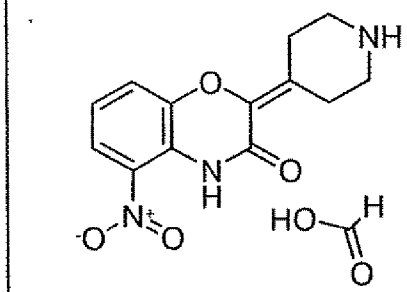
[0150] [表6]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分) またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-016	1.11	281	C
	I-017	0.87	251	C
	I-018	0.66	251	C
	I-019	0.88	279	C
	I-020	0.88	251	C

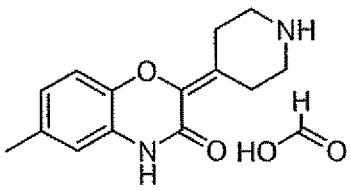
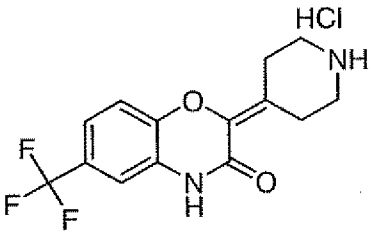
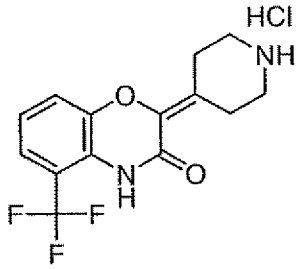
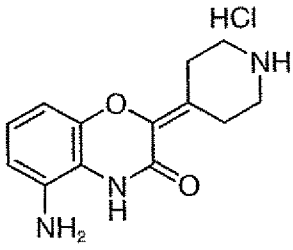
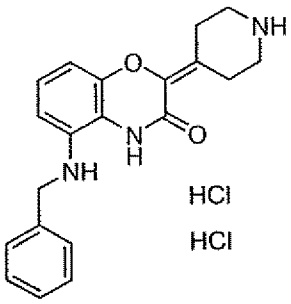
[0151] [表7]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分) またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-021	0.68	276	C
	I-022	1.48	259	C
	I-023	1.99	399	E
	I-024	1.54	265	D
	I-025	1.51	265	D

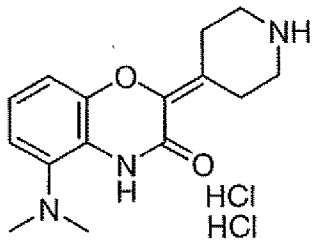
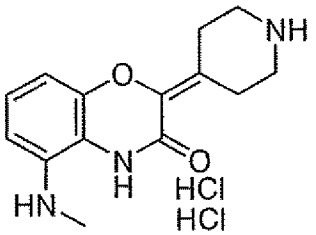
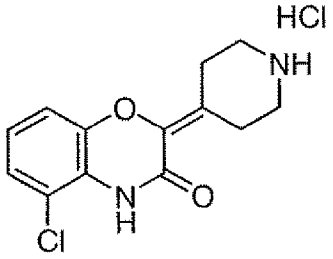
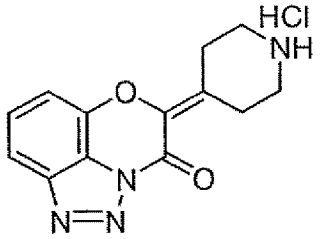
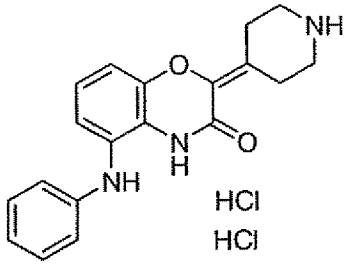
[0152] [表8]

構造式	化合物番号	LC/MS保持時間(分)またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-026	1.60	279	D
	I-027	1.58	279	D
	I-028	1H-NMR(DMSO−d6) δ:2.50−2.52(m, 8H), 2.97(s, 2H), 3.50(s, 2H), 4.39(bs, 1H), 6.88−7.04(m, 4H) 10.63(bs, 1H).		
	I-029	1HNMR(DMSO−d6) δ:2.58(s, 6H), 2.93(s, 2H), 3.04(s, 2H), 6.96−7.44(m, 5H), 10.85(s, 1H).		
	I-030	1.04	276	D

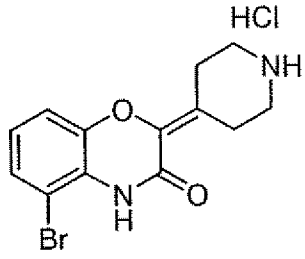
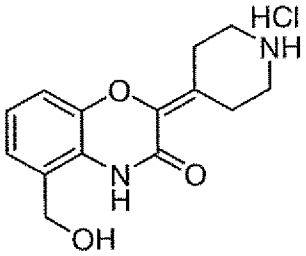
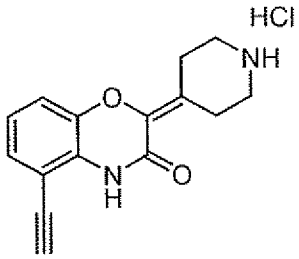
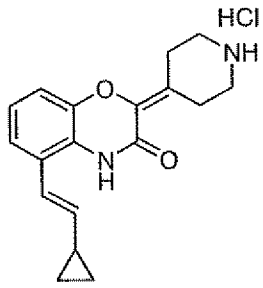
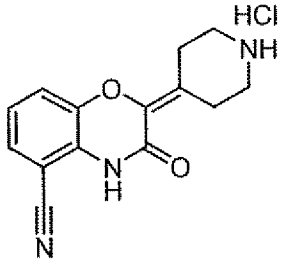
[0153] [表9]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分) またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-031	1.39	245	D
	I-032	1.38	273	D
	I-033	1.46	299	D
	I-034	0.73	246	D
	I-035	1H-NMR(DMSO-d6) δ:2.74(br, 2H), 3.12(br, 4H), 3.22(br, 2H), 4.32(s, 2H), 6.27(d, 1H, J=7.6Hz), 6.36(d, 1H, J=8.0Hz), 6.74(dd, 1H), 7.25(br, 1H), 7.31-7.36(m, 4H), 9.30(br, 2H), 10.38(s, 1H).		

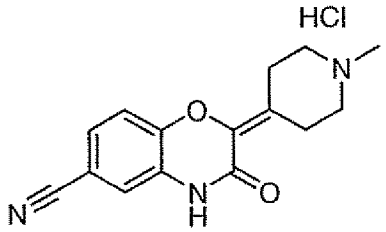
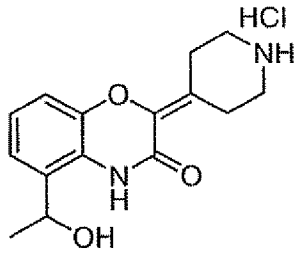
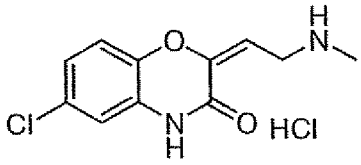
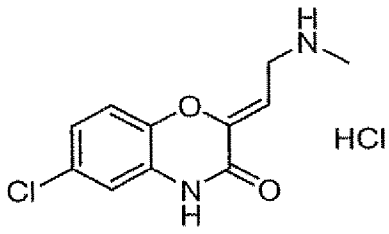
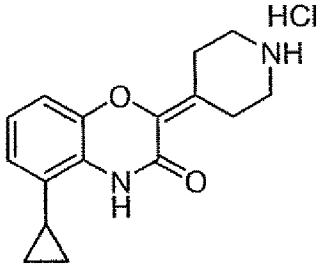
[0154] [表10]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分)	MS[M+H]+	LCメソッド
		またはNMR(400MHz)		
	I-036	1.42	274	D
	I-037	1.22	260	D
	I-038	1.33	265	D
	I-039	0.91	257	D
	I-040	1.80	322	D

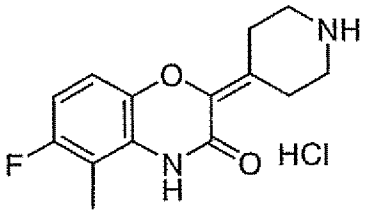
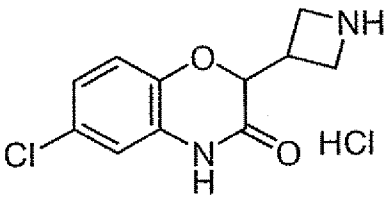
[0155] [表11]

