(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5594706号
(P5594706)
(45)発行日　平成26年9月24日(2014.9.24)　(24)登録日　平成26年8月15日(2014.8.15)

(51)Int.Cl.　　F I
C07D 251/46 (2006.01)　C07D 251/46　CSPC
C07D 403/06 (2006.01)　C07D 403/06
A61K 31/53 (2006.01)　A61K 31/53
C07D 413/06 (2006.01)　C07D 413/06
C07D 405/06 (2006.01)　C07D 405/06

請求項の数 25　(全 783 頁)　最終頁に続く

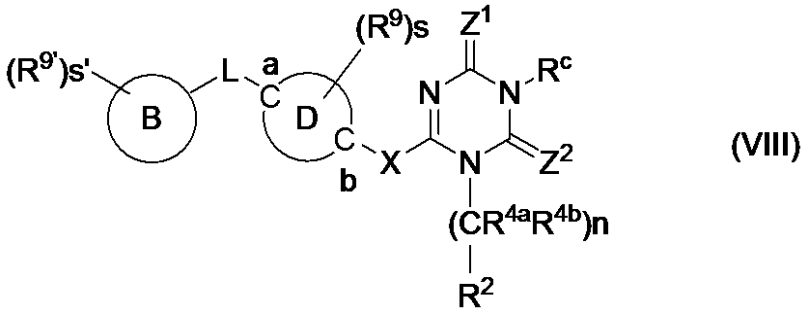
(21)出願番号　特願2012-528681 (P2012-528681)
(86)(22)出願日　平成23年8月9日(2011.8.9)
(86)国際出願番号　PCT/JP2011/068113
(87)国際公開番号　WO2012/020749
(87)国際公開日　平成24年2月16日(2012.2.16)
審査請求日　平成26年2月17日(2014.2.17)
(31)優先権主張番号　特願2011-74763 (P2011-74763)
(32)優先日　平成23年3月30日(2011.3.30)
(33)優先権主張国　日本国(JP)
(31)優先権主張番号　特願2010-182803 (P2010-182803)
(32)優先日　平成22年8月18日(2010.8.18)
(33)優先権主張国　日本国(JP)
(31)優先権主張番号　特願2010-179350 (P2010-179350)
(32)優先日　平成22年8月10日(2010.8.10)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　000001926
塩野義製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号
(74)代理人　100103230
弁理士　高山　裕貢
(74)代理人　100113789
弁理士　杉田　健一
(72)発明者　甲斐　浩幸
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　亀山　貴之
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】トリアジン誘導体およびそれを含有する鎮痛作用を有する医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＶＩＩＩ）：
【化１】



(VIII)

［式中、
Z^1およびZ^2は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子または＝Ｎ－R^x；
R^xは、水素原子、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式基、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^cは、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換もしくは非置換のアルキル、または同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソもしくはチオキソ；

ｎは１～４の整数；

R^2は、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式基、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；

－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^5）－または－（$CR^{5a}R^{5b}$）－；

－Ｌ－は、－Ｏ－；

R^5は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；

R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；

環Ｄは、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環；

炭素原子ａおよび炭素原子ｂは、環Ｄを構成する炭素原子；

環Ｂは、芳香族複素環；

ｓおよびｓ’は、それぞれ独立して、０～３の整数；

R^9および$R^{9'}$は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニル、置換スルフィニル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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；

ただし、環Ｂが、シクロペンタン環、ベンゼン環、テトラヒドロピラン環またはピペリジン環のとき、ｓ’は１～３の整数］で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項２】

環Ｂが、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、トリアジン環またはベンズオキサゾール環である、請求項１記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項３】

環Ｂが、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チア

ジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環である、請求項１または２記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項４】

ｓ’が１～２の整数であり、$R^{9'}$ の少なくとも一つが、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換アルキル、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アミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニルまたは置換スルフィニルである、請求項１～３のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項５】

ｓ’が１であり、$R^{9'}$ が、カルボキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである、請求項１～４のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項６】

Z^1 および Z^2 が、共に酸素原子または共に硫黄原子である、請求項１～５のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項７】

Z^1 および Z^2 が、共に酸素原子である、請求項１～６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^c が、非置換アルキル、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、請求項１～７のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項９】

R^c が、非置換アルキル、置換基群Ｂ’’（置換基群Ｂ’’：ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ｂ’’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ｂ’’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、請求項１～８のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１０】

R^cが、非置換アルキルである、請求項１～９のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１１】

R^cが、－（$CR^{11a}R^{11b}$）ｍ－ＯＨ（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル、またはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環；ｍは、２～４の整数）である、請求項１～９のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

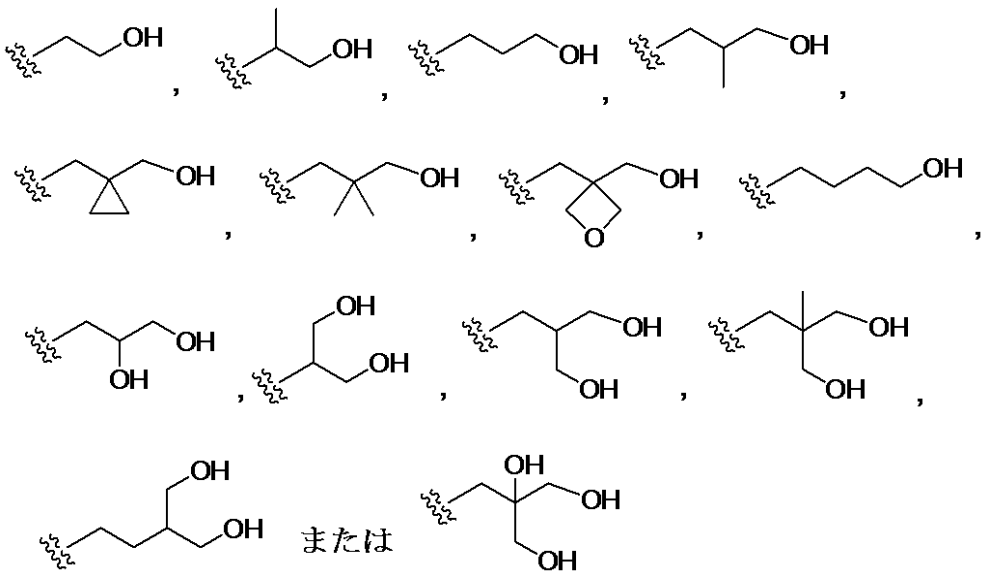
【請求項１２】

R^cが、－（$CR^{11a}R^{11b}$）ｍ－ＯＨ［式中、R^{11a}は、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル；R^{11b}は、－（$CR^{12a}R^{12b}$）ｕ－ＯＨ；（式中、R^{12a}およびR^{12b}は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル；ｕは、０～２の整数）；ｍは、２～４の整数）である、請求項１～９または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。

【請求項１３】

R^cが、式：

【化２】



または

である、請求項１～９、１１または１２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１４】

R^cが、－（$CR^{14a}R^{14b}$）ｔ－Ｎ（R^{15a}）（R^{15b}）（式中、R^{14a}およびR^{14b}は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル、またはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環；ｔは、２～４の整数；R^{15a}およびR^{15b}は、それぞれ独立して、水素原子、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カルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアシル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル）；または

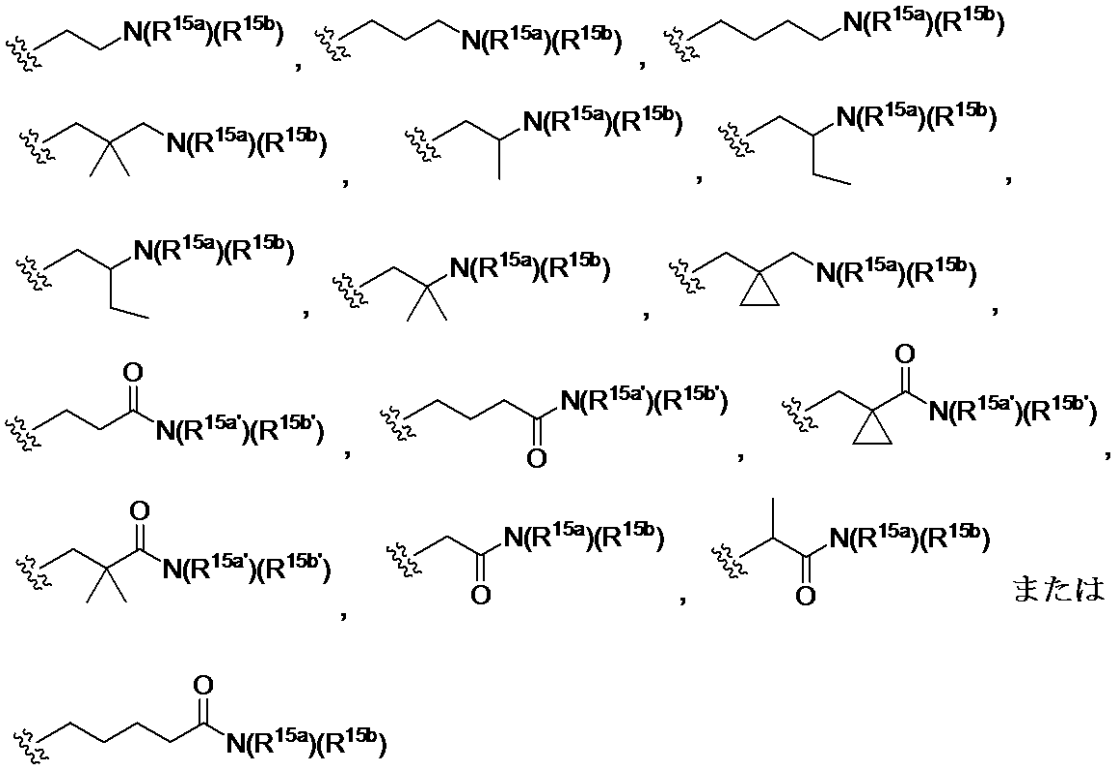
－（$CR^{14a'}R^{14b'}$）ｔ’－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{15a'}$）（$R^{15b'}$）（式中

、Ｒ$^{14a'}$およびＲ$^{14b'}$は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニルまたはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環；ｔ’は、１～４の整数；Ｒ$^{15a'}$およびＲ$^{15b'}$は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ、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カルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアシル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル）である、請求項１～９のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１５】

Ｒ^{c}が、式：

【化３】



（式中、Ｒ^{15a}、Ｒ^{15b}、Ｒ$^{15a'}$およびＲ$^{15b'}$は請求項１４と同意義）である、請求項１～９または１４のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１６】

ｎが１である、請求項１～１５のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１７】

Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が共に水素原子、または同一の炭素原子に結合するＲ^{4a}とＲ^{4b}が一緒になってオキソである、請求項１～１６のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項１８】

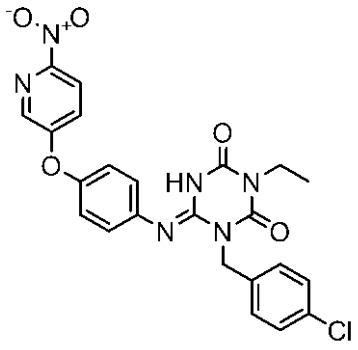
ｎが１であり、Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が共に水素原子である、請求項１～１７のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

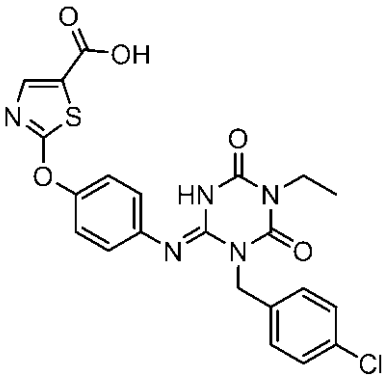
【請求項１９】

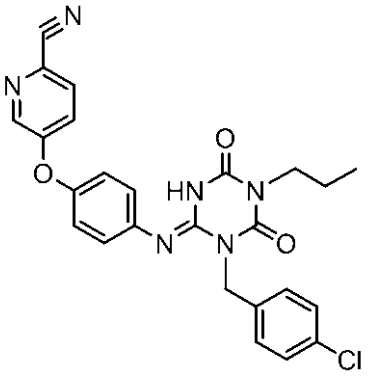
Ｒ^{2}が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである、請求項１～１８のいずれかに記載の化合

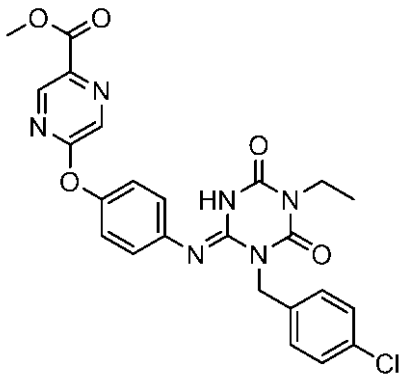
物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
【請求項２０】
Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項１～１９のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。
【請求項２１】
－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{5}）－（式中、Ｒ^{5}は請求項１と同意義）である、請求項１～２０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２２】
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、請求項１～２１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２３】
以下の式：