構造式	化合物番号	LC/MS保持時間(分)またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-041	2.28	309	F
	I-042	0.93	261	D
	I-043	1.25	255	D
	I-044	1.83	297	D
	I-045	0.93	256	D

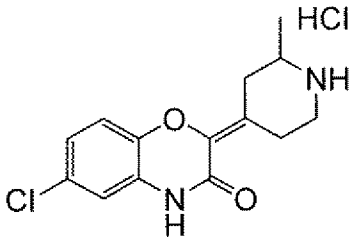
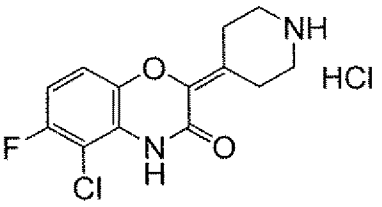
[0156] [表12]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分)	MS[M+H]+	LCメソッド
		またはNMR(400MHz)		
	I-046	0.90	270	D
	I-047	1.04	275	D
	I-048	0.84	239	B
	I-049	0.84	239	B
	I-050	1.63	271	D

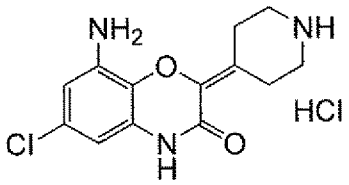
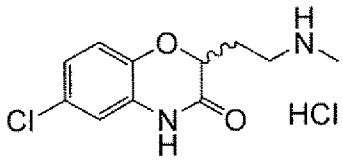
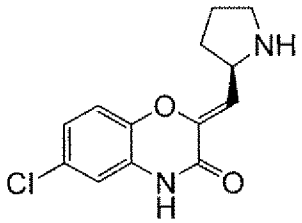
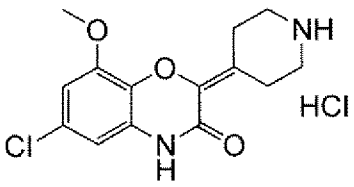
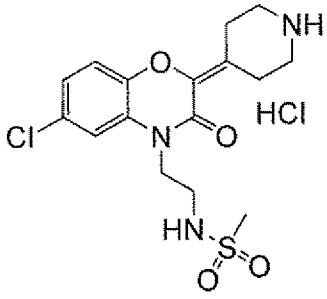
[0157] [表13]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分)	MS[M+H]+	LCメソッド
		またはNMR(400MHz)		
	I-051	1.05	263	B
	I-052	1HNMR(d6−DMSO)δ:1.13−1.22(m, 1H), 3.93−4.12(m, 4H), 4.96(d, J=6.6Hz, 1H), 6.96−7.08(m, 3H), 9.12−9.38(br, 2H), 11.1(s, 1H)		

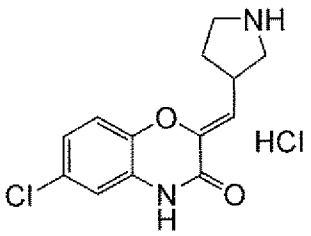
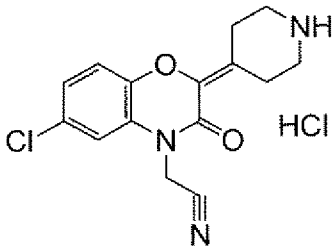
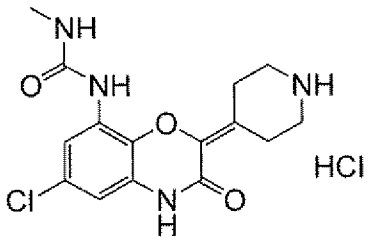
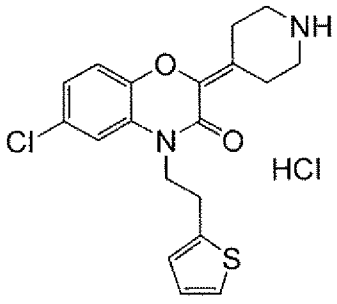
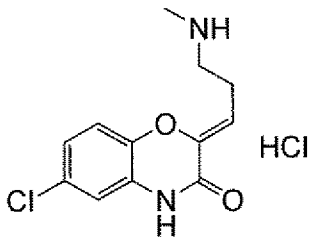
[0158] [表14]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分)	MS[M+H]+	LCメソッド
		またはNMR(400MHz)		
	I-053	1.03	278.95	B
	I-054	0.92	282.8	B

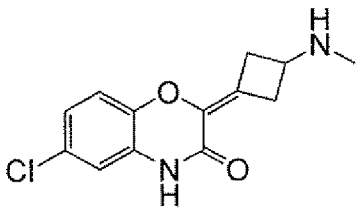
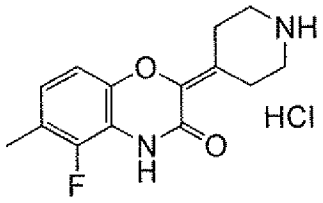
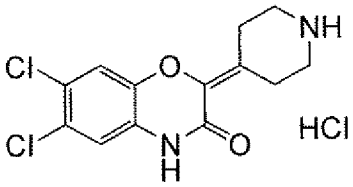
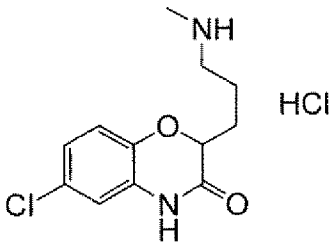
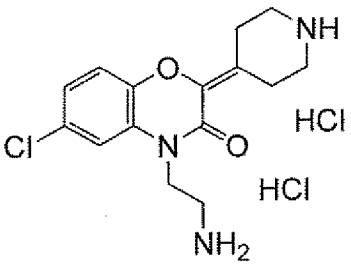
[0159] [表15]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分) またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-055	0.81	279.95	B
	I-056	0.72	241.21	A
	I-057	0.9	264.95	B
	I-058	0.99	294.85	B
	I-059	1.02	385.85	B

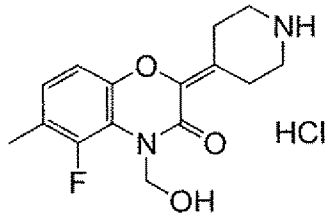
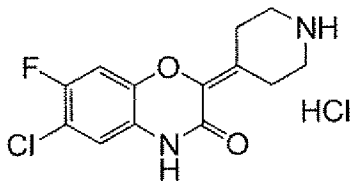
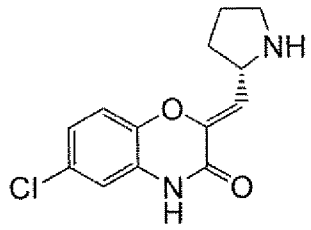
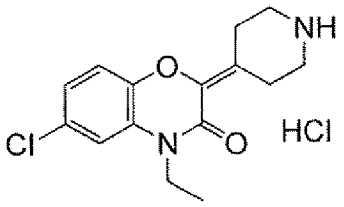
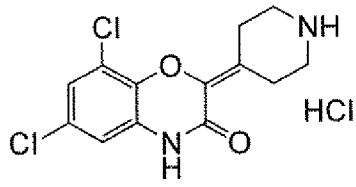
[0160] [表16]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分) またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-060	1.19	265.1	B
	I-061	1.02	303.85	B
	I-062	0.8	336.85	B
	I-063	1.56	374.8	B
	I-064	0.97	253.1	B

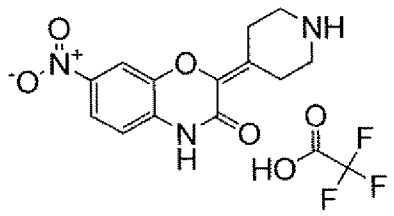
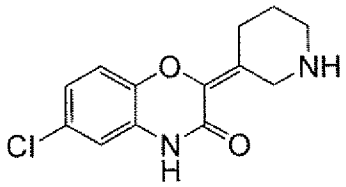
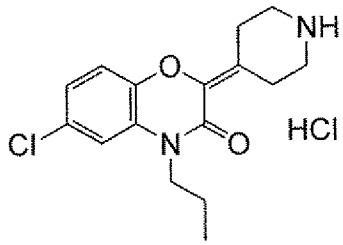
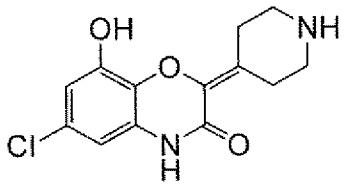
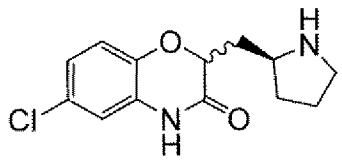
[0161] [表17]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分)	MS[M+H]+	LCメソッド
		またはNMR(400MHz)		
	I-065	1H NMR (CD3OH) δ: 1.41-1.50 (br, 1H), 3.28-3.41 (m, 5H), 3.56-3.66 (m, 2H), 4.25-4.39 (m, 1H), 6.85-6.97 (m, 3H), 8.44-8.53(br, 1H)		
	I-066	0.96	263.05	B
	I-067	1H NMR (DMSO) δ: 2.76 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 6H), 7.09 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).		
	I-068	0.97	255	B
	I-069	0.56	307.85	B

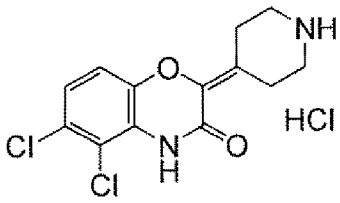
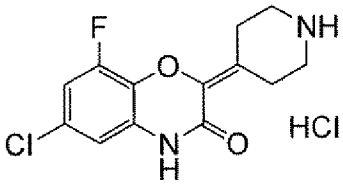
[0162] [表18]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分) またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-070	0.88	293	B
	I-071	1H NMR (DMSO) δ : 2.75 (m, 2H), 3.14-3.33 (m, 6H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 9.11 (Br, 1H), 11.07 (s, 1H).		
	I-072	0.9	264.85	B
	I-073	1.18	292.85	B
	I-074	1.22	298.9	B

[0163] [表19]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分) またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-075	2.1	276.1	D
	I-076	1.04	264.85	B
	I-077	1.33	306.9	B
	I-078	0.81	280.85	B
	I-079	0.88	266.8	B

[0164] [表20]

構造式	化合物番号	LC/MS 保持時間(分) またはNMR(400MHz)	MS[M+H]+	LCメソッド
	I-080	1.09	298.8	B
	I-081	1.07	282.95	B

試験例　ヒスタミンＨ４受容体の結合試験

ヒト由来ヒスタミンＨ４受容体強制発現ＣＨＯ－Ｋ１細胞膜画分（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）、放射リガンド［３Ｈ］－Ｈｉｓｔａｍｉｎｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用し、結合用緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．４，　５ｍＭ　ＥＤＴＡ）中で受容体結合アッセイを実施した。

ヒスタミンＨ４受容体発現膜画分１５μｇを懸濁した結合用緩衝液中に終濃度１５ｎＭの［３Ｈ］－Ｈｉｓｔａｍｉｎｅを添加し、反応体積１５０μＬで室温、６０分間インキュベートした。非特異的結合は、１００μＭの非標識ヒスタミン二塩酸塩（Ｎａｋａｌａｉ　Ｔｅｓｑｕｅ）存在下でインキュベートすることで測定した。ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒセルハーベスターを使用した急速ろ過で０．５％　ＰＥＩコートＵｎｉｆｉｌｔｅｒｐｌａｔｅ　ＧＦ／Ｂ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）上に膜画分を回収し、３５０μＬの氷冷５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，ｐＨ７．４で６回洗浄した。フィルターを風乾後、シンチレーションカクテルＭｉｃｒｏｓｃｉｎｔｉ－ＭＳ（Ｐｅ

ｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）と混和し、Ｔｏｐｃｏｕｎｔ液体シンチレーション・カウンター（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）でフィルターにトラップされた放射能を測定した。

化合物の存在下で前記の反応を行うことにより、被検化合物の［３Ｈ］－Ｈｉｓｔａｍｉｎｅに対する競合能を測定した。化合物希釈列により６点線量応答曲線を作成し、エクセルおよびＸＬ－ｆｉｔを使用してIC_{50}を求めた。Ｋｉ値はＣｈｅｎｇ－Ｐｒｕｓｏｆｆ式によってIC_{50}を変換して導出した。

[0165] 本発明化合物のヒスタミンＨ４受容体の結合試験の結果を以下の表に示す。

[0166]

[表21]

化合物番号	H4 Ki (nM)	化合物番号	H4 Ki (nM)
I-001	960	I-041	140
I-002	480	I-042	77
I-004	26	I-043	420
I-005	7.5	I-046	520
I-006	13	I-047	570
I-008	16	I-048	120
I-009	470	I-049	110
I-010	340	I-050	240
I-011	340	I-051	5.7
I-012	960	I-052	120
I-014	360	I-053	320
I-015	210	I-054	20
I-016	9.1	I-056	470
I-017	600	I-057	670
I-018	90	I-059	680
I-019	730	I-061	370
I-020	68	I-064	240
I-021	130	I-065	610
I-022	19	I-066	330
I-024	39	I-067	21
I-025	170	I-069	360
I-026	240	I-070	470
I-027	23	I-071	13
I-028	800	I-074	970
I-031	710	I-075	60
I-032	74	I-076	880
I-033	560	I-077	970
I-034	79	I-080	26
I-036	930	I-081	160
I-038	160		

[0167] 試験例　ＣＹＰ３Ａ４蛍光ＭＢＩ試験

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

チルクマリン（ＨＦＣ）を生成する反応を指標として行う。

[0168] 反応条件は以下のとおり：基質、５．６μｍｏｌ／Ｌ　７－ＢＦＣ；プレ反応時間、０または３０分；反応時間、１５分；反応温度、２５℃（室温）；ＣＹＰ３Ａ４含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時６２．５ｐｍｏｌ／ｍＬ，反応時６．２５ｐｍｏｌ／ｍＬ（１０倍希釈時）；被検薬物濃度、０．６２５、１．２５、２．５、５、１０、２０μｍｏｌ／Ｌ（６点）。

[0169] ９６穴プレートにプレ反応液としてＫ－Ｐｉ緩衝液（ｐＨ７．４）中に酵素、被検薬物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の９６穴プレートに基質とＫ－Ｐｉ緩衝液で１／１０希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるＮＡＤＰＨを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル／０．５ｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ（トリスヒドロキシアミノメタン）＝４／１を加えることによって反応を停止する。また残りのプレ反応液にもＮＡＤＰＨを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とＫ－Ｐｉ緩衝液で１／１０希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始する。所定の時間反応後、アセトニトリル／０．５ｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ（トリスヒドロキシアミノメタン）＝４／１を加えることによって反応を停止する。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である７－ＨＦＣの蛍光値を測定する。（Ｅｘ＝４２０ｎｍ、Ｅｍ＝５３５ｎｍ）

[0170] 薬物を溶解した溶媒であるＤＭＳＯのみを反応系に添加したものをコントロール（１００％）とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC_{50}を算出する。IC_{50}値の差が５μＭ以上の場合を（＋）とし、３μＭ以下の場合を（－）とする。

（結果）

Ｉ－０４５：　（－）

Ｉ－０５７：　（－）

Ｉ－０６９：　（－）

[0171] 試験例　　ＣＹＰ阻害試験

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

[0172] 反応条件は以下のとおり：基質、０．５　μｍｏｌ／Ｌ　エトキシレゾルフィン（ＣＹＰ１Ａ２）、１００　μｍｏｌ／Ｌ　トルブタミド（ＣＹＰ２Ｃ９）、５０　μｍｏｌ／Ｌ　Ｓ－メフェニトイン（ＣＹＰ２Ｃ１９）、５　μｍｏｌ／Ｌ　デキストロメトルファン（ＣＹＰ２Ｄ６）、１　μｍｏｌ／Ｌ　テルフェナジン（ＣＹＰ３Ａ４）；反応時間、１５分；反応温度、３７℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム　０．２ｍｇ　タンパク質／ｍＬ；被検薬物濃度、１、５、１０、２０　μｍｏｌ／Ｌ（４点）。

[0173] ９６穴プレートに反応溶液として、５０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ　緩衝液中に各５種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬物を上記組成で加え、補酵素であるＮＡＤＰＨを添加して、指標とする代謝反応を開始し、３７℃、１５分間反応した後、メタノール／アセトニトリル＝１／１（ｖ／ｖ）溶液を添加することで反応を停止する。３０００ｒｐｍ、１５分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン（ＣＹＰ１Ａ２代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体　（ＣＹＰ２Ｃ９代謝物）、メフェニトイン４’水酸化体（ＣＹＰ２Ｃ１９代謝物）、デキストロルファン（ＣＹＰ２Ｄ６代謝物）、テルフェナジンアルコール体（ＣＹＰ３Ａ４代謝物）をＬＣ／ＭＳ／ＭＳで定量する。