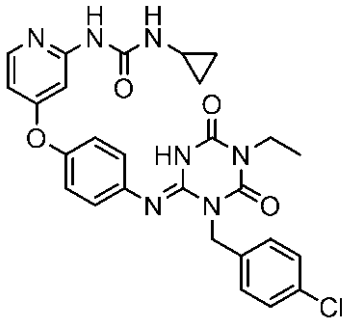
【化４】

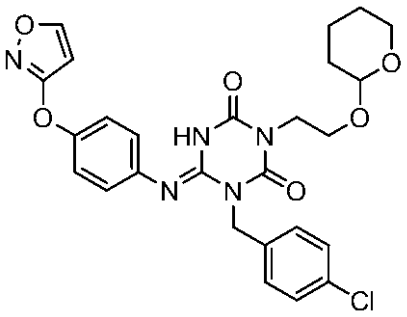


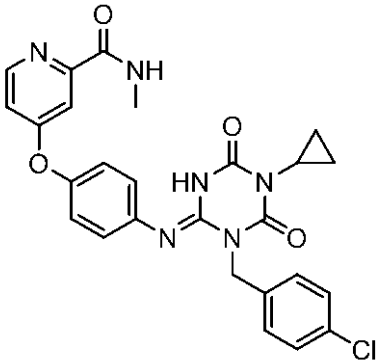


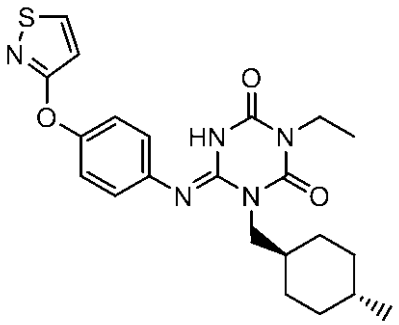


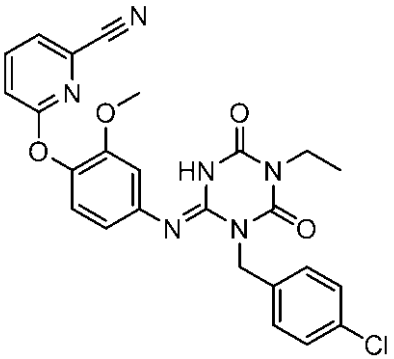


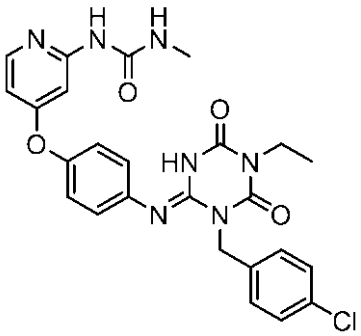


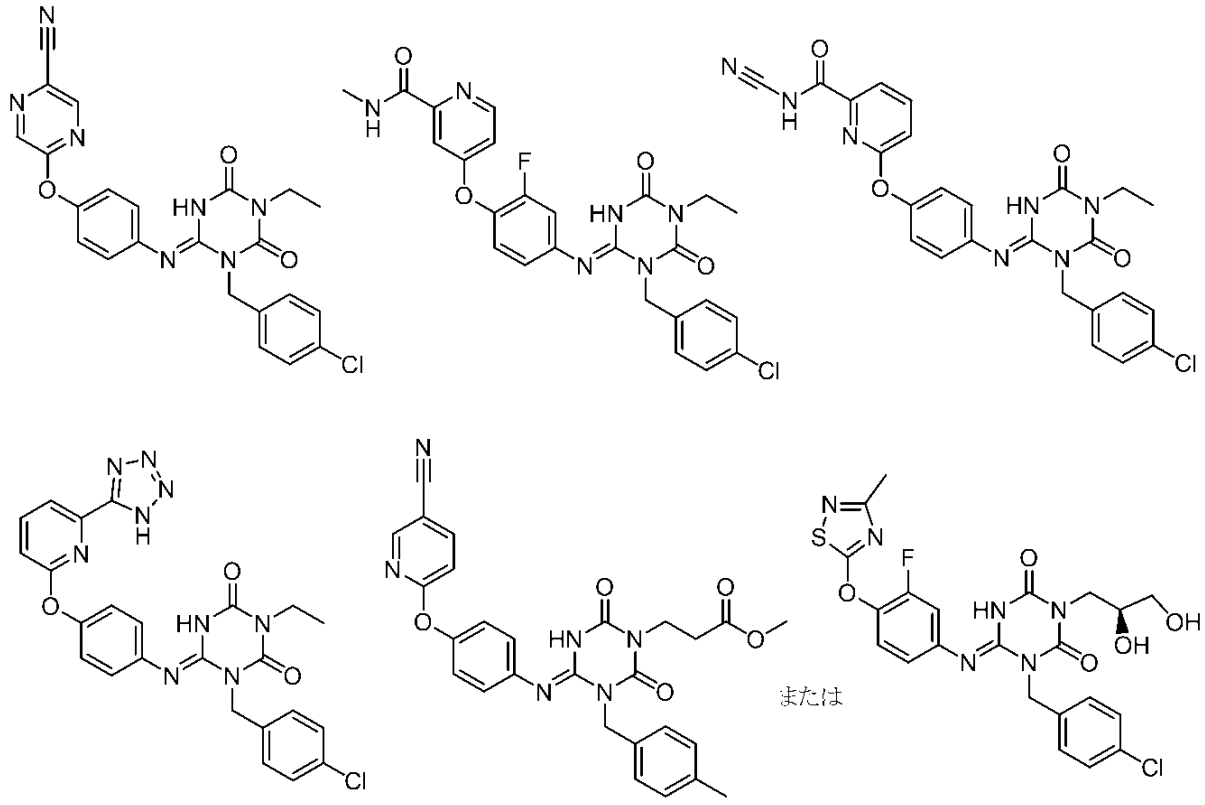












で示される、請求項１記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩または溶媒和物。

【請求項２４】

請求項１～２３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２５】

$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する請求項２４記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、Ｐ２Ｘ受容体、特に$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$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、および該化合物を含有する、鎮痛作用、排尿障害改善作用等を有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

アデノシン３リン酸（ＡＴＰ）は、細胞内におけるエネルギー源やリン酸化基質として知られている。一方、細胞外における情報伝達物質としても働くことも知られている。さらに、ＡＴＰは、細胞の損傷、炎症、侵害刺激、血中酸素濃度の低下など様々な刺激により細胞外へ放出されること、他の神経伝達物質とともに一次感覚神経終末から細胞外へ放出されることが知られている。細胞外へ放出されたＡＴＰは、ＡＴＰ受容体を介して各種の細胞外情報伝達を行う（非特許文献４、非特許文献５）。

【０００３】

ＡＴＰ受容体は、イオンチャネル型のＰ２Ｘファミリーと Ｇタンパク質共役型のＰ２Ｙファミリーに大別される。Ｐ２Ｘ受容体ファミリーには７種類のサブタイプが報告されており、ホモ３量体または他のＰ２Ｘサブタイプとのヘテロ３量体を形成して非選択的カチオンチャネルとして機能する（非特許文献６）。

【０００４】

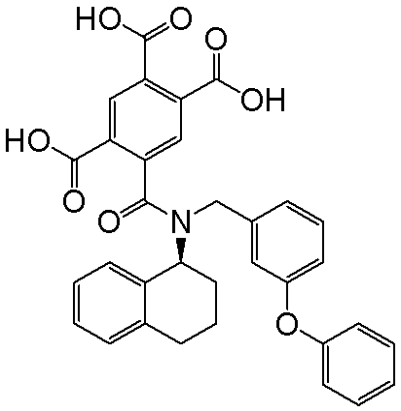
ＡＴＰが痛みを引き起こすことは既に知られており、さらに$P2X_3$のノックアウトや

ノックダウン技術を用いた研究により、$P2X_3$受容体は慢性疼痛の伝達に関与していることが示された。$P2X_3$受容体は末梢感覚神経特異的に発現し、ホモ複合体または$P2X_2$とのヘテロ複合体（$P2X_{2/3}$）を形成する。（非特許文献１）

【０００５】

その後、$P2X_3$および$P2X_{2/3}$受容体に特異的な拮抗剤としてＡ－３１７４９１と称する化合物が報告された。Ａ－３１７４９１は、次式：

【化１】



で示されるトリ置換－Ｎ－［（１Ｓ）－１,２,３,４－テトラヒドロ－１－タフタレニル］ベンズアミド誘導体であり（特許文献１）、$P2X_3$および$P2X_{2/3}$受容体に対して拮抗活性を示し、ラットの神経障害性疼痛モデル、および炎症性疼痛モデルにおいて鎮痛作用を示したことが報告されている（非特許文献７）。このことは、$P2X_3$または$P2X_{2/3}$受容体を介して痛覚が伝達されること、そして$P2X_3$または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する化合物が鎮痛薬として有用であることを示している。また、特許文献２～７にも$P2X_3$または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を示す化合物が記載されている。

【０００６】

さらに、$P2X_3$ノックアウトマウスが、顕著な膀胱反射低下を示すことが近年報告されており（非特許文献２）、$P2X_3$受容体拮抗作用を有する化合物が、膀胱過活動に起因する疾患の治療においても有用であることを示唆している。

特許文献８、９、１０および１１には、本発明化合物と類似の構造を有する化合物が記載されているが、鎮痛作用および$P2X_3$または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用については記載されていない。また、非特許文献８には、本発明化合物と類似の構造を有し、鎮痛活性を示す化合物が記載されているが、$P2X_3$または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用については記載されていない。特許文献１２には、$P2X_3$受容体拮抗作用を有する化合物が記載されているが、本発明化合物と構造が異なる。特許文献１３には、トリアジン骨格を有する$P2X_3$または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する化合物が記載されているが、本願の環Ｂに相当する環が、シクロペンタン環、ベンゼン環、テトラヒドロピラン環またはピペリジン環である場合、その環は非置換であり、本発明化合物とは構造が異なる。

特許文献１４には、トリアジン環がピラゾール基で置換された化合物が記載されているが、式（ＸＩＩ）で示される本発明化合物と構造が異なる。また、特許文献１４には、トリアジン環上のピラゾール基を脱離基として用いてアニリノ基に変換する方法は記載されていない。

非特許文献９、１０、１１および１２には、ピラゾール基を脱離基として用いてアニリノ基に変換する方法が記載されているが、トリアジン環に置換したピラゾール基をアニリノ基に変換する方法は記載されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】国際公開第０２／０９４７６７号明細書

【特許文献２】国際公開第２００５／０９５３５９号明細書
【特許文献３】米国特許出願公開第２００７００３７９７４号明細書
【特許文献４】米国特許出願公開第２００７００４９７５８号明細書
【特許文献５】米国特許出願公開第２００７００４９６１０号明細書
【特許文献６】米国特許出願公開第２００７００４９６０９号明細書
【特許文献７】米国特許出願公開第２００７００４９５３４号明細書
【特許文献８】特開平１２－０７２７５７号公報
【特許文献９】国際公開第２００６／１０４７１３号明細書
【特許文献１０】国際公開第２００６／１０４７１５号明細書
【特許文献１１】国際公開第２００６／１０２１１２号明細書
【特許文献１２】国際公開第２０１０／０５１１８８号明細書
【特許文献１３】国際公開第２０１０／０９２９６６号明細書
【特許文献１４】ヨーロッパ特許出願公開第５４７４６１号明細書
【非特許文献】
【０００８】
【非特許文献１】Neuroscientist 2005年、第11巻、p.345-356
【非特許文献２】J. Physiol. 567.2 2005年 p.621-639
【非特許文献３】Expert Opin. Ther. Patens 2006年 16巻、8号、p.113-1127
【非特許文献４】J. Physiology 2003年, 554巻、2号、p.301-308
【非特許文献５】J. Physiology 2003年, 553巻、3号、p.683-694
【非特許文献６】Pflungers Arch Eur J physiol 2006年、p.452, 513-537
【非特許文献７】PNAS 2002年、99巻、26号、p.17179-17184
【非特許文献８】Journal of Medicinal Chemistry 2008年、51巻、23号、p.7635-7639
【非特許文献９】J.Org.Chem. 1992年、57巻、p.2497-2502
【非特許文献１０】Tetrahedron Lett. 2007年、48巻、p.2357-2359
【非特許文献１１】Tetrahedron Lett. 2002年、43巻、p.1401-1403
【非特許文献１２】Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010年、20巻、23号、p.6895-6898
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
本発明は、新規な$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する化合物を提供する。また、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有し、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物を提供する。さらに、上記の化合物または医薬組成物を製造するための製造方法および該製造方法において重要な中間体を提供する。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
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、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体に特異的に結合し、拮抗作用を示す新規化合物、ならびに$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体に特異的に結合する新規化合物を見出した。また、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有し、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物を見出した。さらに、上記の化合物または医薬組成物を製造するための製造方法および該製造方法において重要な中間体を見出した。
本発明に包含される化合物または本発明に包含される医薬組成物は、$P2X_3$受容体阻害活性、ラット血清アルブミン（以下、ＲＳＡ）存在下での$P2X_3$受容体阻害活性等で良好な結果を示した。また、本発明に包含される化合物または本発明に包含される医薬組成物は、CYP酵素阻害確認試験、FAT試験、溶解性確認試験、代謝安定性確認試験、hERG阻害活性確認試験、バイオアベイラビリティ確認試験および／または蛋白結合確認試験等においても良好な結果を示した。さらに、本発明に包含される化合物または本発明に包含される医薬組成物は、優れた鎮痛作用または排尿障害改善作用を示した。

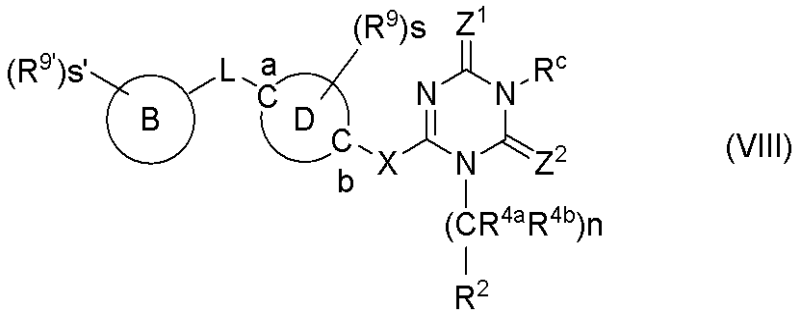
本発明は、

【００１１】

（１）

式（ＶＩＩＩ）：

【化２】



(VIII)

［式中、

Z^1およびZ^2は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子または＝Ｎ－R^x；

R^xは、水素原子、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式基、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^cは、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換もしくは非置換のアルキル、または同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソもしくはチオキソ；

ｎは１～４の整数；

R^2は、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式基、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；

－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^5）－または－（$CR^{5a}R^{5b}$）－；

－Ｌ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（$R^{5'}$）－または－（$CR^{5a'}R^{5b'}$）－；

R^5および$R^{5'}$は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；

R^{5a}、R^{5b}、$R^{5a'}$および$R^{5b'}$は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシまたは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；

環Ｄは、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環；

炭素原子ａおよび炭素原子ｂは、環Ｄを構成する炭素原子；

環Ｂは、芳香族炭素環、非芳香族炭素環、芳香族複素環または非芳香族複素環；

ｓおよびｓ’は、それぞれ独立して、０～３の整数；

R^9および$R^{9'}$は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニル、置換スルフィニル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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；

ただし、環Ｂが、シクロペンタン環、ベンゼン環、テトラヒドロピラン環またはピペリジン環のとき、ｓ’は１～３の整数］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。

【００１２】

（２）

－Ｌ－が、－Ｏ－である、上記（１）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３）

環Ｂが、芳香族複素環である、上記（１）または（２）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（４）

環Ｂが、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、ピラゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、フラン環、チオフェン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、トリアジン環またはベンズオキサゾール環である、上記（１）～（３）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（５）

環Ｂが、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環である、上記（１）～（４）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（６）

ｓ’が１～２の整数であり、$R^{9'}$の少なくとも一つが、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、置換アルキル、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アミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニルまたは置換スルフィニルである、上記（１）～（５）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（７）

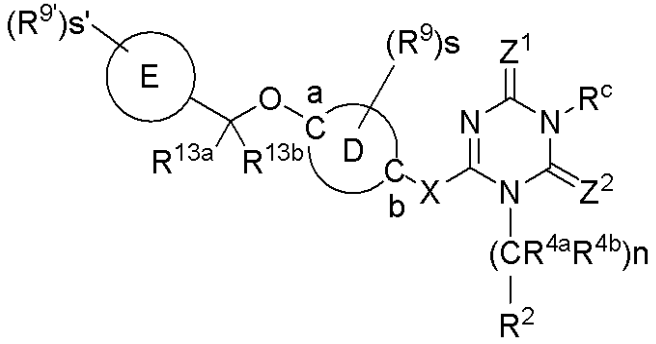
ｓ’が１であり、$R^{9'}$が、カルボキシまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである、上記（１）～（６）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００１３】

（８）

式（ＩＸ）：

【化３】



(IX)

［式中、
Ｚ[1]およびＺ[2]は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子または＝Ｎ－Ｒ[x]；
Ｒ[x]は、水素原子、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式基、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[c]は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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[4a]およびＲ[4b]は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換もしくは非置換のアルキル、または同一の炭素原子に結合するＲ[4a]とＲ[4b]が一緒になってオキソもしくはチオキソ；
ｎは１～４の整数；
Ｒ[2]は、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式基、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；
－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ[5]）－または－（ＣＲ[5a]Ｒ[5b]）－；
Ｒ[5]は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；
Ｒ[5a]およびＲ[5b]は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；
環Ｄは、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環；
炭素原子ａおよび炭素原子ｂは、環Ｄを構成する炭素原子；
Ｒ[13a]およびＲ[13b]は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、もしくは置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、または同一の炭素原子に結合するＲ[13a]とＲ[13b]が一緒になってオキソもしくはチオキソ；
環Ｅは、シクロアルカン環またはシクロアルケン環；
ｓおよびｓ’は、それぞれ独立して、０～３の整数；
Ｒ[9]およびＲ[9’]は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、

置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニル、置換スルフィニル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である］で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００１４】

（９）

R^{13a}およびR^{13b}が、共に水素原子である、上記（８）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）

環Ｅが、シクロプロパン環である、上記（８）または（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）

環Ｄが、ベンゼン環である、上記（１）～（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）

環Ｄ上の炭素原子ａと炭素原子ｂが、（１，４）の位置関係である、上記（１）～（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。

（１３）

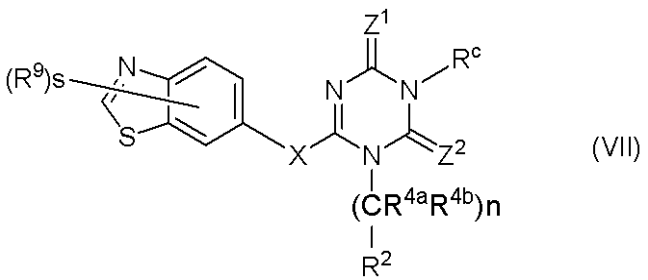
ｓおよびｓ’が、それぞれ独立して０～２の整数であり、R^{9}および$R^{9'}$が、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル）で示される基である、上記（１）～（１２）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。

【００１５】

（１４）

式（ＶＩＩ）：

【化４】



(VII)

［式中、

Z^1およびZ^2は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子または＝Ｎ－R^x；
R^xは、水素原子、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式基、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^cは、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換もしくは非置換のアルキル、または同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソもしくはチオキソ；
ｎは１～４の整数；
R^2は、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式基、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；
－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^5）－または－（$CR^{5a}R^{5b}$）－；
R^5は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル
R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；
ｓは、０～３の整数；
R^9は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニル、置換スルフィニル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である］で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００１６】
（１５）
ｓが、０～２の整数であり、R^9が、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のア

ミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル）で示される基である、上記（１４）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１６）

Z^1およびZ^2が、共に酸素原子または共に硫黄原子である、上記（１）～（１５）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１７）

Z^1およびZ^2が、共に酸素原子である、上記（１）～（１６）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（１８）

R^cが、非置換アルキル、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（１）～（１７）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。

【００１７】

（１９）

R^cが、非置換アルキル、置換基群Ｂ’’（置換基群Ｂ’’：ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ｂ’’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ｂ’’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（１）～（１８）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。

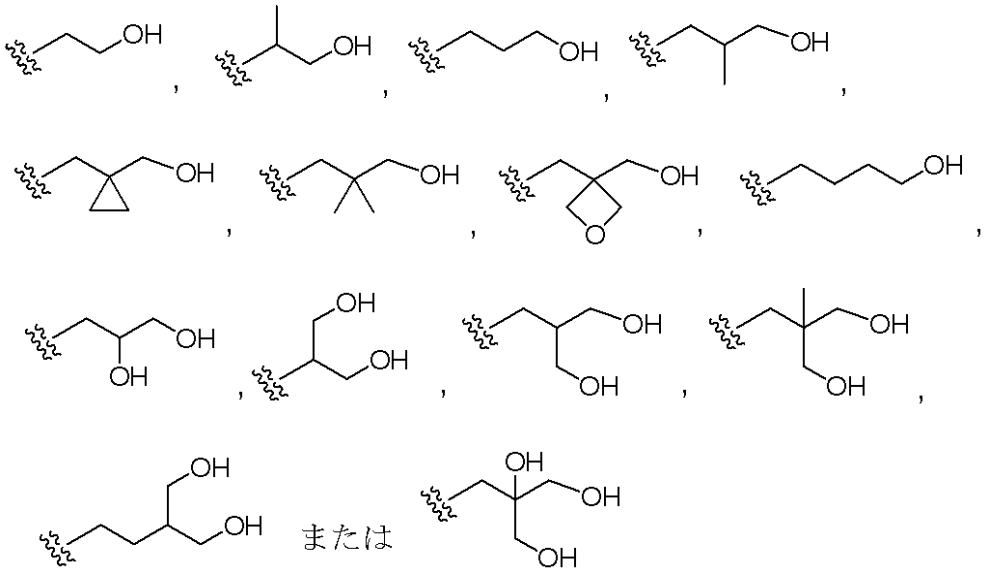
（２０）

R^cが、非置換アルキルである、上記（１）～（１９）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。

（２１）

R^cが、－（$CR^{11a}R^{11b}$）ｍ－ＯＨ（式中、R^{11a}およびR^{11b}は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル、またはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環；ｍは、２～４の整数）で

ある、上記（１）～（１９）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。
（２２）
R^cが、－（$CR^{11a}R^{11b}$）m－OH［式中、R^{11a}は、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル；R^{11b}は、－（$CR^{12a}R^{12b}$）u－OH；（式中、R^{12a}およびR^{12b}は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル；uは、０～２の整数）；mは、２～４の整数）である、上記（１）～（１９）または（２１）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。
【００１８】
（２３）
R^cが、式：
【化５】



である、上記（１）～（１９）、（２１）または（２２）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。
（２４）
R^cが、－（$CR^{14a}R^{14b}$）t－N（R^{15a}）（R^{15b}）（式中、R^{14a}およびR^{14b}は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル、またはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環；tは、２～４の整数；R^{15a}およびR^{15b}は、それぞれ独立して、水素原子、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カルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアシル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル）；または
－（$CR^{14a'}R^{14b'}$）t'－C（＝O）N（$R^{15a'}$）（$R^{15b'}$）（式中、$R^{14a'}$および$R^{14b'}$は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニルまたはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環；t'は、１～４の整数；$R^{15a'}$および$R^{15b'}$は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ、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カルバモイル、置換もしくは

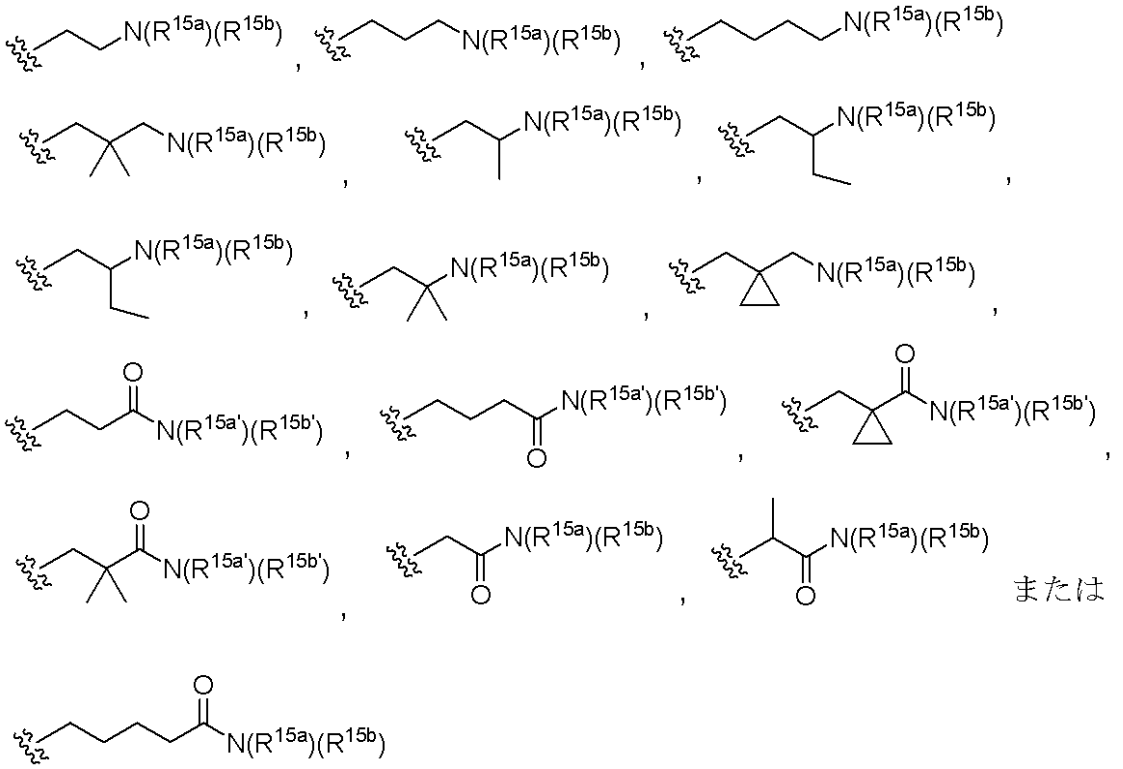
非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアシル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル）である、上記（１）～（１９）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００１９】

（２５）

R^cが、式：

【化６】



（式中、R^{15a}、R^{15b}、$R^{15a'}$および$R^{15b'}$は上記（２４）と同意義）である、上記（１）～（１９）または（２４）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。

（２６）

ｎが１である、上記（１）～（２５）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。

（２７）

R^{4a}およびR^{4b}が共に水素原子、または同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソである、上記（１）～（２６）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。

（２８）

ｎが１であり、R^{4a}およびR^{4b}が共に水素原子である、上記（１）～（２７）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。

（２９）

R^2が、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（１）～（２８）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。

【００２０】

（３０）

R^2が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以

上置換されていてもよいシクロアルキル、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいであるヘテロアリールである、上記（１）～（２９）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。

（３１）

－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{5}）－（式中、Ｒ^{5}は上記（１）と同意義）である、上記（１）～（３０）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。

（３２）

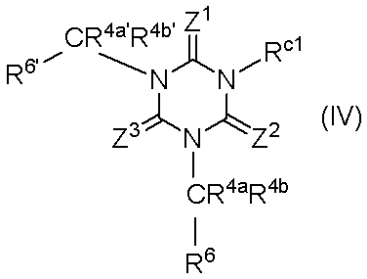
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（１）～（３１）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００２１】

（３３）

式（ＩＶ）：

【化７】



（式中、

Ｚ^{1}、Ｚ^{2}およびＺ^{3}は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子；

Ｒ^{ｃ１}は、非置換アルキル、非置換アルキニル、置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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式基、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、およびニトロ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；

Ｒ^{４ａ}は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキル；

Ｒ^{４ｂ}は、水素原子；

Ｒ^{６}は、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；

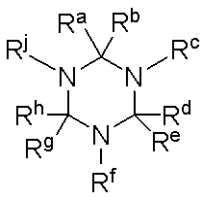
Ｒ$^{４ａ'}$は、水素原子または置換もしくは非置換のアルキル；

Ｒ$^{４ｂ'}$は、水素原子；

Ｒ$^{６'}$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

）で示される化合物（ただし、
１）R^{c1}が、置換もしくは非置換のアミノで置換されたエチル、または置換もしくは非置換のアミノで置換されたプロピルであり、Ｒ６およびＲ６’が、共に置換もしくは非置換のフェニルである化合物、および
２）R^{c1}が、非置換のオキシラン、置換もしくは非置換のフェニル、非置換のアセチルで置換されたアルキルである化合物を除く）、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。
（３４）
Z^1、Z^2およびZ^3が、酸素原子である、上記（３３）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。
（３５）
R^6が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（３３）または（３４）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。
（３６）
$R^{6'}$が、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、またアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（３３）～（３５）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。
【００２２】
（３７）
上記（１）～（３６）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。
（３８）
$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗作用を有する上記（３７）記載の医薬組成物。
（３９）
$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記（１）～（３６）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。
（４０）
上記（１）～（３６）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。
【００２３】
（４１）
式（Ｉ）：

【化８】



(I)

［式中、
（ｉ）
Ｒ^{h}およびＲ^{j}は、一緒になって結合を形成し；
Ｒ^{a}とＲ^{b}および／またはＲ^{d}とＲ^{e}は、一緒になって、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－Ｒ^{x}；
Ｒ^{x}は、水素原子、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式基、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^{c}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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^{f}は、－（ＣＲ^{4a}Ｒ^{4b}）ｎ－Ｒ^{2}；
Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換もしくは非置換のアルキル、または同一の炭素原子に結合するＲ^{4a}とＲ^{4b}が一緒になってオキソもしくはチオキソ；
ｎは１～４の整数；
Ｒ^{2}は、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式基、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^{g}は、－Ｘ－Ｒ^{3}；
－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{5}）－または－（ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}）－；
Ｒ^{3}は、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式基、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^{5}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；
Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；であるか、
【００２４】
（ｉｉ）
Ｒ^{h}とＲ^{j}は、一緒になって結合を形成し；
Ｒ^{a}は、－Ｙ－Ｒ^{1a}で示される基；
Ｒ^{1a}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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；

－Ｙ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－または－Ｃ（Ｒ^{8a}Ｒ^{8b}）－；
Ｒ^{7}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアシル；
Ｒ^{8a}およびＲ^{8b}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、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式基、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^{b}とＲ^{c}は、一緒になって結合を形成し；
Ｒ^{d}とＲ^{e}は、一緒になって、オキソまたはチオキソ；
Ｒ^{f}およびＲ^{g}は、上記（ｉ）と同意義；であるか、

【００２５】

（ｉｉｉ）
Ｒ^{a}とＲ^{b}、Ｒ^{d}とＲ^{e}、および／またはＲ^{g}とＲ^{h}が一緒になって、オキソまたはチオキソ；
Ｒ^{c}は、非置換アルキル、非置換アルキニル、置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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式基、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、およびニトロ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；
Ｒ^{f}は、－（ＣＲ^{4a}Ｒ^{4b}）－Ｒ^{6}；
Ｒ^{j}は、－（ＣＲ$^{4a'}$Ｒ$^{4b'}$）－Ｒ$^{6'}$；
Ｒ^{6}は、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$^{6'}$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^{4a}、Ｒ^{4b}、Ｒ$^{4a'}$およびＲ$^{4b'}$は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは非置換のアルキル；であるか、

【００２６】

（ｉｖ）
Ｒ^{j}とＲ^{b}は、一緒になって結合を形成し；
Ｒ^{a}は、－Ｙ－Ｒ^{1a}で示される基；
－Ｙ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－または－Ｃ（Ｒ^{8a}Ｒ^{8b}）－；
Ｒ^{1a}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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^cは、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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^dとR^eは、一緒になって、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－R^x；

R^xは、水素原子、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式基、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^fは、－（Ｃ$R^{4a}$$R^{4b}$）ｎ－$R^2$；

R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換もしくは非置換のアルキル、または同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソもしくはチオキソ；

ｎは１～４の整数；

R^2は、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式基、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^gとR^hは、一緒になって、＝Ｎ－R^3；

R^3は、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式基、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］で示される化合物（ただし、

１）（ｉ）において、－Ｘ－が－ＮＨ－であり、R^3がグアニジル基で置換されたシクロヘキシル基である化合物、および

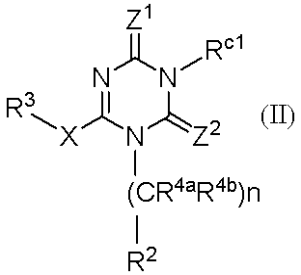
２）（ｉｉ）において、R^aが置換フェニルであり、R^dとR^eが一緒になってチオキソであり、R^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソであり、R^3が無置換のシクロヘキシルである化合物を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を含有する、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

【００２７】

（４２）

式（ＩＩ）：

【化９】



(II)

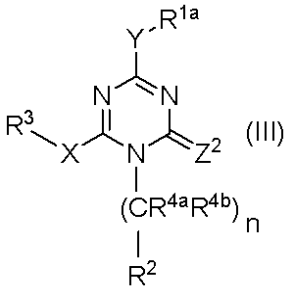
［式中、

Z^1およびZ^2は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子または＝Ｎ－R^x；

R^x、R^{4a}、R^{4b}、ｎ、R^2、Ｘ、およびR^3は、上記（４１）と同意義；

R^{c1}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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、上記（４１）記載の鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

（４３）
Z^1およびZ^2が、共に酸素原子または共に硫黄原子である、上記（４２）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
（４４）
Z^1およびZ^2が、共に酸素原子である、上記（４２）または（４３）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
（４５）
R^{c1}が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（４２）～（４４）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
（４６）
R^{c1}が、置換基群Ｂ’（置換基群Ｂ’：カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（４２）～（４５）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
【００２８】
（４７）
式（ＩＩＩ）：
【化１０】