[0174] 薬物を溶解した溶媒であるＤＭＳＯのみを反応系に添加したものをコントロール（１００％）とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆

推定によりIC_{50}を算出する。

（結果）

Ｉ－０４５：　５種　＞２０μｍｏｌ／ｌ

Ｉ－０５７：　５種　＞２０μｍｏｌ／ｌ

Ｉ－０６９：　５種　＞２０μｍｏｌ／ｌ

[0175] 試験例　代謝安定性試験

文献（Japanese journal of pharmacology, 33 (1), p.41-56, Feb 1983）に準じて調製したプールドラット肝ミクロソームおよび市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、対象化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、肝で代謝される程度を評価する。

[0176] ラットおよびヒト肝ミクロソーム０．５ｍｇ　タンパク質／ｍＬを含む０．２ｍＬの緩衝液（５０ｍｍｏｌ／Ｌ　ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．４、１５０ｍｍｏｌ／Ｌ　塩化カリウム、　１０　ｍｍｏｌ／Ｌ　塩化マグネシウム）中で、１ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＡＤＰＨ存在下で３７℃、０分あるいは３０分間反応させる（酸化的反応）。反応後、メタノール／アセトニトリル＝１／１（ｖ／ｖ）溶液の１００μＬに反応液５０　μＬを添加、混合し、３０００ｒｐｍで１５分間遠心する。その遠心上清中の試験化合物をＬＣ／ＭＳ／ＭＳにて定量し、反応後の試験化合物の残存量を０分反応時の化合物量を１００％として計算する。なお、加水分解反応はＮＡＤＰＨ非存在下で、グルクロン酸抱合反応はＮＡＤＰＨに換えて５ｍＭ　ＵＤＰ－グルクロン酸の存在下で反応を行い、以後同じ操作を実施する。

（結果）

Ｉ－０１８（化合物濃度；２μｍｏｌ／ｌ）：　（ヒト）９７．９％、（ラット）９０％

Ｉ－０４２（化合物濃度；２μｍｏｌ／ｌ）：　（ヒト）１０１％、（ラット）７４％

Ｉ－０４５（化合物濃度；２μｍｏｌ／ｌ）：　（ヒト）９０．７％、（ラ

ット）７７％

Ｉ－０５７（化合物濃度；０．５μｍｏｌ／ｌ）：　（ヒト）１０４％、（ラット）６９％

[0177] 試験例　ＢＡ及び全身クリアランス試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

（１）使用動物：マウスあるいはラットを使用する。

（２）飼育条件：マウス及びラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

（３）投与量、群分けの設定：経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与する。以下のように群を設定する。（化合物ごとで投与量は変更する）

経口投与　１～３０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

静脈内投与　０．５～１０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

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

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

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

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

（結果）ラット、経口投与１ｍｇ／ｋｇでの値を示す。

ＢＡ値

Ｉ－００４：　２０％

Ｉ－０３２：　３７％

Ｉ－０３３：　３０％

Ｉ－０５７：　７４％

Ｉ－０６１：　３２％

ＣｌｔＩ値

Ｉ－００４：　３３ ｍＬ／ｍｉｎ／ｋｇ

Ｉ－０４２：　２７ ｍＬ／ｍｉｎ／ｋｇ

Ｉ－０５７：　３７ ｍＬ／ｍｉｎ／ｋｇ

[0178] 試験例　ＦＡＴ試験

凍結保存しているネズミチフス菌（Salmonella typhimurium TA98株、TA100株）20μLを10 mL液体栄養培地（2.5% Oxoid nutrient broth No.2）に接種し37℃にて10 時間、振盪前培養する。TA98株は9mLの菌液を遠心（2000×g、10 分間）して培養液を除去し、9mLのMicro F緩衝液(K_2HPO_4：3.5 g/L、 KH_2PO_4：1 g/L、 $(NH_4)_2SO_4$：1g/L、 クエン酸三ナトリウム二水和物：0.25 g/L、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$：0.1g/L)に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地(ビオチン：8 μg/mL、ヒスチジン：0.2 μg/mL、 グルコース：8 mg/mLを含むMicroF緩衝液)に添加し、TA100株は3.16mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製する。被験物質DMSO溶液（最高用量50mg/mLから2倍公比で8段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 μg/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、 TA100株に対しては0.25 μg/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド DMSO溶液、 代謝活性化条件ではTA98株に対して40μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、 TA100株に対しては20 μg/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μL と試験菌液588μL（代謝活性化条件では試験菌液498 μLとS9 mix 90 μLの混合液）を混和し、37℃にて90分間、振盪培養した。被験物質を暴露した菌液460 μLを、Indicator培地(ビオチン：8 μg/mL、ヒスチジン：0.2 μg/mL、グルコース：8 mg/mL、ブロモクレゾールパープル：37.5 μg/mLを含むMicroF緩衝液)2300μLに混和し50 μLずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37℃にて 3日間、 静置培養する。アミノ酸(ヒスチジン)合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色し

た菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。

[0179] 試験例　溶解性試験

化合物の溶解度は、１％ＤＭＳＯ添加条件下で決定する。ＤＭＳＯにて１０ｍＭ化合物溶液を調製し、化合物溶液６　μＬをｐＨ　６．８　人工腸液（０．２　ｍｏｌ／Ｌ　リン酸二水素カリウム試液　２５０　ｍＬ　に　０．２　ｍｏｌ／Ｌ　ＮａＯＨ　試液　１１８　ｍＬ、水を加えて　１０００　ｍＬ　とする）　５９４μＬに添加する。２５℃で１６時間静置させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール／水＝　１／１にて２倍希釈し、絶対検量線法によりＨＰＬＣまたはＬＣ／ＭＳ／ＭＳを用いてろ液中濃度を測定する。

（結果）

Ｉ－０３２：　＞５０μｍｏｌ／ｌ

Ｉ－０３３：　＞５０μｍｏｌ／ｌ

[0180] 試験例　ｈＥＲＧ試験

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

全自動パッチクランプシステム (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80 mVの膜電位に保持した後、+50 mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50 mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録する。発生する電流が安定した後、被検物質を目的の濃度で溶解させた細胞外液 (NaCl: 137 mmol/L、 KCl: 4 mmol/L、 $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1.8 mmol/L、 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 mmol/L、 グルコース: 10 mmol/L、 HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）: 10 mmol/L、 pH = 7.4) を室温条件下で、10分間細胞に適用させる。得られるI_{Kr}から、解析ソフト (DataXpress ver. 1、 Molecular Devices Corporation) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測す

る。さらに、被検物質適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群（0.1 % ジメチルスルホキシド溶液）と比較して、被検物質のI_{Kr}への影響を評価する。

（結果）化合物濃度１μmol/ｌでの阻害率を示す。

Ｉ－０６９：　１%

[0181] 製剤例１

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

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

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

[0182] 製剤例２

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

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

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

[0183] 製剤例３

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

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

式（Ｉａ）で示される化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na（カルボキシメチルセルロース　ナトリウム塩）を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

[0184] 製剤例４

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とする。

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

[0185] 製剤例５

以下の成分を含有するハップ剤を製造する。

成分	式（Ｉ）で示される化合物	50 mg
	水性基剤（5%エタノール/5%ブチレングリコール/90%精製水）	950mg
	グリセリン	
	カオリン	
	ポリビニルアルコール水溶液	

水性基剤に化合物（Ｉ）を添加し、超音波を15分ほど照射した後、十分に攪拌し、溶液とする。グリセリン5部、カオリン1部、ポリビニルアルコール水溶液5部を均一に混合し、調製した溶液1部を添加する。これをさらに混合してペースト状物とし、不織布上に塗布してポリエステルフィルムで覆い、ハップ剤とする。

本出願は、日本で出願された特願２００９－２０００９４を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

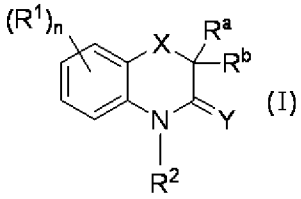
産業上の利用可能性

[0186] 本発明の化合物は、ヒスタミンＨ４受容体に対する調節作用を有し、ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患または状態、例えば、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）などの呼吸器系疾患；慢性関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、乾癬、炎症性大腸炎、潰瘍性大腸炎、狼瘡、アテローム硬化症などの炎症性疾患；神経性疼痛または侵害性疼痛を含む疼痛緩和などに対して有用である。

請求の範囲

[請求項1] 式（Ｉ）：

[化1]



[式中、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、Ｒ^{a}およびＲ^{b}が同時に水素ではない）；または、

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が一緒になって＝Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）；

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}が同時に水素ではない）；または、

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

－Ｘ－は、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

＝Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

Ｒ^{1}は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換も

しくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

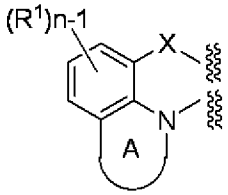
２つのR^1が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

R^2は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのR^1とR^2が、一緒になって、式：

[化2]



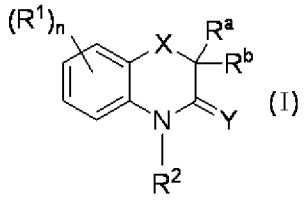
で示されるＡ環を形成してもよい

（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もし

くは非置換の芳香族複素環）］で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有するヒスタミンＨ４調節剤。

[請求項2] 式（Ｉ）：

[化3]



［式中、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、Ｒ^{a}およびＲ^{b}が同時に水素ではない）；または、

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が一緒になって＝Ｃ（Ｒ^{3a}）（Ｒ^{3b}）；

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}が同時に水素ではない）；または、

Ｒ^{3a}およびＲ^{3b}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

－Ｘ－は、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

＝Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

Ｒ^{1}は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキ

ニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

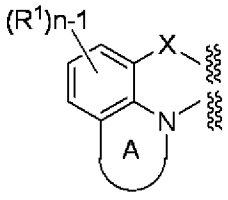
２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ[2]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ[1]とＲ[2]が、一緒になって、式：

[化4]

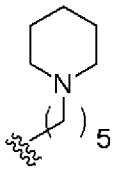


で示されるＡ環を形成してもよい

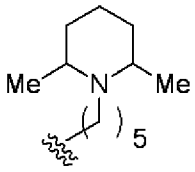
（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）；

ただし、Ｒ[2]は

[化5]



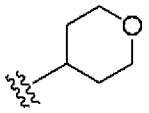
および



で示される基ではなく；

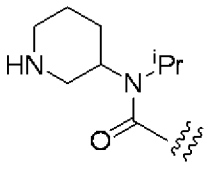
－Ｘ－が－Ｏ－であり、Ｒ[a]またはＲ[b]が、

[化6]

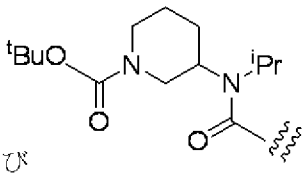


で示される基である場合、Ｒ[1]は

[化7]



および

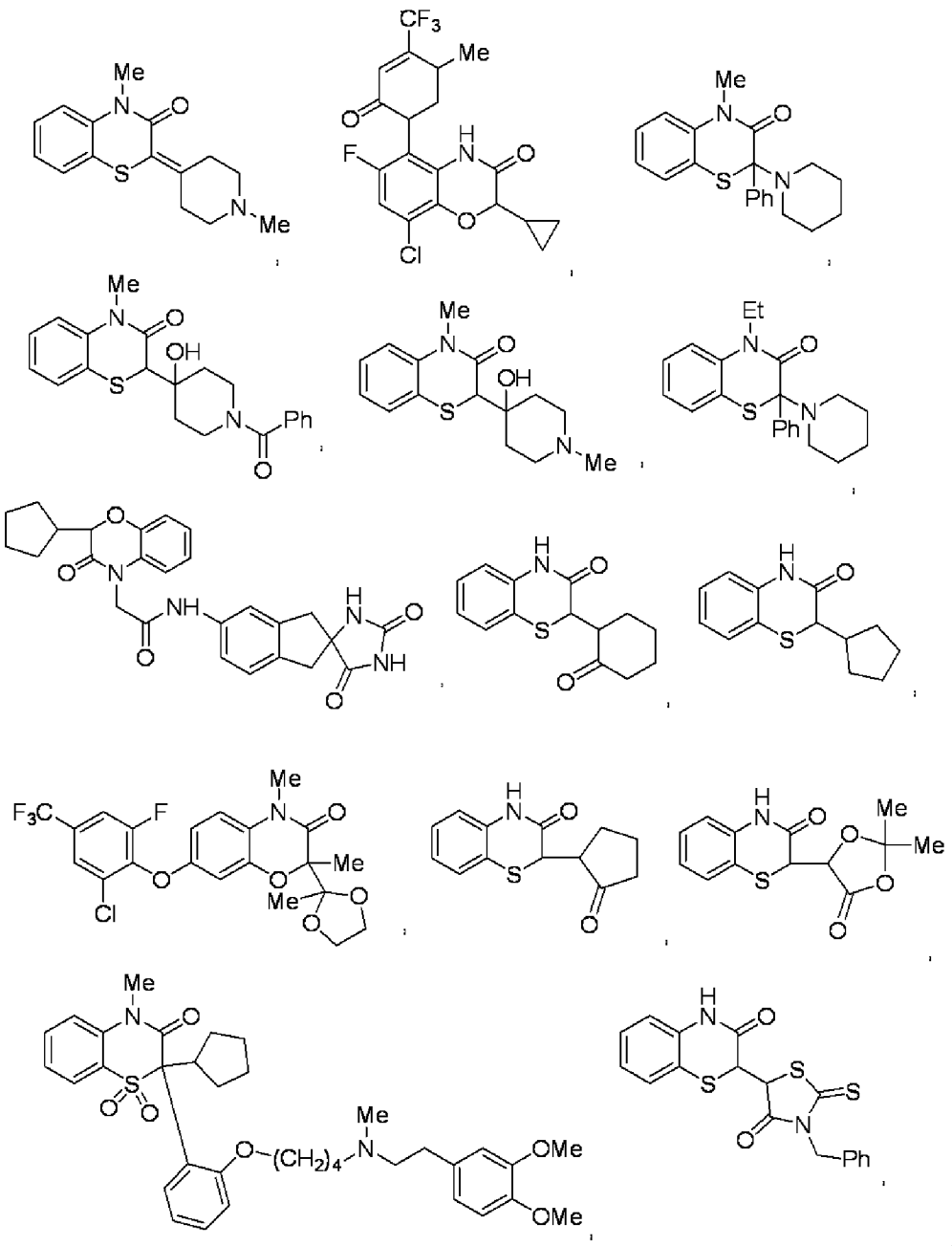


で示される基ではない]