（式中、Z^2は、酸素原子、硫黄原子または＝Ｎ－R^x；R^x、－Ｙ－、R^{1a}、R^{4a}、R^{4b}、ｎ、R^2、－Ｘ－およびR^3は上記（４１）と同意義）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、上記（４１）記載の鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

（４８）

Z^2が、酸素原子または硫黄原子である、上記（４７）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

（４９）

－Ｙ－が、－Ｏ－である、上記（４７）または（４８）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

（５０）

R^{1a}が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（４７）～（４９）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

【００２９】

（５１）

R^{1a}が、置換基群Ｂ’（置換基群Ｂ’：カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（４７）～（５０）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

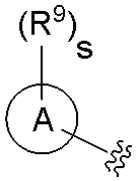
（５２）

ｎが１である、上記（４２）～（５１）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

（５３）

R^{4a}およびR^{4b}が共に水素原子、または同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}

が一緒になってオキソである、上記（４２）～（５２）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
（５４）
R^2が、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（４２）～（５３）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
（５５）
R^2が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（４２）～（５４）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
（５６）
－Ｘ－が、－Ｎ（R^5）－（式中、R^5は上記（４１）と同意義）である、上記（４２）～（５５）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
（５７）
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（４２）～（５６）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。
（５８）
【００３０】
R^3が、式：
【化１１】



（式中、環Ａは、芳香族炭素環または芳香族複素環；
ｓは、０～３の整数；
R^9は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換スルホニル、置換スルフィ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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である）で示される基である、上記（４２）～（５７）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

（５９）

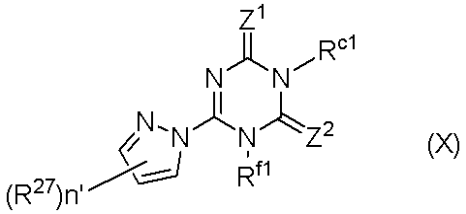
Ｒ[3]が、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、またアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（４２）～（５８）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、鎮痛作用または排尿障害改善作用を有する医薬組成物。

【００３１】

（６０）

式（Ｘ）：

【化１２】



(X)

（式中、Ｚ[1]およびＺ[2]は、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；

Ｒ[f1]は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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[c1]は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、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式基、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[27]は、置換もしくは非置換のアルキル；

ｎ’は、０～３の整数）で示される化合物またはその塩を、

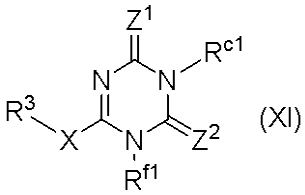
式：Ｒ[3]－Ｘ’

（式中、Ｒ[3]は、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式基、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；

－Ｘ’は、－ＮＨ（Ｒ[5]）；

Ｒ[5]は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシル）で示される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする、式（ＸＩ）：

【化１３】



（式中、Ｚ[1]、Ｚ[2]、Ｒ[f1]、Ｒ[c1]およびＲ[3]は、上記と同意義；Ｘは、－Ｎ（Ｒ[5]）－；Ｒ[5]は、上記と同意義）
で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法。

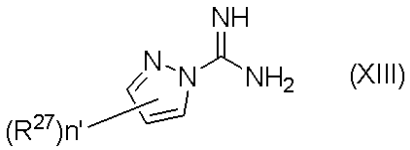
上記（６０）において、式（Ｘ）で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の替わりに、以下で示す式（ＸＩＩ）で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を使用することもできる。

【００３２】

（６０’）

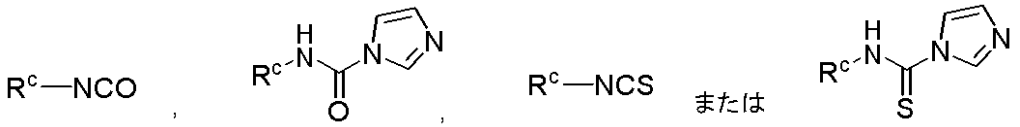
式（ＸＩＩＩ）：

【化１４】



（式中、Ｒ[27]およびｎ’は上記（６０）と同意義）で示される化合物またはその塩を、塩基の存在下、

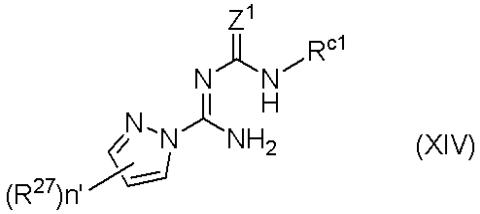
【化１５】



（式中、Ｒ[c]は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、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式基、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）で示される化合物またはその塩と反応させ、

式（ＸＩＶ）：

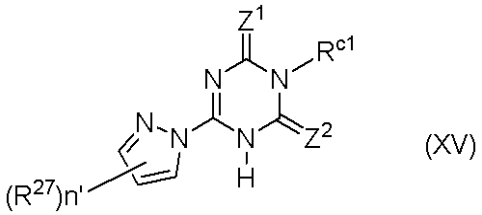
【化１６】



（式中、Ｚ[1]、Ｒ[c1]、Ｒ[27]およびｎ’は上記（６０）と同意義）で示される化合物またはその塩を得る行程；

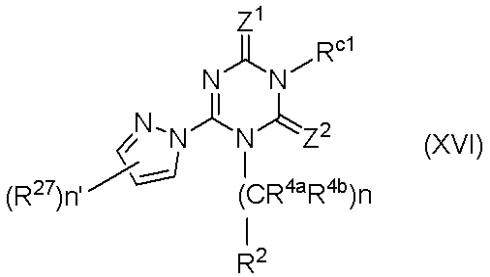
式（ＸＩＶ）で示される化合物またはその塩を、塩基の存在下、カルボニル化剤またはチオカルボニル化剤と反応させ、

【００３３】
式（ＸＶ）：
【化１７】



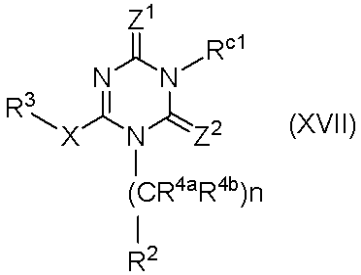
(XV)

（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｒ^{ｃ１}、Ｒ^{２７}およびｎ’は、上記（６０）と同意義）で示される化合物またはその塩を得る工程；
式（ＸＶ）で示される化合物を、塩基の存在下、式：Ｒ^{２}－（ＣＲ^{４ａ}Ｒ^{４ｂ}）ｎ－Ｙ（式中、Ｒ^{２}、Ｒ^{４ａ}、Ｒ^{４ｂ}およびｎは、下記（６２）と同意義、Ｙは脱離基）で示される化合物またはその塩と反応させ、式（ＸＶＩ）：
【化１８】



(XVI)

（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｒ^{ｃ１}、Ｒ^{４ａ}、Ｒ^{４ｂ}、ｎ、Ｒ^{２}、Ｒ^{２７}およびｎ’は、下記（６２）と同意義）
で示される化合物またはその塩を得る工程；および
式（ＸＶＩ）で示される化合物をまたはその塩を、
式：Ｒ^{３}－Ｘ’（式中、Ｒ^{３}および－Ｘ’は、上記（６０）と同意義で示される化合物またはその塩と反応させる行程を包含する、式（ＸＶＩＩ）：
【化１９】

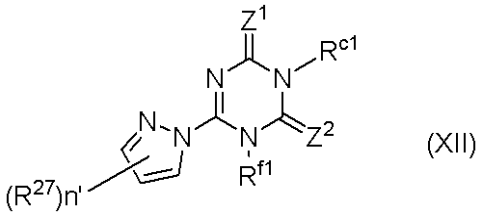


(XVII)

（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｒ^{ｃ１}、Ｒ^{４ａ}、Ｒ^{４ｂ}、ｎ、Ｒ^{２}、Ｘおよび、Ｒ^{３}は下記（６２）と同意義）
で示される化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の製造方法。
【００３４】
上記（６０’）において、「化合物またはその塩を得る」とは、化合物またはその塩を反応系中で生じさせる場合、および化合物またはその塩を単離する場合を包含する。

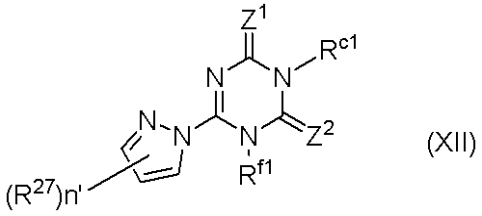
上記（６０’）において、式（ＸＶＩ）示される化合物、もしくはその製薬上許容され

る塩またはそれらの溶媒和物の替わりに、以下で示す式（ＸＩＩ）：
【化２０】



(XII)

［式中、R^{f1}が、－（$CR^{4a}R^{4b}$）ｎ－R^{2}（式中、R^{4a}、R^{4b}、ｎおよびR^{2}は下記（６８）と同意義）；Z^{1}、Z^{2}、R^{c1}、R^{27}およびｎ’は下記（６６）と同意義］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、使用することもできる。
（６１）
Z^{1}およびZ^{2}が、酸素原子である、上記（６０）または（６０’）に記載の製造方法。
（６２）
R^{f1}が、－（$CR^{4a}R^{4b}$）ｎ－R^{2}
（式中、R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換もしくは非置換のアルキル、または同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソもしくはチオキソ；
ｎは１～４の整数；
R^{2}は、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式基、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）で示される基である、上記（６０）、（６０’）または（６１）のいずれかに記載の製造方法。
（６３）
R^{c1}が、置換もしくは非置換のアルキルである、上記（６０）、（６０’）、（６１）または（６２）のいずれかに記載の製造方法。
（６４）
R^{5}が、水素原子である、上記（６０）、（６０’）、（６１）～（６３）のいずれかに記載の製造方法。
（６５）
R^{3}が、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（６０）、（６０’）、（６１）～（６４）のいずれかに記載の製造方法。
【００３５】
（６６）
式（ＸＩＩ）：
【化２１】



(XII)

（式中、Z^{1}およびZ^{2}は、それぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子；
R^{f1}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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

芳香族複素環式基、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^{c1}は、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアシル、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式基、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^{f1}が水素原子のとき、R^{c1}は、非置換アルキル、非置換アルケニルまたは非置換シクロアルキルではない；

R^{27}は、置換もしくは非置換のアルキル；

ｎ’は、０～３の整数）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。

（６７）

Z^1およびZ^2が、酸素原子である、上記（６６）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。

（６８）

R^{f1}が、－（$CR^{4a}R^{4b}$）ｎ－R^2

（式中、R^{4a}およびR^{4b}は、それぞれ独立して、水素原子もしくは置換もしくは非置換のアルキル、または同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソもしくはチオキソ；

ｎは１～４の整数；

R^2は、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式基、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）で示される基である、上記（６６）または（６７）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。

（６９）R^{c1}が、置換もしくは非置換のアルキルである、上記（６６）～（６８）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。

（７０）R^5が、水素原子である、上記（６６）～（６９）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

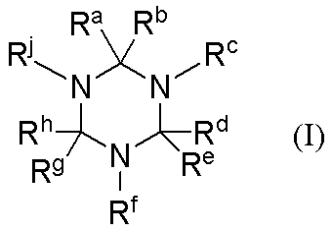
【００３６】

さらに、本発明は以下に関する。

（１Ｂ）

式（Ｉ）：

【化２２】



(I)

［式中、

（ｉ）

R^hおよびR^jは、一緒になって結合を形成し；

R^aとR^bおよび／またはR^dとR^eは、一緒になって、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－R^x；

R^x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式基、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^c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式基、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；

$-R^f$は、$-(CR^{4a}R^{4b})_n-R^2$；

R^{4a}およびR^{4b}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、または一緒になってオキソもしくはチオキソ；

nは１～４の整数；

R^2は、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式基、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；

$-R^g$は、$-X-R^3$；

$-X-$は、$-O-$、$-S-$、$-N(R^5)-$または$-(CR^{5a}R^{5b})-$；

R^3は、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式基、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^5は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル；

R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；であるか、

（ｉｉ）

R^hとR^jは、一緒になって結合を形成し；

R^aは、$-Y-R^{1a}$で示される基；

R^{1a}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式基、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；

$-Y-$は、$-O-$、$-S-$、$-N(R^7)-$または$-C(R^{8a}R^{8b})-$；

R^7は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアシル；

R^{8a}およびR^{8b}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；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式基、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^bとR^cは、一緒になって結合を形成し；

R^dとR^eは、一緒になって、オキソまたはチオキソ；

R^fおよびR^gは、上記（ｉ）と同意義；であるか、

（ｉｉｉ）

R^aとR^b、R^dとR^e、および／またはR^gとR^hが一緒になって、オキソまたはチオキソ；

R^cは、非置換アルキル、非置換アルキニル、置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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式基、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、およびニトロ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；

R^fは、－（$CR^{4a}R^{4b}$）－R^6；

R^jは、－（$CR^{4a'}R^{4b'}$）－$R^{6'}$；

R^6は、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；

$R^{6'}$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^{4a}、R^{4b}、$R^{4a'}$および$R^{4b'}$は、それぞれ独立して、水素、または置換もしくは非置換のアルキル；であるか、

（ｉｖ）

R^jとR^bは、一緒になって結合を形成し；

R^aは、－Ｙ－R^{1a}で示される基；

－Ｙ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^7）－または－Ｃ（$R^{8a}R^{8b}$）－；

R^{1a}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式基、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^c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式基、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^dとR^eは、一緒になって、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－R^x；

R^x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式基、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^fは、－（$CR^{4a}R^{4b}$）$_n$－R^2；

R^{4a}およびR^{4b}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、または一緒になってオキソもしくはチオキソ；

ｎは１～４の整数；

R^2は、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式基、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^gとR^hは、一緒になって、＝Ｎ－R^3；

Ｒ[3]は、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式基、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］で示される化合物（ただし、
１）（ｉ）において、－Ｘ－が－ＮＨ－であり、Ｒ[3]がグアニジル基で置換されたシクロヘキシル基である化合物、および
２）（ｉｉ）において、Ｒ[a]が置換フェニルであり、Ｒ[d]とＲ[e]が一緒になってチオキソであり、Ｒ[4a]とＲ[4b]が一緒になってオキソであり、Ｒ[3]が無置換のシクロヘキシルである化合物を除く）、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有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤、に関する。

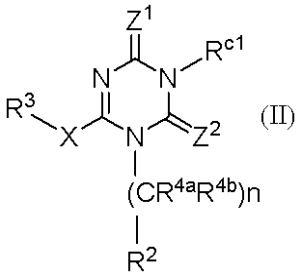
【００３７】

さらに詳しくは、以下に関する。

（２）

式（ＩＩ）：

【化２３】



［式中、
Ｚ[1]および／またはＺ[2]は、酸素原子、硫黄原子または（＝）Ｎ－Ｒ[x]；
Ｒ[x]、Ｒ[4a]、Ｒ[4b]、ｎ、Ｒ[2]、Ｘ、およびＲ[3]は、上記（１Ｂ）と同意義；
Ｒ[c1]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式基、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有効成分とする、上記（１Ｂ）記載の鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（３Ｂ）
Ｚ[1]および／またはＺ[2]が、酸素原子または硫黄原子である、上記（２Ｂ）記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（４Ｂ）
Ｚ[1]およびＺ[2]が、共に酸素原子である、上記（２Ｂ）または（３Ｂ）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（５Ｂ）
Ｒ[c1]が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしく

は非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（２Ｂ）～（４Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【００３８】