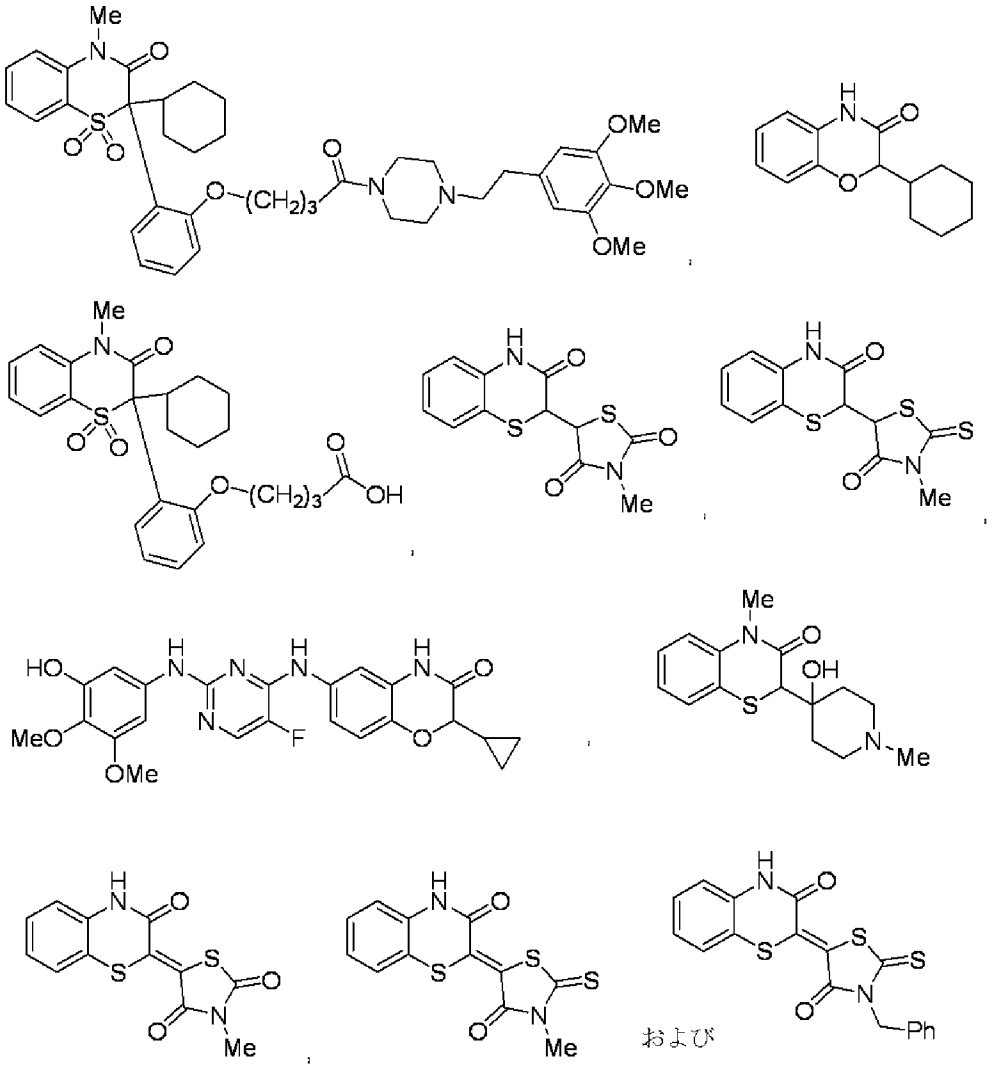
で示される化合物（ただし、

以下に示される化合物：

[化8]



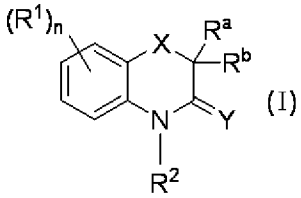
[化9]



を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[請求項3] 式（Ｉ）：

[化10]



[式中、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは

非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、R^aおよびR^bが同時に水素ではない）；または、

R^aおよびR^bが一緒になって＝Ｃ（R^{3a}）（R^{3b}）；

R^{3a}およびR^{3b}は、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、R^{3a}およびR^{3b}が同時に水素ではない）；または、

R^{3a}およびR^{3b}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環基を形成してもよく；

－Ｘ－は、－Ｏ－または－Ｓ（Ｏ）ｐ－；

ｐは、０～２の整数；

＝Ｙは、＝Ｏまたは＝Ｓ；

R^1は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環

オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および／または、

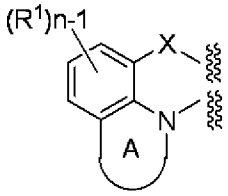
２つのＲ[1]が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｎは、０～４の整数；

Ｒ[2]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；または、

１つのＲ[1]とＲ[2]が、一緒になって、式：

[化11]

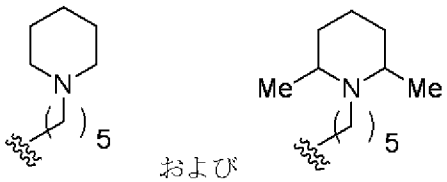


で示されるＡ環を形成してもよい

（式中、Ａ環は置換もしくは非置換の非芳香族複素環または置換もしくは非置換の芳香族複素環）；

ただし、Ｒ[2]は、

[化12]



で示される基ではなく；

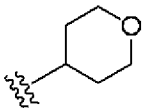
－Ｘ－が－Ｓ－である場合、＝Ｃ（Ｒ[3a]）（Ｒ[3b]）は、

置換もしくは非置換の３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，

４］チアジンー２ーイリデン、置換もしくは非置換の２Ｈーベンゾ［ｂ］［１，４］チアジンーイリデンおよび置換もしくは非置換のインドリンー２ーイリデンではなく；

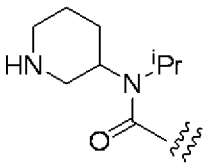
Ｘがー Ｏーであり、Ｒ^{a}またはＲ^{b}が、

[化13]

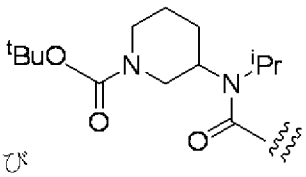


で示される基である場合、Ｒ^{1}は

[化14]



および

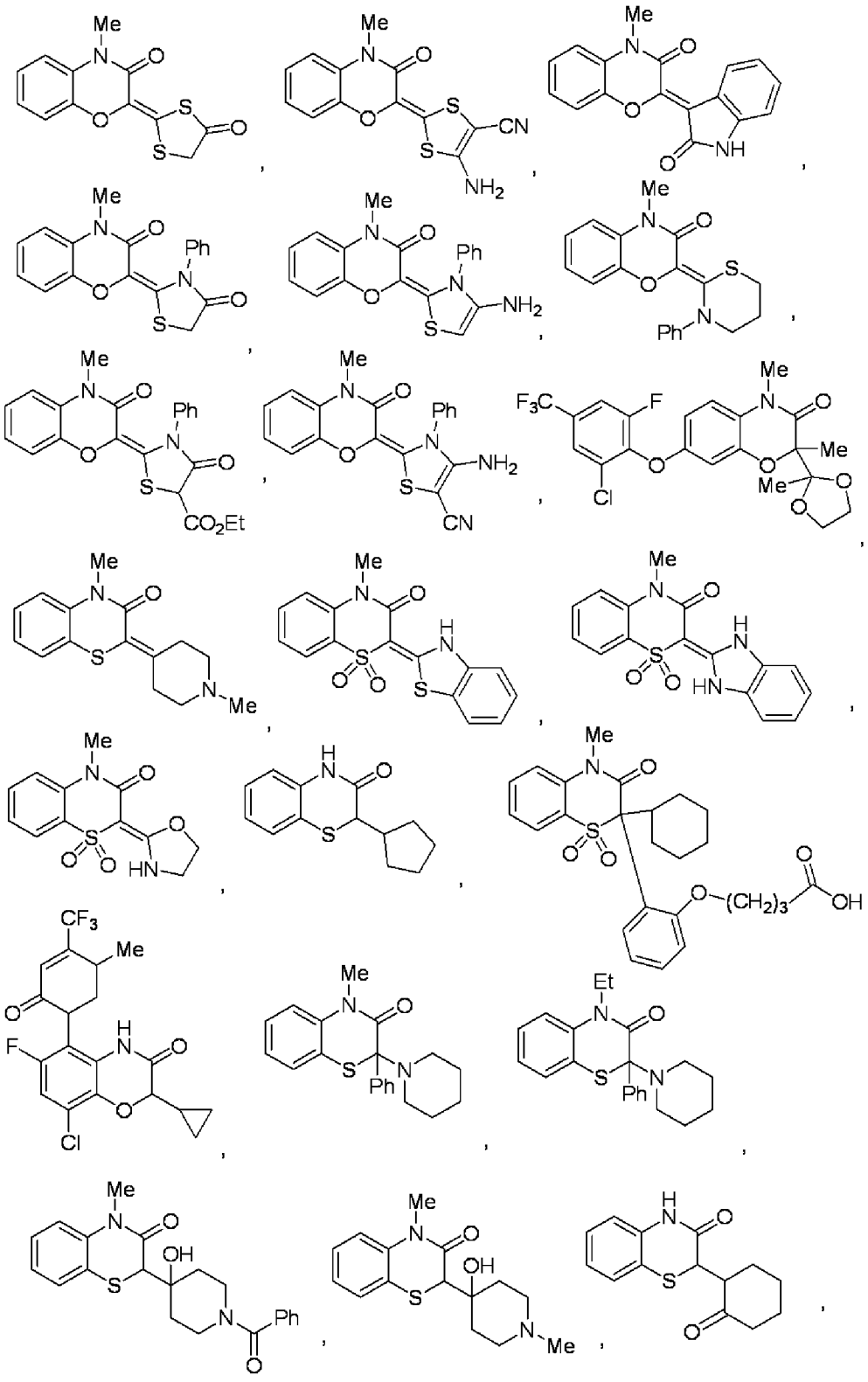


で示される基ではない]

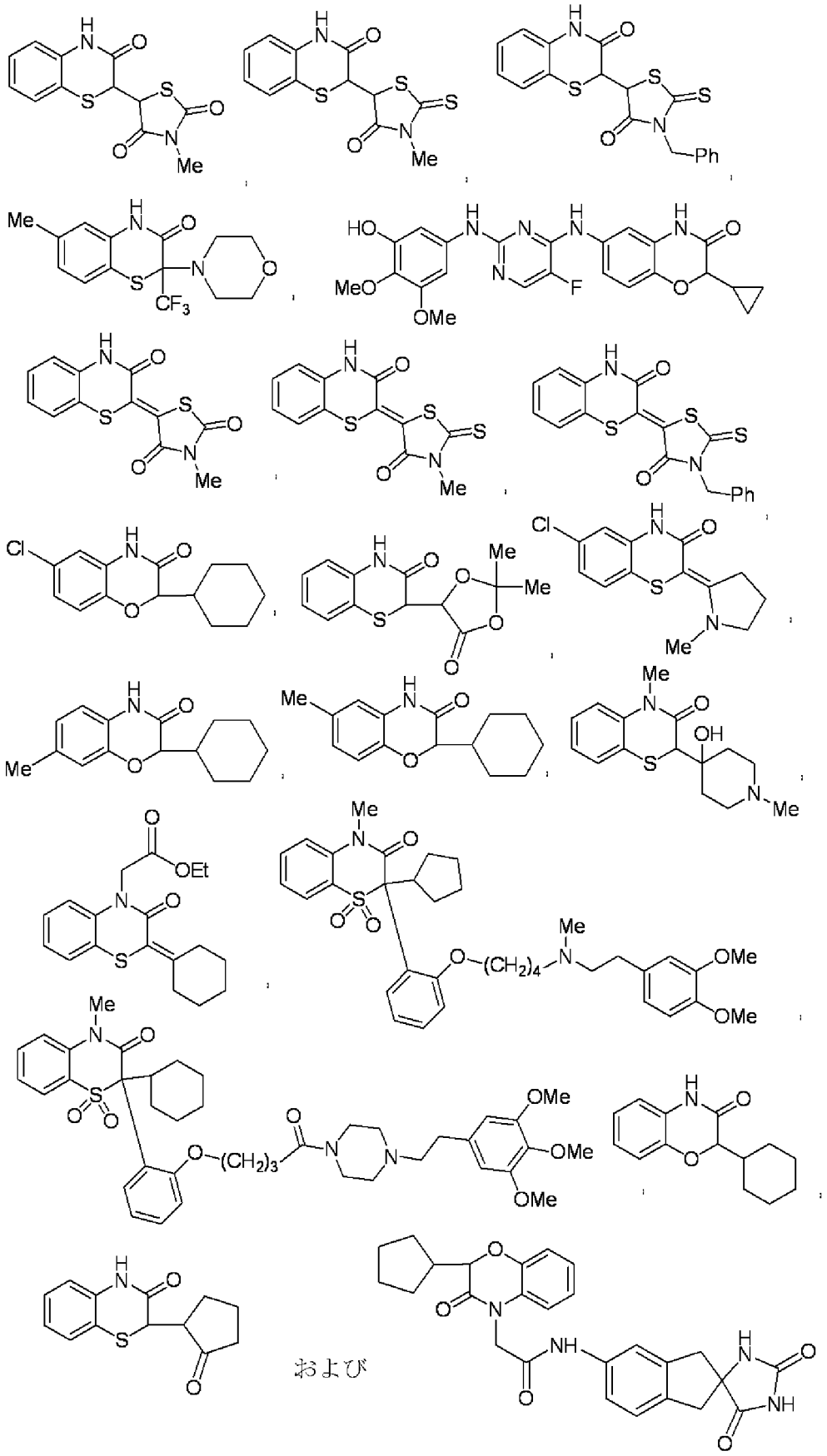
で示される化合物（ただし、

以下に示される化合物：

[化15]



[化16]



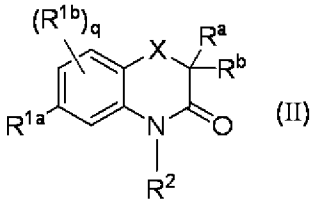
および

を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項4] ＝Ｙが、＝Ｏである、請求項３記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項5] 式（ＩＩ）：

[化17]



(II)

（式中、Ｘ、Ｒ^{2}、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、請求項３と同意義；

Ｒ^{1a}は、ハロゲン；

Ｒ^{1b}は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、アシル、ヒドロキシ、ホルミル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、カルバモイル、スルファモイル、スルホニルオキシ、スルフィニル、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ、および／または、

２つのＲ^{1b}が、隣接する炭素原子に結合して、置換もしくは非置換

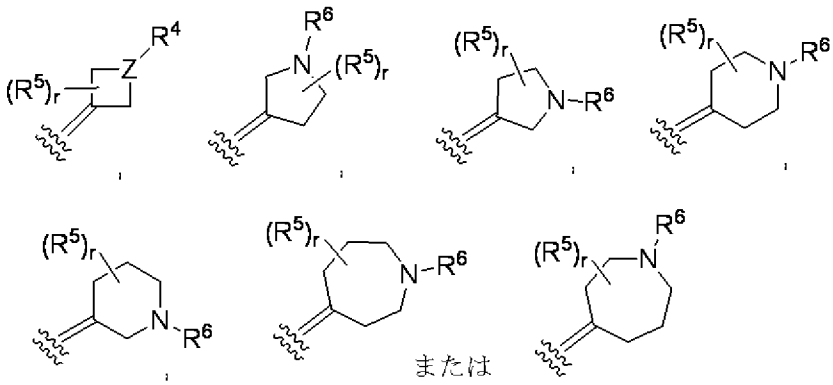
の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく；

ｑは０～３の整数）で示される、請求項３記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項6] ＲａとＲｂが、一緒になって＝Ｃ（Ｒ３ａ）（Ｒ３ｂ）である、請求項３～５のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項7] ＲａとＲｂが、一緒になって

[化18]



（式中、Ｒ４は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシまたは置換もしくは非置換のアミノ；

－Ｚ－は、－Ｃ（Ｒ１１）－または－Ｎ－；

Ｒ１１は、水素または置換もしくは非置換アルキル；

Ｒ５は、それぞれ独立して、ハロゲン、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換もしくは非

置換の非芳香族複素環オキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；および/または、

２つのＲ^{5}が、以下のａ）～ｄ）：

ａ）同一の炭素原子に結合する２つのＲ^{5}が、＝Ｏならびに＝ＮＲ^{7}、

ｂ）同一の炭素原子に結合する２つのＲ^{5}が、－（ＣＲ^{8a}Ｒ^{8b}）ｘ－、

ｃ）隣接する炭素原子に結合する２つのＲ^{5}が、－（ＣＲ^{9a}Ｒ^{9b}）ｙ－、および

ｄ）隣接しない異なる炭素原子に結合する２つのＲ^{5}が、－（ＣＲ^{10a}Ｒ^{10b}）ｚ－；

から選択される１以上の基を形成してもよく（ただし、Ｒ^{5}は、ｂ）群、ｃ）群およびｄ）群から同時に２以上選択される場合はない）；

Ｒ^{6}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリール；

Ｒ^{7}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルキルオキシ；

Ｒ^{8a}、Ｒ^{8b}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{9b}、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキル；

ｒは、０～４の整数；

ｘは、２～７の整数；

ｙは、１～５の整数；

ｚは、１～３の整数）

である、請求項３～６のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上

許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項8] R^aおよびR^bが、それぞれ独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項３～５のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項9] R^aが、水素；

R^bが、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項３～５のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項10] －Ｘ－が、－Ｏ－である、請求項３～９のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項11] R^2が、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、アシル、スルホニル、カルバモイル、置換もしくは非置換の非芳香族炭素環基、置換もしくは非置換の非芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項３～１０のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項12] 請求項３～１１のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物。

[請求項13] ヒスタミンＨ４調節剤である、請求項２または１２記載の医薬組成物。

[請求項14] 請求項３～１１のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩

またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患または状態の治療および／または予防方法。

[請求項15] ヒスタミンＨ４受容体が関与する疾患または状態の治療および／または予防のための、請求項３～１１のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/064665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D265/36, A61K31/538, A61K31/5383, A61K31/55, A61P1/04, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P25/04, A61P27/02, A61P29/00, A61P29/02,

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 01-287077 A (SANTEN PHARM CO., LTD.), 17 November 1989 (17.11.1989), claims; examples; page 2, lower left column, lines 3 to 6 (Family: none)	1-4,6-8, 11-13,15 5,9,10
X A	Kajino, Masahiro et al., Synthesis and biological activities of new 1,4-benzothiazine derivatives, 'Chemical & Pharmaceutical Bulletin', 1991, Vol.39(11), p.2888-2895	2-5,8,11,12, 15 1,6,7,9,10, 13
X A	Hashimoto, Yuichi et al., A multi-centered electrophile formed from a unique bioactive cyclic hydroxamic acid, 4-hydroxy-7-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one, 'Tetrahedron', 1991, Vol.47(10-11), p.1837-1860	2-4,8-12,15 1,5-7,13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 September, 2010 (22.09.10)	12 October, 2010 (12.10.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/064665