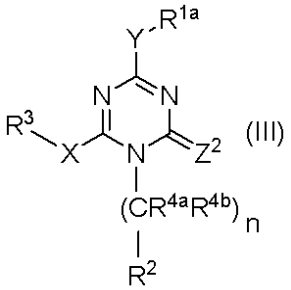
（６Ｂ）

Ｒ^{c1}が、置換基群Ｂ’（置換基群Ｂ’：カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（２Ｂ）～（５Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（７Ｂ）

式（ＩＩＩ）：

【化２４】



（式中、Ｚ^{2}は、酸素原子、硫黄原子または（＝）Ｎ－Ｒ^{x}；Ｒ^{x}、－Ｙ－、Ｒ^{1a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、ｎ、Ｒ^{2}、－Ｘ－およびＲ^{3}は上記（１Ｂ）と同意義）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有効成分とする、上記（１Ｂ）記載の鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（８Ｂ）

Ｚ^{2}が、酸素原子または硫黄原子である、上記（７Ｂ）記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（９Ｂ）

－Ｙ－が、－Ｏ－である、上記（７Ｂ）または（８Ｂ）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿

障害改善剤。

（１０Ｂ）
Ｒ^{1a}が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（７Ｂ）～（９Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【００３９】
（１１Ｂ）
Ｒ^{1a}が、置換基群Ｂ’（置換基群Ｂ’：カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（７Ｂ）～（１０Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

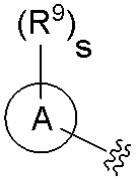
（１２Ｂ）
ｎが１である、上記（２Ｂ）～（１１Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１３Ｂ）
Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が共に水素、またはＲ^{4a}とＲ^{4b}が一緒になってオキソである、上記（２Ｂ）～（１２Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１４Ｂ）
Ｒ^{2}が、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（２Ｂ）～（１３Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１５Ｂ）
Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキルである、上記（２Ｂ）～（１４Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１６Ｂ）
－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{5}）－（式中、Ｒ^{5}は上記（１Ｂ）と同意義）である、上記（２Ｂ）～（１５Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。
【００４０】
（１７Ｂ）
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（２Ｂ）～（１６Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

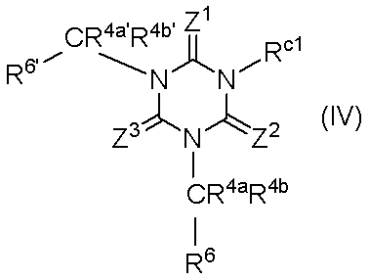
（１８Ｂ）
Ｒ^{3}が、式：
【化２５】


（式中、環Ａは、アリールまたはヘテロアリール；
ｓは、０～３の整数；
Ｒ^{9}は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である）で示される基である、上記（２Ｂ）～（１７Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１９Ｂ）
Ｒ^{3}が、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シ

アノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、またアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（２Ｂ）～（１８Ｂ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【００４１】
（２０Ｂ）
式（ＩＶ）：
【化２６】



(IV)

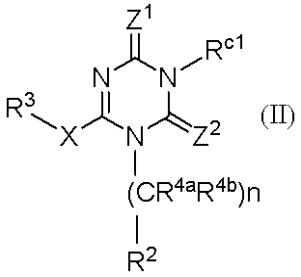
（式中、
Z^1、Z^2および／またはZ^3は、酸素原子または硫黄原子；
R^{c1}は、非置換アルキル、非置換アルキニル、置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、およびニトロ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；
R^{4a}は、水素または置換もしくは非置換のアルキル；
R^{4b}は、水素；
R^6は、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；
$R^{4a'}$は、水素または置換もしくは非置換のアルキル；
$R^{4b'}$は、水素；

Ｒ$^{6'}$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）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。

（２１Ｂ）
Ｚ^{1}、Ｚ^{2}およびＺ^{3}が、酸素原子である、上記（２０Ｂ）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。

（２２Ｂ）
Ｒ^{6}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（２０Ｂ）または（２１Ｂ）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。
【００４２】
（２３Ｂ）
Ｒ$^{6'}$が、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、またアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（２０Ｂ）～（２２Ｂ）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。

（２４Ｂ）
式（ＩＩ）：
【化２７】



(II)

［式中、
Ｚ^{1}および／またはＺ^{2}は、酸素原子、硫黄原子または（＝）Ｎ－Ｒ^{x}；
Ｒ^{x}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式基、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^{c1}は、水素、置換基群Ｅ（置換基群Ｅ：スルホ；置換もしくは非置換のスルファモイル；置換もしくは非置換のイミノ；置換もしくは非置換のグアニジル；置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、モルホリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラ

ニルおよびピペリジニルを除く）、置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、ピリジルを除く））から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；

R^{4a}およびR^{4b}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、または一緒になってオキソもしくはチオキソ；

ｎは１～４の整数；

R^{2}は、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式基、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；

－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^{5}）－または－（$CR^{5a}R^{5b}$）－；

R^{5}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル

R^{5a}およびR^{5b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；

R^{3}は、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式基、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。

【００４３】

（２５Ｂ）

Z^{1}および／またはZ^{2}が、酸素原子または硫黄原子である、上記（２４Ｂ）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。

（２６Ｂ）

Z^{1}およびZ^{2}が、共に酸素原子である、上記（２４Ｂ）または（２５Ｂ）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。

（２７Ｂ）

R^{c1}が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（２４Ｂ）～（２６Ｂ）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。

（２８Ｂ）
Ｒ^{c1}が、置換基群Ｂ’（置換基群Ｂ’：カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（２４Ｂ）～（２７Ｂ）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。

（２９Ｂ）
ｎが１である、上記（２４Ｂ）～（２８Ｂ）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。

【００４４】

（３０Ｂ）
Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が共に水素またはＲ^{4a}がＲ^{4b}一緒になってオキソである、上記（２４Ｂ）～（２９Ｂ）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。

（３１Ｂ）
Ｒ^{2}が、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（２４Ｂ）～（３０Ｂ）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。

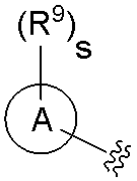
（３２Ｂ）
Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキルである、上記（２４Ｂ）～（３１Ｂ）のいずれかに記載のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３３Ｂ）
－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{5}）－（式中、Ｒ^{5}は上記（１Ｂ）と同意義）である、上記（２４Ｂ）～（３３Ｂ）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。

（３４Ｂ）
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（２４Ｂ）～（３３Ｂ）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。

（３５Ｂ）
Ｒ^{3}が、式：

【化２８】



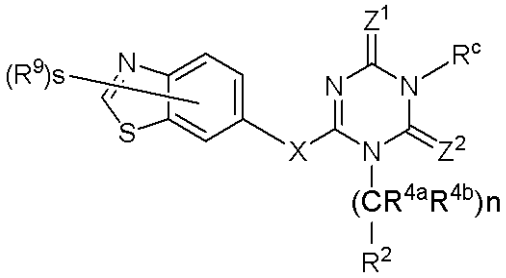
（式中、環Ａは、アリールまたはヘテロアリール；
ｓは、０～３の整数；
Ｒ^{9}は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である）で示される基である、上記（２４Ｂ）～（３４Ｂ）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。

【００４５】

（３６Ｂ）
Ｒ^{3}が、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、またアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、またアリールで置換されていてもよいアルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；アリールオキシ；ヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（２４Ｂ）～（３５Ｂ）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。

（３７Ｂ）
式（ＶＩＩ）：

【化２９】



(VII)

［式中、
Ｚ[1]および／またはＺ[2]は、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－Ｒ[x]；
Ｒ[x]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式基、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[c]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式基、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[4a]およびＲ[4b]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、または一緒になってオキソもしくはチオキソ；
ｎは１～４の整数；
Ｒ[2]は、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式基、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；
－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ[5]）－または－（ＣＲ[5a]Ｒ[5b]）－；
Ｒ[5]は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル
Ｒ[5a]およびＲ[5b]は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；
ｓは、０～３の整数；
Ｒ[9]は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である］で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００４６】
（３８Ｂ）
Ｚ^{1}およびＺ^{2}が、共に酸素原子である、上記（３７Ｂ）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。

（３９Ｂ）
Ｒ^{c}が、非置換アルキル、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（３７Ｂ）または（３８Ｂ）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。

（４０Ｂ）
Ｒ^{c}が、非置換アルキル、置換基群Ｂ’’（置換基群Ｂ’’：ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ｂ’’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ｂ’’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（３７Ｂ）～（３９Ｂ）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。

（４１Ｂ）
ｎが１であり、Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が共に水素である、上記（３７Ｂ）～（４０Ｂ）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。
【００４７】
（４２Ｂ）
Ｒ^{2}が、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（３７Ｂ）～（４１Ｂ）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。

（４３Ｂ）
Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以

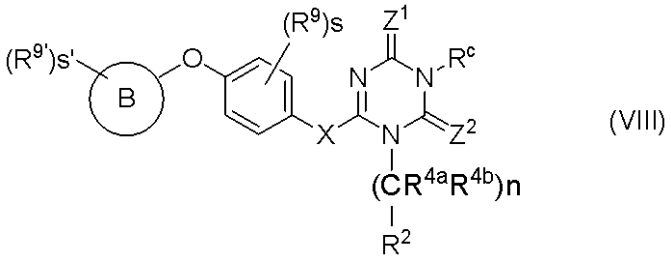
上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキルである、上記（３７Ｂ）～（４２Ｂ）のいずれかに記載のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（４４Ｂ）
－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{5}）－（式中、Ｒ^{5}は上記（３７Ｂ）と同意義）である、上記（３７Ｂ）～（４３Ｂ）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。

（４５Ｂ）
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（３７Ｂ）～（４４Ｂ）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。

（４６Ｂ）
ｓが、０～２の整数であり、Ｒ^{9}が、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、または置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル）で示される基である、上記（３７Ｂ）～（４５Ｂ）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。
（４６Ｂ）において、ｓが０または１である化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物が好ましい。

【００４８】
（４７Ｂ）
式（ＶＩＩＩ）：
【化３０】



(VIII)

［式中、
Ｚ^{1}および／またはＺ^{2}は、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－Ｒ^{x}；
Ｒ^{x}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式基、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^{c}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式基、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^{4a}およびＲ^{4b}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、または一緒になってオキソもしくはチオキソ；
ｎは１～４の整数；
Ｒ^{2}は、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式基、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；
－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{5}）－または－（ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}）－；
環Ｂは、ヘテロアリール；
ｓおよびｓ’は、それぞれ独立して、０～３の整数；
Ｒ^{9}およびＲ$^{9'}$は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である］で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（４８Ｂ）
Ｚ^{1}およびＺ^{2}が、共に酸素原子である、上記（４７Ｂ）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。
【００４９】
（４９Ｂ）
Ｒ^{c}が、非置換アルキル、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（４７Ｂ）または（４８Ｂ）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。

（５０Ｂ）
Ｒ^{c}が、非置換アルキル、置換基群Ｂ’’（置換基群Ｂ’’：ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ｂ’’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ｂ’’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（４７Ｂ）～（４９Ｂ）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。

（５１Ｂ）
ｎが１であり、Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が共に水素である、上記（４７Ｂ）～（５０Ｂ）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。

（５２Ｂ）
Ｒ^{2}が、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（４７Ｂ）～（５１Ｂ）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。

（５３Ｂ）
Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキルである、上記（４７Ｂ）～（５２Ｂ）のいずれかに記載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。

（５４Ｂ）
－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{5}）－（式中、Ｒ^{5}は上記（４７Ｂ）と同意義）である、上記（４７Ｂ）～（５３Ｂ）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。

（５５Ｂ）
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（４７Ｂ）～（５４Ｂ）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。
【００５０】
（５６Ｂ）
環Ｂが、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、フラン、チオフェン、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジンまたはベンズオキサゾールである、上記（４７Ｂ）～（５５Ｂ）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。

（５７Ｂ）
ｓおよびｓ’が、それぞれ独立して０～２の整数であり、Ｒ^{9}およびＲ$^{9'}$が、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、または置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル）で示される基である、上記（４７Ｂ）～（５６Ｂ）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。

（５７Ｂ）において、ｓが０、ｓ’が０または１、R^{9}’がハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、または置換もしくは非置換のスルファモイルである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が好ましい。

（５８Ｂ）

上記（２０Ｂ）～（５７Ｂ）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。

（５９Ｂ）

$P2X_{3}$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗剤である上記（５８Ｂ）記載の医薬組成物。

（６０Ｂ）

$P2X_{3}$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記（２０Ｂ）～（５７Ｂ）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。

（６１Ｂ）

$P2X_{3}$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防するための、上記（２０Ｂ）～（５７Ｂ）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。

（６２Ｂ）

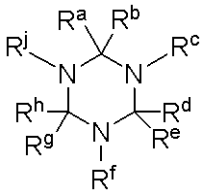
上記（２０Ｂ）～（５７Ｂ）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、$P2X_{3}$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防方法。

【００５１】

（１Ａ）

式（Ｉ）：

【化３１】



(I)

［式中、
（ｉ）
Ｒ^{h}およびＲ^{j}は、一緒になって結合を形成し；
Ｒ^{a}とＲ^{b}および／またはＲ^{d}とＲ^{e}は、一緒になって、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－Ｒ^{x}；
Ｒ^{x}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式基、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^{c}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式基、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；
－Ｒ^{f}は、－（ＣＲ^{4a}Ｒ^{4b}）$_{n}$－Ｒ^{2}；
Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}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、または一緒になってオキソもしくはチオキソ；
Ｒ^{2}は、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式基、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^{g}は、－Ｘ－Ｒ^{3}；
－Ｘ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{5}）－または－（ＣＲ^{5a}Ｒ^{5b}）－；
Ｒ^{3}は、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式基、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^{5}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル
Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は、それぞれ独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、または置換もしくは非置換のアルケニルオキシ；であるか、
【００５２】
（ｉｉ）
Ｒ^{h}とＲ^{j}は、一緒になって結合を形成し；
Ｒ^{a}は、－Ｙ－Ｒ^{1a}で示される基；
Ｒ^{1a}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式基、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；
－Ｙ－は、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－または－Ｃ（Ｒ^{8a}Ｒ^{8b}）－；
Ｒ^{7}は、水素、置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアシル；

R^{8a}およびR^{8b}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；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式基、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^{b}とR^{c}は、一緒になって結合を形成し；

R^{d}とR^{e}は、一緒になって、オキソまたはチオキソ；

R^{f}およびR^{g}は、上記（ｉ）と同意義；であるか、

（ｉｉｉ）

R^{a}とR^{b}、R^{d}とR^{e}、および／またはR^{g}とR^{h}が一緒になって、オキソまたはチオキソ；

R^{c}は、非置換アルキル、非置換アルキニル、置換基群Ｂ（置換基群Ｂ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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式基、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、およびニトロ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；

R^{f}は、－（$CR^{4a}R^{4b}$）－R^{6}；

R^{j}は、－（$CR^{4a'}R^{4b'}$）－$R^{6'}$；

R^{6}は、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；

$R^{6'}$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^{4a}、R^{4b}、$R^{4a'}$および$R^{4b'}$は、それぞれ独立して、水素、または置換もしくは非置換のアルキル］で示される化合物（ただし、

１）（ｉ）において、－Ｘ－が－ＮＨ－であり、R^{3}がグアニジル基で置換されたシクロヘキシル基である化合物、および

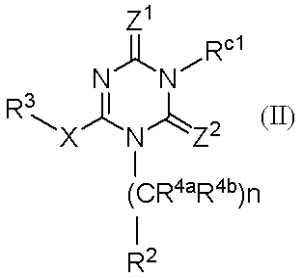
２）（ｉｉ）において、R^{a}が置換フェニルであり、R^{d}とR^{e}が一緒になってチオキソであり、R^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソであり、R^{3}が無置換のシクロヘキシルである化合物を除く）、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【００５３】

（２Ａ）

式（ＩＩ）：

【化３２】



(II)

［式中、
Ｚ^{1}および／またはＺ^{2}は、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－Ｒ^{x}；
Ｒ^{x}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、ｎ、Ｒ^{2}、Ｘ、およびＲ^{3}は、上記（１Ａ）と同意義；
Ｒ^{c1}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式基、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有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（３Ａ）
Ｚ^{1}および／またはＺ^{2}が、オキソまたはチオキソである、上記（２Ａ）記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（４Ａ）
Ｚ^{1}およびＺ^{2}が、共にオキソである、上記（２Ａ）または（３Ａ）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（５Ａ）
Ｒ^{c1}が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（２Ａ）～（４Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（６Ａ）

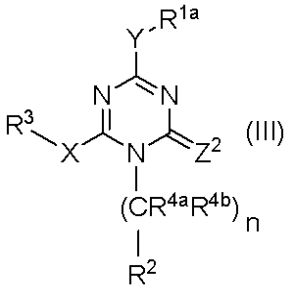
Ｒ^{c1}が、置換基群Ｂ’（置換基群Ｂ’：カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（２Ａ）～（５Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【００５４】

（７Ａ）

式（ＩＩＩ）：

【化３３】



(III)

（式中、Ｚ^{2}は、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－Ｒ^{x}；Ｒ^{x}、－Ｙ－、Ｒ^{1a}、Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、ｎ、Ｒ^{2}、－Ｘ－およびＲ^{3}は上記（１Ａ）と同意義；）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有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（８Ａ）

Ｚ^{2}が、オキソまたはチオキソである、上記（７Ａ）記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（９Ａ）

－Ｙ－が、－Ｏ－である、上記（７Ａ）または（８Ａ）に記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１０Ａ）

Ｒ^{1a}が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換

のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、ニトロ、オキソ、およびチオキソ）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（７Ａ）～（９Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【００５５】

（１１Ａ）

R^{1a}が、置換基群Ｂ’（置換基群Ｂ’：カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（７Ａ）～（１０Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１２Ａ）

ｎが１である、上記（２Ａ）～（１１Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１３Ａ）

R^{4a}およびR^{4b}が共に水素、またはR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソである、上記（２Ａ）～（１２Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１４Ａ）

R^{2}が、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（２Ａ）～（１３Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

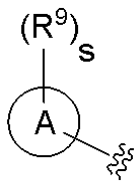
（１５Ａ）

R^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキルである、上記（２Ａ）～（１４Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

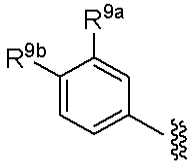
（１６Ａ）

－Ｘ－が、－Ｎ（R^{5}）－（式中、R^{5}は上記（１Ａ）と同意義）である、上記（２Ａ）～（１５Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１７Ａ）
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（２Ａ）～（１６Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。
【００５６】
（１８Ａ）
Ｒ^{3}が、式：
【化３４】



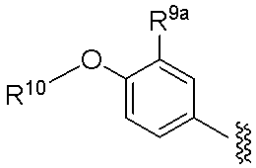
（式中、環Ａは、アリールまたはヘテロアリール；
ｓは、０～３の整数；
Ｒ^{9}は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である）で示される基である、上記（２Ａ）～（１７Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。
【００５７】
（１８Ａ’）
Ｒ^{3}が、式：
【化３５】



（式中、Ｒ^{9a}は、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非

置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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；
R^{9b}は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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で示される基である）で示される基である、上記（２Ａ）～（１８Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１８Ａ’’）
R^{3}が、式：
【化３６】



（R^{9a}は、上記（１８Ａ’）と同意義；R^{10}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式基、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）で示される基である、上記（２Ａ）～（１８Ａ）または（１８Ａ’）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１９Ａ）
R^{3}が、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、またアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基

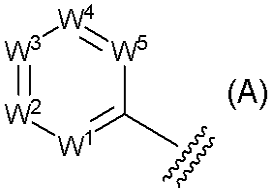
で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（２Ａ）～（１８Ａ）、（１８Ａ’）または（１８Ａ’’）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【００５８】

（１９Ａ’）

Ｒ^{3}が、式（Ａ）：

【化３７】



（式中、＝Ｗ^{1}－Ｗ^{2}＝Ｗ^{3}－Ｗ^{4}＝Ｗ^{5}－は、以下の（ａ）～（ｈ）から選択されるいずれかの基：

（ａ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｂ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｃ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｄ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｅ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

（ｆ）：＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｎ－；

（ｇ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｃ（Ｒ^{10a}）＝Ｎ－Ｃ（Ｒ^{10c}）＝Ｃ（Ｈ）－；および、

（ｈ）：＝Ｃ（Ｈ）－Ｎ＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－；

Ｒ^{10a}、Ｒ^{10b}およびＲ^{10c}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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、もしくは、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシ；または、Ｒ^{10a}およびＲ^{10b}、もしくはＲ^{10b}およびＲ^{10c}が隣接する環構成原子と一緒になって、非芳香族炭素環、非芳香族複素環、芳香族炭素環、もしくは芳香族複素環を形成してもよい）で示される基である、上記（２Ａ）～（１８Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（１９Ａ’’）

鎮痛および／または排尿障害を治療、予防および／または改善するために使用する、上記（１Ａ）～（１９Ａ）、（１８Ａ’）、（１８Ａ’’）または（１９Ａ’）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。

（１９Ａ’’’）

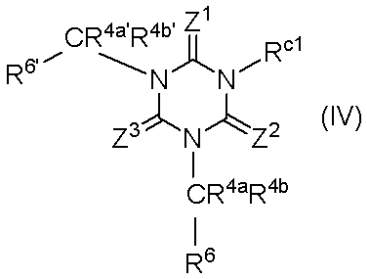
上記（１Ａ）～（１９Ａ）、（１８Ａ’）、（１８Ａ’’）または（１９Ａ’）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、鎮痛および／または排尿障害を治療、予防および／または改善する方法。

【００５９】

（２０Ａ）

式（ＩＶ）：

【化３８】



(IV)

（式中、

Z^1、Z^2および／またはZ^3は、酸素原子または硫黄原子；

R^{c1}が、非置換アルキル、非置換アルキニル、置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；

R^{4a}は、水素または置換もしくは非置換のアルキル；

R^{4b}は水素；

R^6が、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；

$R^{4a'}$は、水素または置換もしくは非置換のアルキル；

$R^{4b'}$は、水素；

$R^{6'}$が、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。

（２１Ａ）

Z^1、Z^2およびZ^3が、酸素原子である、上記（２０Ａ）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。

（２２Ａ）

R^6が、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（２０Ａ）または（２１Ａ）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。

（２３Ａ）

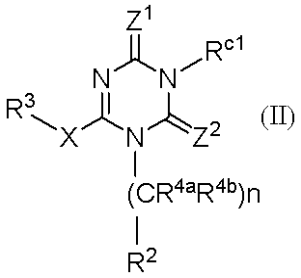
$R^{6'}$が、置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（２０Ａ）～（２２Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００６０】

（２４Ａ）

式（ＩＩ）：

【化３９】



(II)

［式中、
Ｚ[1]および／またはＺ[2]は、オキソ、チオキソまたは＝Ｎ－Ｒ[x]；
Ｒ[x]、Ｒ[4a]、Ｒ[4b]、ｎ、Ｒ[2]、Ｘ、およびＲ[3]は、上記（１Ａ）と同意義；
Ｒ[c1]は、水素、置換基群Ｅ（置換基群Ｅ：スルホ；置換もしくは非置換のスルファモイル；置換もしくは非置換のイミノ；置換もしくは非置換のグアニジル；置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、モルホリニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロピラニルおよびピペリジニルを除く）、置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、ピリジルを除く））から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル］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

（２５Ａ）
Ｚ[1]および／またはＺ[2]が、オキソまたはチオキソである、上記（２４Ａ）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。

（２６Ａ）
Ｚ[1]およびＺ[2]が、共にオキソである、上記（２４Ａ）または（２５Ａ）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。

（２７Ａ）
Ｒ[c1]が、置換基群Ｂ’（置換基群Ｂ’：カルボキシ、スルホ、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、テトラゾリル、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ルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｂ’から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである、上記（２４Ａ）～（２６Ａ）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。

（２８Ａ）
ｎが１である、上記（２４Ａ）～（２７Ａ）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。

（２９Ａ）
Ｒ[4a]およびＲ[4b]が共に水素またはＲ[4a]がＲ[4b]一緒になってオキソである、上記（２４Ａ）～（２８Ａ）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。

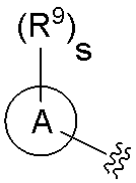
（３０Ａ）
Ｒ^{2}が、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換のヘテロアリールである、上記（２４Ａ）～（２９Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００６１】
（３１Ａ）
Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキルである、上記（２４Ａ）～（３０Ａ）のいずれかに記載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。

（３２Ａ）
－Ｘ－が、－Ｎ（Ｒ^{5}）－（式中、Ｒ^{5}は上記（１Ａ）と同意義）である、上記（２４Ａ）～（３１Ａ）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。

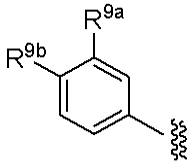
（３３Ａ）
－Ｘ－が、－ＮＨ－である、上記（２４Ａ）～（３２Ａ）のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

（３４Ａ）
Ｒ^{3}が、式：
【化４０】



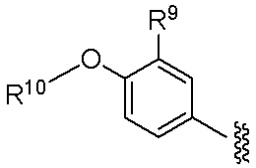
（式中、環Ａは、アリールまたはヘテロアリール；
ｓは、０～３の整数；
Ｒ^{9}は、それぞれ独立してハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルキルオキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である）で示される基である、上記（２４Ａ）～（３３Ａ）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。

【００６２】
（３４Ａ’）
Ｒ^{3}が、式：
【化４１】



（式中、Ｒ^{9a}は、水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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；
Ｒ^{9b}は、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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シクロアルキルオキシ、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシ、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である）で示される基である、（２４Ａ）～（３４Ａ）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。

（３４Ａ’’）
Ｒ^{3}が、式：
【化４２】



（Ｒ^{9}は、上記（７Ａ）と同意義；Ｒ^{10}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式基、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）で示される基である、（２４Ａ）～（３４Ａ）、または（３４Ａ’）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。

【００６３】

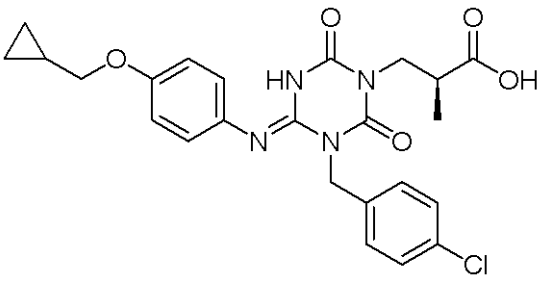
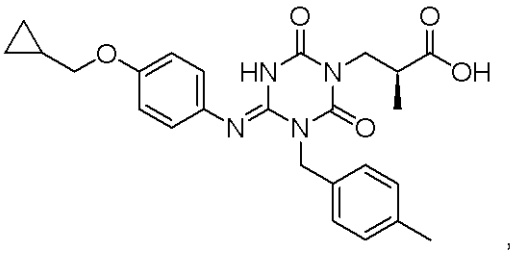
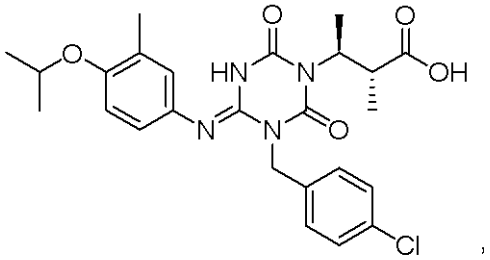
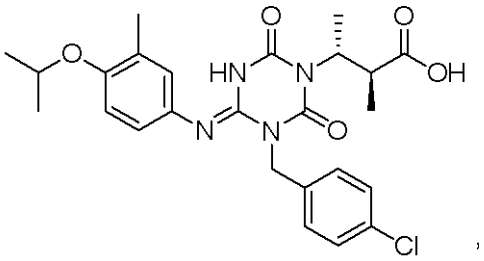
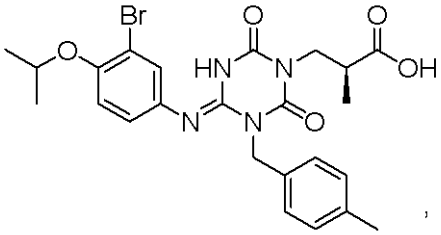
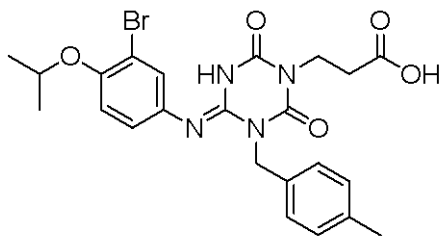
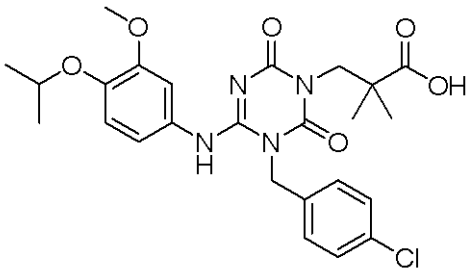
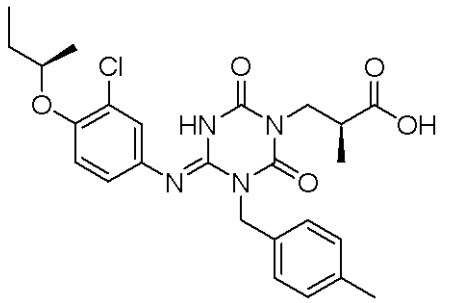
（３５Ａ）

R^3が、置換基群Ｄ（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、またアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリールである、上記（２４Ａ）～（３４Ａ）、（３４Ａ’）、または（３４Ａ’’）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。