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2000/063197 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.), 26 October 2000 (26.10.2000), claims; examples; page 40, line 17 to page 42, line 16 & EP 1173427 A1 & JP 2002-542238 A & US 6713477 B1 & EP 1173427 B1	1-6,8-13,15 7
X A	WO 98/035949 A1 (MERCK PATENT GMBH), 20 August 1998 (20.08.1998), claims; examples; page 5, lines 15 to 35 & EP 964856 A1 & JP 2001-511789 A & US 2001/021709 A1 & EP 964856 B1 & US 6559144 B2 & JP 4327257 B2	1-5,8,10-13, 15 6,7,9
X A	JP 63-057579 A (SANTEN SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 12 March 1988 (12.03.1988), claims; examples; page 2, upper right column, lines 1 to 3 (Family: none)	2,3,5,8,9, 11,12,15 1,4,6,7,10, 13
X A	WO 2004/072054 A1 (MERCK PATENT GMBH), 26 August 2004 (26.08.2004), claims; examples; page 14, lines 23 to 35 & EP 1594853 A1 & US 2006/142568 A1 & JP 2006-517545 A & US 7371854 B2 & EP 1594853 B1	1-4,8,10-13, 15 5-7,9
X A	WO 99/050257 A1 (WARNER LAMBERT CO.), 07 October 1999 (07.10.1999), claims; examples; page 48, lines 1 to 22 & EP 1068191 A1 & JP 2002-509925 A & US 6509335 B1 & US 2003/187256 A1	2-5,8-12,15 1,6,7,13
X A	WO 86/005490 A1 (SANTEN PHARM CO., LTD.), 25 September 1986 (25.09.1986), claims; examples; page 7, lines 2 to 8 & JP 62-005973 A & EP 233291 A1 & US 4739050 A	2-5,8,9,11, 12,15 1,6,7,10,13
X A	Nofal, Z. M. et al., Novel coumarin derivatives with expected biological activity, 'Molecules [Electronic Publication]', 2000, Vol.5(2), p.99-113	2-4,8,10-12, 15 1,5-7,9,13
X A	WO 97/028167 A1 (ORTHO PHARM CORP.), 07 August 1997 (07.08.1997), claims; examples; page 1, lines 6 to 11 & US 5707990 A	2-5,8,10-12, 15 1,6,7,9,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/064665

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2004/014389 A1 (O'BRIEN P M), 19 February 2004 (19.02.2004), claims; examples; page 94, line 26 to page 97, line 7 & US 2004/043984 A1	1-4,6,8-13, 15 5,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/064665

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D265/36(2006.01)i, *A61K31/538*(2006.01)i, *A61K31/5383*(2006.01)i, *A61K31/55*(2006.01)i, *A61P1/04*(2006.01)i, *A61P9/10*(2006.01)i, *A61P11/00*(2006.01)i, *A61P11/02*(2006.01)i, *A61P11/06*(2006.01)i, *A61P17/00*(2006.01)i, *A61P17/02*(2006.01)i, *A61P17/06*(2006.01)i, *A61P19/02*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i, *A61P27/02*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P29/02*(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D413/04*(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i, *C07D498/06*(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D413/04, C07D413/14, C07D498/06

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2010/064665

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

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

1. [X] Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 pertains to "a method for treatment of the human body by therapy" and thus relates to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out a search.

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

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Subject covered by the search:

Although a compound represented by general formula (I) in claim 1 involves substituents in extremely wider range as substituents (Ra) and (Rb), disclosed in the meaning of PCT Article 5 is only a few parts of the compounds set forth in claims, and compounds supported by the description in the meaning of PCT Article 6 is only the compounds having a predetermined substituent at said moiety.

Consequently, this international search has been chiefly carried out with respect to the compounds concretely produced in examples. Furthermore, with respect to claim 7, the search has been perfectly carried out.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０６４６６５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D265/36, A61K31/538, A61K31/5383, A61K31/55, A61P1/04, A61P9/10, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P17/00, A61P17/02, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P25/04, A61P27/02, A61P29/00, A61P29/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D413/04, C07D413/14, C07D498/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CAPLUS/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 01-287077 A (SANTEN PHARM CO LTD) 1989.11.17, 特許請求の範囲、実施例、第２頁左下欄第３行目－第６行目参照 (ファミリーなし)	1-4,6-8, 11-13,15
A		5,9,10

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２２．０９．２０１０	１２．１０．２０１０

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

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　４４３２
冨永　保
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	Kajino, Masahiro et al., Synthesis and biological activities of new 1,4-benzothiazine derivatives, 「Chemical & Pharmaceutical Bulletin」, 1991, Vol.39(11), p.2888-2895	2-5,8,11,12,15
A		1,6,7,9,10,13
X	Hashimoto, Yuichi et al., A multi-centered electrophile formed from a unique bioactive cyclic hydroxamic acid,	2-4,8-12,15
A	4-hydroxy-7-methoxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one, 「Tetrahedron」, 1991, Vol.47(10-11), p.1837-1860	1,5-7,13
X	WO 2000/063197 A1 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO LTD) 2000.10.26, 特許請求の範囲、実施例、第４０頁第１７行目－第４２頁第１６行目参照 & EP 1173427 A1 & JP 2002-542238 A & US 6713477 B1 & EP 1173427 B1	1-6,8-13,15
A		7
X	WO 98/035949 A1 (MERCK PATENT GMBH) 1998.08.20, 特許請求の範囲、実施例、第５頁第１５行目－第３５行目参照 & EP 964856 A1 & JP 2001-511789 A & US 2001/021709 A1	1-5,8,10-13,15
A	& EP 964856 B1 & US 6559144 B2 & JP 4327257 B2	6,7,9
X	JP 63-057579 A (SANTEN SEIYAKU KK) 1988.03.12, 特許請求の範囲、実施例、第２頁右上欄第１行目－第３行目参照 (ファミリーなし)	2,3,5,8,9,11,12,15
A		1,4,6,7,10,13
X	WO 2004/072054 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2004.08.26, 特許請求の範囲、実施例、第１４頁第２３行目－第３５行目参照 & EP 1594853 A1 & US 2006/142568 A1 & JP 2006-517545 A	1-4,8,10-13,15
A	& US 7371854 B2 & EP 1594853 B1	5-7,9
X	WO 99/050257 A1 (WARNER LAMBERT COMPANY) 1999.10.07, 特許請求の範囲、実施例、第４８頁第１行目－第２２行目参照	2-5,8-12,15
A	& EP 1068191 A1 & JP 2002-509925 A & US 6509335 B1 & US 2003/187256 A1	1,6,7,13

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 86/005490 A1 (SANTEN PHARM CO LTD) 1986.09.25, 特許請求の範囲、実施例、第７頁第２行目－第８行目参照 & JP 62-005973 A & EP 233291 A1 & US 4739050 A	2-5,8,9,11,12,15
A		1,6,7,10,13
X	Nofal, Z. M. et al., Novel coumarin derivatives with expected biological activity, 「Molecules [Electronic Publication]」, 2000, Vol.5(2), p.99-113	2-4,8,10-12,15
A		1,5-7,9,13
X	WO 97/028167 A1 (ORTHO PHARM CORP) 1997.08.07, 特許請求の範囲、実施例、第１頁第６行目－第１１行目参照 & US 5707990 A	2-5,8,10-12,15
A		1,6,7,9,13
X	WO 2004/014389 A1 (O'BRIEN P M) 2004.02.19, 特許請求の範囲、実施例、第９４頁第２６行目－第９７頁第７行目参照 & US 2004/043984 A1	1-4,6,8-13,15
A		5,7

発明の属する分野の分類
C07D265/36(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i, A61K31/5383(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/02(2006.01)i,
A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P29/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D498/06(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１０／０６４６６５

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

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

１．☑ 請求項　１４　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項１４は［治療による人体の処置方法に関するもの］であって、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

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

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

〈調査対象について〉

請求項１の一般式（Ｉ）で示される化合物は、置換基Ｒａ及びＲｂとして極めて広範な置換基を包含するものであるが、PCT 第５条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT６条の意味において明細書に裏付けられている化合物は、当該部位に所定の置換基を有するものについてのみである。

よって、本国際調査においては、主として実施例において具体的に製造されている化合物について調査を行った。また、請求項７については、完全な調査を行った。