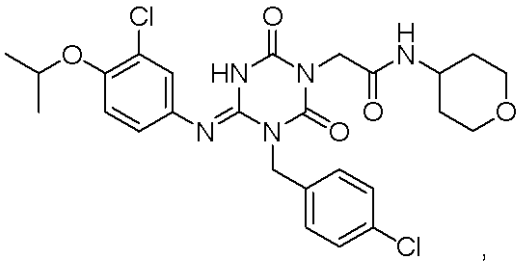
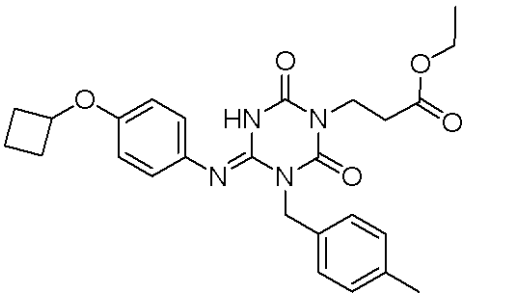
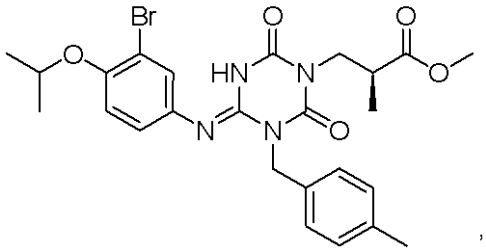
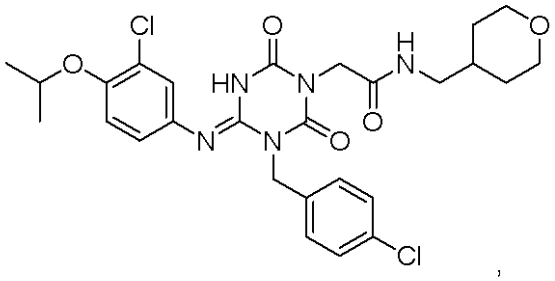
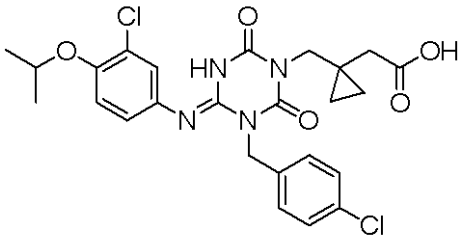
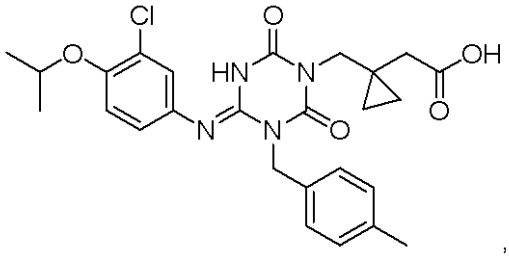
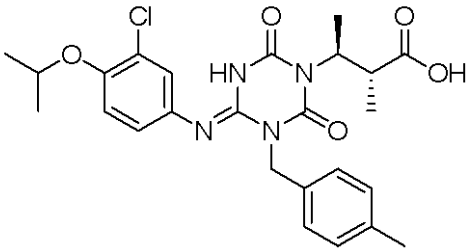
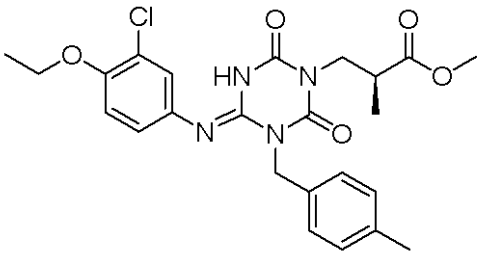
（３６Ａ）

以下の式：

【化４３】


,

,

,

,

,

,

,

,

【化４４】


,

,

,

,


,

または


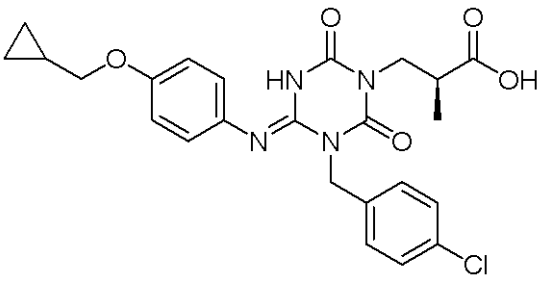
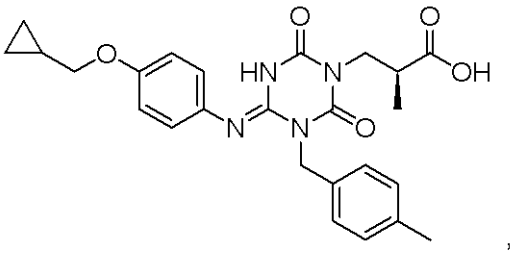
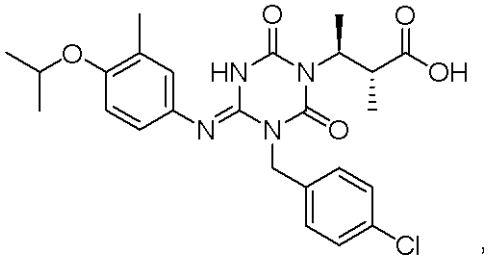
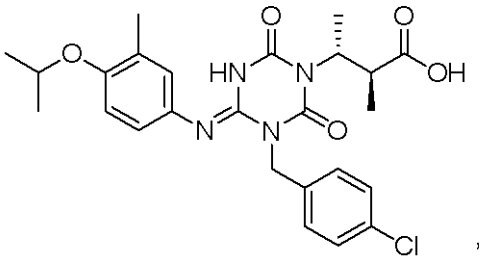
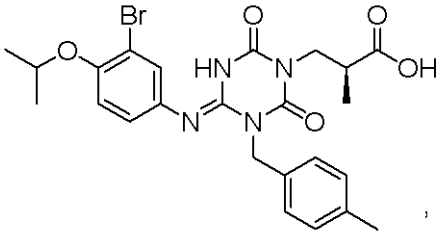
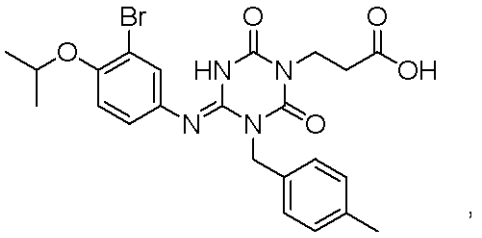
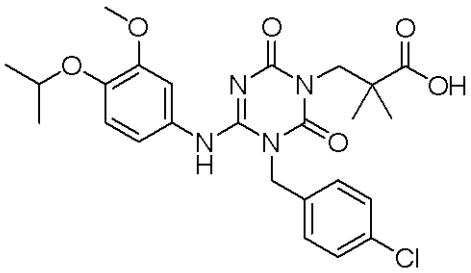
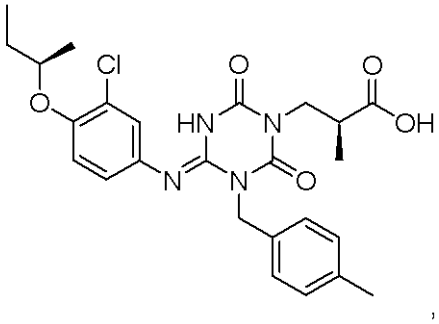
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００６４】

（３６Ａ’）

以下の式：

【化４５】


,

,

,

,

,

,

,

,

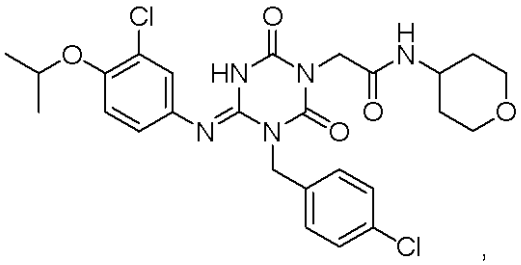
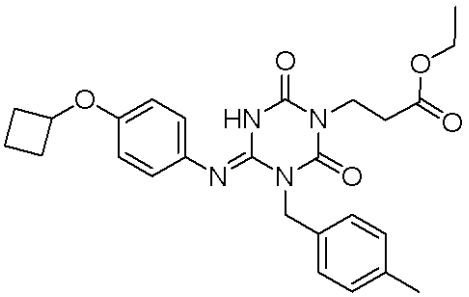
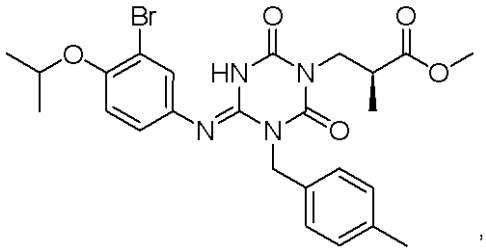
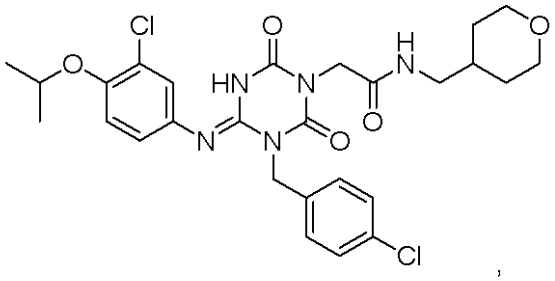
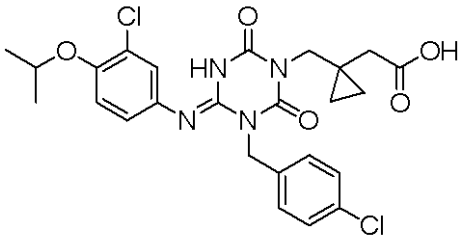
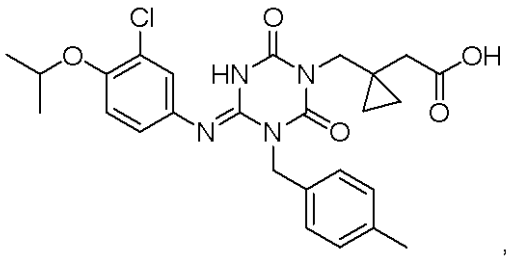
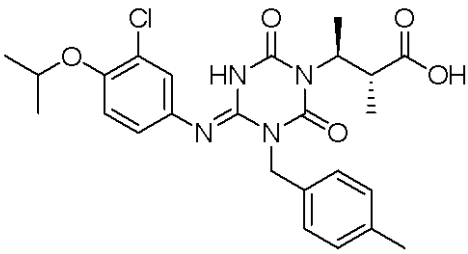
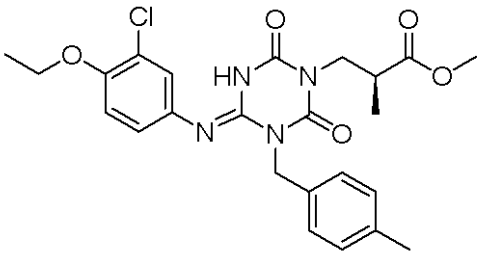
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００６５】

（３６Ａ’’）

以下の式：

【化４６】


,

,

,

,


,

または


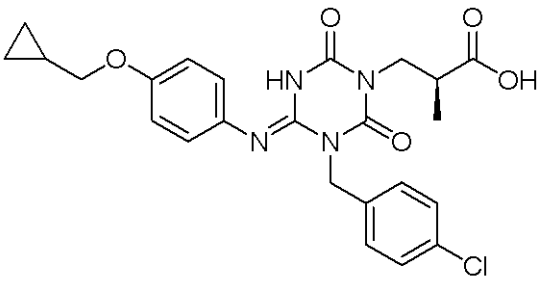
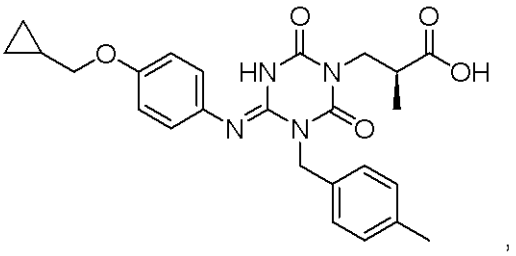
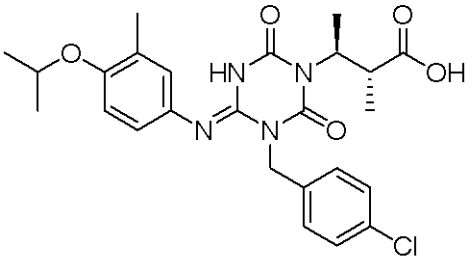
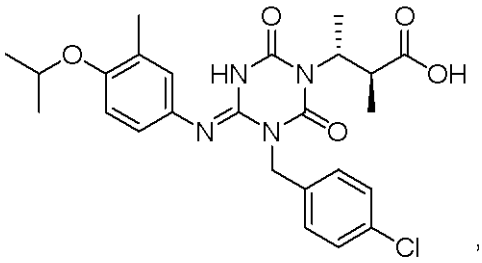
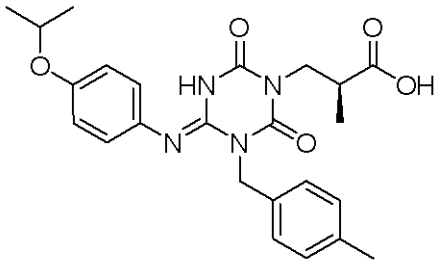
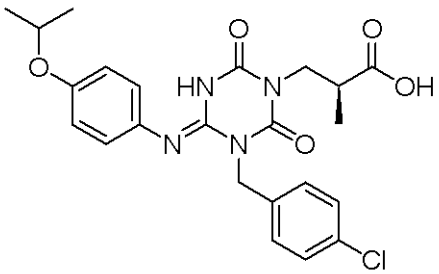
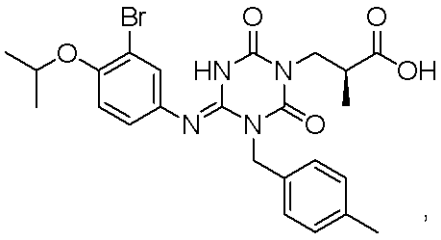
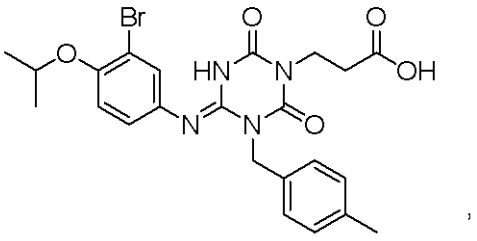
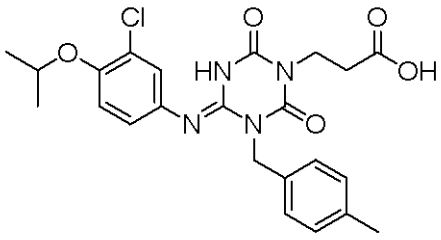
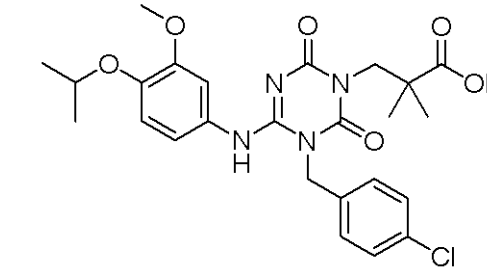
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【００６６】

（３６Ａ’’’）

以下の式：

【化４７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

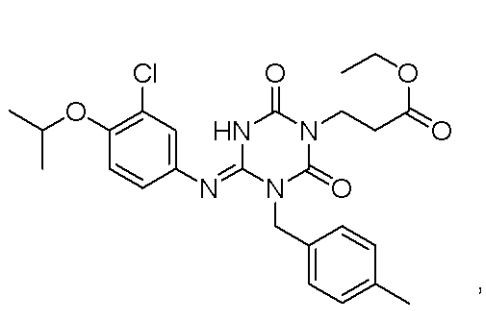
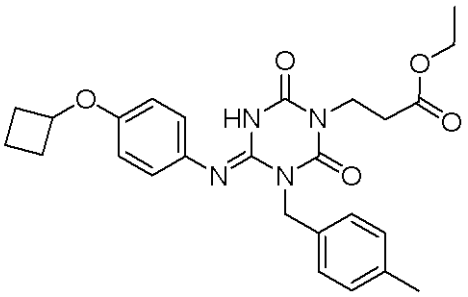
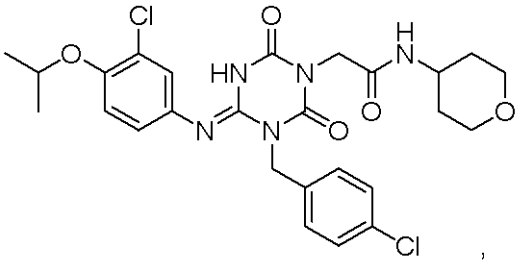
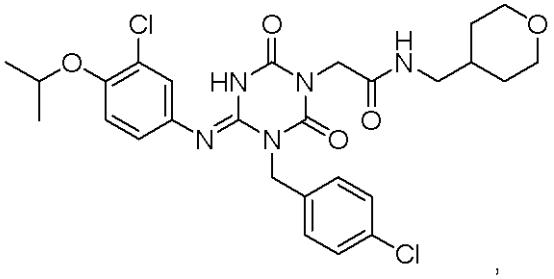
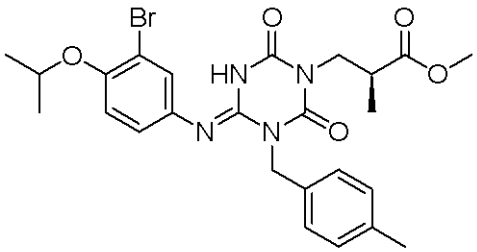
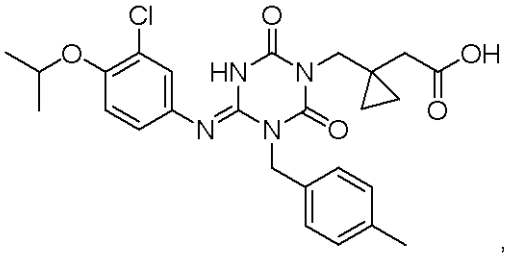
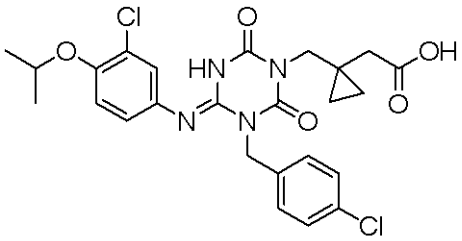
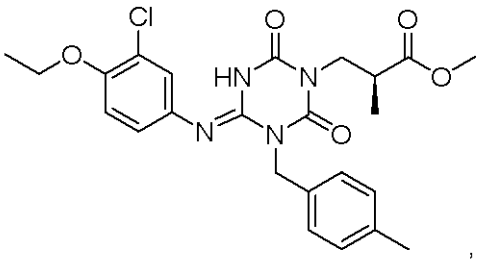
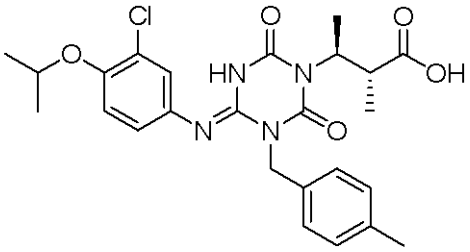
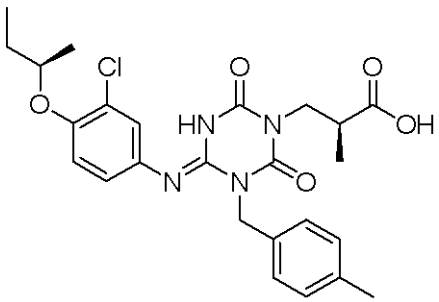
,

,

,

,

【化４８】


,

,

,

,

,

,

,

,

または


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有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【００６７】

（３７Ａ）

上記（２０Ａ）～（３６Ａ）、（３５Ａ’）、（３６Ａ’）、（３５Ａ’’）、または（３６Ａ’’）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。

（３７Ａ’）
上記（２０Ａ）～（３６Ａ）、（３５Ａ’）、（３６Ａ’）、（３５Ａ’’）、または（３６Ａ’’）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗剤である上記（３７Ａ）記載の医薬組成物。

（３８Ａ）
$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体拮抗剤である上記（３７Ａ）記載の医薬組成物。

（３９Ａ）
$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療および／または予防のために使用する、上記（２０Ａ）～（３６Ａ）、（３５Ａ’）、（３６Ａ’）、（３５Ａ’’）、または（３６Ａ’’）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。

（４０Ａ）
上記（２０Ａ）～（３６Ａ）、（３５Ａ’）、（３６Ａ’）、（３５Ａ’’）、（３６Ａ’’）、または（３６Ａ’’’）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患の治療方法および／または予防方法。

（４１Ａ）
鎮痛および／または排尿障害の治療のために使用する、上記（２０Ａ）～（３６Ａ）、（３５Ａ’）、（３６Ａ’）、（３５Ａ’’）、（３６Ａ’’）、または（３６Ａ’’’）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。

（４２Ａ）
上記（２０Ａ）～（３６Ａ）、（３５Ａ’）、（３６Ａ’）、（３５Ａ’’）、（３６Ａ’’）、または（３６Ａ’’’）のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、痛みの軽減方法および／または排尿障害の治療方法。

【発明の効果】

【００６８】
本発明の化合物は、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体に対する拮抗作用を有し、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患または状態、特に慢性疼痛、過活動膀胱に対して有用である。

【発明を実施するための形態】

【００６９】
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。

【００７０】
「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【００７１】
「ハロアルキル」、「ハロアルキルカルバモイル」および「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。

【００７２】
「アルキル」とは、炭素数１～１５、一つの態様として炭素数１～１０、その他の態様

として炭素数１～６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、n-ウンデカニル、ドデカニル、トリデカニル等が挙げられる。

【００７３】

「ハロアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「アミノアルキル」、「アルキルアミノアルキル」、「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」、「アルキルシリルアルキニル」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルフィニル」、「アルキルカルバモイル」、「アルキルカルバモイルアルキル」、「アルキルスルファモイル」、「アルキルスルファモイルアルキル」、「ハロアルキルカルバモイル」、「ヒドロキシアルキルカルバモイル」、「アルキルオキシカルボニルアルキル」および「アリールアルキルアミノ」のアルキル部分は上記「アルキル」と同義である。

【００７４】

「アルキルオキシ」とは、アルキル部分が上記「アルキル」であるアルキルオキシ基を包含する。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、ヘキシルオキシ等のアルキルオキシが挙げられる。

「ハロアルキルオキシ」、「アリールアルキルオキシ」、「アルキルオキシカルボニル」、「アルキルオキシカルボニルアルキル」および「アルキルオキシイミノ」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。

【００７５】

「アルキルチオ」としては、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。

【００７６】

「アルキルオキシカルボニル」としては、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。

【００７７】

「アルキルカルバモイル」としては、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－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。

【００７８】

「アルケニル」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する炭素数２～１５、一つの態様として炭素数２～１０、その他の態様として炭素数２～６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、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デケニル、ウンデケニル、ドデケニル、トリデケニル等が挙げられる。

【００７９】

「アルケニルオキシ」、「アルケニルチオ」、「アルケニルカルバモイル」、「アルケニルスルファモイル」および「アルケニルオキシカルボニル」のアルケニル部分は、上記「アルケニル」と同義である。

【００８０】

「アルキニル」とは、炭素数２～１５、一つの態様として炭素数２～１０、その他の態様として炭素数２～６の直鎖状または分枝状のアルキニルを包含する。例えば、エチニル

、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニル、デキニル等が挙げられる。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。

【００８１】

「アルキニルオキシ」、「アルキニルチオ」および「アルキニルオキシカルボニル」のアルキニル部分は、上記「アルキニル」と同義である。

【００８２】

「アシル」とは、Ｒ－Ｃ（＝Ｏ）－（例えば、Ｒは前記、「水素」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」または後述の、「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「非芳香族複素環式基」、「アリール」もしくは「ヘテロアリール」である）で示される基を包含する。

【００８３】

「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。

【００８４】

「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。

【００８５】

「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。一つの態様として、Ｃ３～Ｃ８シクロアルカンが挙げられる。その他の態様として、Ｃ３～Ｃ７シクロアルカンが挙げられる。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。

R^2における「シクロアルキル」としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

R^3における「シクロアルキル」としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【００８６】

「シクロアルキルオキシカルボニル」および「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。

【００８７】

「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。一つの態様として、Ｃ３～Ｃ８シクロアルケンが挙げられる。その他の態様として、Ｃ３～Ｃ７シクロアルケンが挙げられる。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。

【００８８】

「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。一つの態様として、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルが挙げられる。その他の態様として、Ｃ３～Ｃ７シクロアルキルが挙げられる。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。

【００８９】

「シクロアルケニルオキシカルボニル」および「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。

【００９０】
「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。
【００９１】
「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。
R^3における、「アリール」としては、フェニルが挙げられる。
【００９２】
「アリールオキシ」、「アリールチオ」および「アリールオキシカルボニル」の「アリール」部分は、上記「アリール」と同義である。
【００９３】
「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。
【００９４】
「複素環式基」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式基；
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式基；
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。

【００９５】

「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」、ならびに、
上記「シクロアルカン」または上記「シクロアルケン」が上記「芳香族炭素環」に縮合した環を包含する。縮合した環としては、インデン等が挙げられる。

【００９６】

「非芳香族炭素環式基」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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、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、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。

【００９７】

「非芳香族炭素環オキシ」、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」およびの「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。

【００９８】

「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。

【００９９】

「５員もしくは６員の芳香族複素環」とは、５員もしくは６員の上記「芳香族複素環」を包含する。例えば、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、フラン、チオフェン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン等が挙げられる。

【０１００】

「５員の芳香族複素環」とは、６員の上記「芳香族複素環」を包含する。例えば、ピチアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、フラン、チオフェン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール等が挙げられる。

【０１０１】

「６員の芳香族複素環」とは、６員の上記「芳香族複素環」を包含する。例えば、ピリ

ジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン等が挙げられる。
【０１０２】
「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。
【０１０３】
R^2における、「ヘテロアリール」としては、ピリジルが挙げられる
R^3における、「ヘテロアリール」としては、ピリジル、ピリミジル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾイソキサゾリル等が挙げられる。
R^3における、「ヘテロアリール」としては、ピリジルが挙げられる。
【０１０４】
「ヘテロアリールオキシ」および「ヘテロアリールオキシカルボニル」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。
【０１０５】
「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４～７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、オキセタン、チエタン、アゼチジン、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－２（３Ｈ）－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。
【０１０６】
「非芳香族複素環式基」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式基、
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式基が挙げられる。

【０１０７】

「非芳香族複素環オキシ」および「非芳香族複素環オキシカルボニル」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。

【０１０８】

「含窒素非芳香族複素環式基」なる用語は、窒素原子を少なくとも１つ環内に含み、さらに酸素原子および硫黄原子から任意に選ばれる原子を環内に１個以上含んでいてもよい非芳香族の４～７員環またはそれらが２個以上縮合した環から誘導される基を包含する。

例えば、ピロリニル、ピロリジノ、ピロリジニル、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、チオモルホリノ等が挙げられる。

【０１０９】

「非芳香族複素環オキシカルボニル」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。

【０１１０】

「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」、「置換アルケニルオキシカルボニル」、「置換アルキニルオキシカルボニル」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：

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）、ヒドロキシアミノ、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）、アルキルスルフィニルアミノ（例えば、メタンスルフィニルアミノ）、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、アリール（例えば、フェニル等）、アリールアルキル（例えば、ベンジル、フェニルエチル等）、アリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、非芳香族複素環式基（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、モルホリノ等）、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、テトラゾリル、インドリル、ベンゾフリル等）、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、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、トリアルキルシリル（トリメチルシリル等）、およびオキソ。

【０１１１】

R^cおよびR^{c1}における「置換アルキル」、「置換アルケニル」および「置換アルキニル」の置換基としては、カルボキシ；ヒドロキシ；オキソ；チオキソ；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；アルキルオキシアルキルオキシ；ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシアルケニル、ヒドロキシアルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、非芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環基、アリールまたはヘテロアリールで置換されていてもよいカルバモイル；ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、非芳香族複素環アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、非シクロアルキル、シクロアルケニル、芳香族複素環基、アリール、またはヘテロアリールで置換されていてもよいスルファモイル；ヒドロキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ；ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、またはアルキニルオキシで置換されていてもよいイミノ；シアノアルキルで置換されていてもよいグアニジル；カルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルオキシアリールメチル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシアルキル、シクロアルケニルオキシアルキル、非芳香族複素環オキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、オキソまたはチオキソで置換されていてもよいシクロアルキル；カルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アリールアルキル、アルキルオキシアリールメチル、非芳香族複素環オキシアルキル、またはオキソで置換されていてもよい非芳香族複素環基；ハロゲン、またはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよいアリール；カルボキシ、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環オキシアルキルオキシで置換されていてもよいヘテロアリール、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルケニルオキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、またはヘテロアリールオキシカルボニル等が挙げられる。

【０１１２】

R^cおよびR^{c1}における「置換アルキル」、「置換アルケニル」、および「置換アルキニル」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；カルボキシ；アルキルオキシ；アルキルオキシアルキルオキシ；スルホ；カルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アリールアルキル、アルキルオキシアリールメチル、非芳香族複素環オキシアルキル、またはオキソで置換されていてもよいシクロアルキル；カルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アリールアルキル、アルキルオキシアリールメチル、非芳香族複素環オキシアルキル、またはオキソで置換されていてもよい非芳香族複素環基；ハロゲン、またはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよいアリール；カルボキシ、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニル、または非芳香族複素環オキシアルキルオキシで置換されていてもよいヘテロアリール；アルキルオキシカルボニル；アルケニルオキシカルボニル；アルキニルオキシカルボニル；シクロアルキルオキシカルボニル；シクロアルケニルオキシカルボニル；非芳香族複素環オキシカルボニル；アリールオキシカルボニル；ヘテロアリールオキシカルボニル；ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、非芳香族複素環アルキルまたは非芳香族複素環基で置換されていてもよいカルバモイル；ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、非

芳香族複素環アルキルまたは非芳香族複素環基で置換されていてもよいスルファモイル；ヒドロキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ；ヒドロキシ、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、またはアルキニルオキシで置換されていてもよいイミノ；シアノアルキルで置換されていてもよいグアニジル；オキソ；チオキソ等が挙げられる。

【０１１３】

R^cおよびR^{c1}における「置換アルキル」、「置換アルケニル」、および「置換アルキニル」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；カルボキシ；アルキルオキシ；アルキルオキシアルキルオキシ；スルホ；シクロアルキル；カルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルキルオキシカルボニル、アリールアルキル、アルキルオキシアリールメチル、非芳香族複素環オキシアルキル、またはオキソで置換されていてもよい非芳香族複素環基；ハロゲン、またはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよいアリール；カルボキシ、アルキルオキシ、アルキルオキシカルボニル、または非芳香族複素環オキシアルキルオキシで置換されていてもよいヘテロアリール；アルキルオキシカルボニル；アルケニルオキシカルボニル；アルキニルオキシカルボニル；シクロアルキルオキシカルボニル；シクロアルケニルオキシカルボニル；非芳香族複素環オキシカルボニル；アリールオキシカルボニル；ヘテロアリールオキシカルボニル；ヒドロキシ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、非芳香族複素環アルキルまたは非芳香族複素環基で置換されていてもよいカルバモイル；スルファモイル；ヒドロキシ、またはアルキルオキシカルボニルで置換されていてもよいアミノ；ヒドロキシ、またはアルキルオキシで置換されていてもよいイミノ；シアノアルキルで置換されていてもよいグアニジル；オキソ；チオキソ等が挙げられる。

【０１１４】

R^cおよびR^{c1}における「置換アルキル」、「置換アルケニル」、および「置換アルキニル」の置換基としては、フルオロ、ヒドロキシ、カルボキシ、メチルオキシ、メチルオキシメチルオキシ、スルホ、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、テトラヒドロピラニルメチルオキシカルボニル、メチルカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ジヒドロキシイソプロピルカルバモイル、アミノカルバモイル、シアノカルバモイル、トリフルオロメチルカルバモイル、ヒドロキシエチルカルバモイル、テトラヒドロピラニルカルバモイル、テトラヒドロピラニルエチルカルバモイル、スルファモイル、ヒドロキシアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、t-ブチルオキシカルボニルアミノ、ヒドロキシイミノ、メチルオキシイミノ、グアニジル、シアノメチルグアニジル、シクロプロピル、カルボキシピロリジニル、オキセタニル、オキソジヒドロオキサジアゾリル、ジメチルジオキサラニル、オキソピロリジニル、メチルオキソピロリジニル、ヒドロキシエチルオキソピロリジニル、カルボキシメチルオキソピロリジニル、オキソジヒドロピロリジニル、メチルオキシカルボニルメチルオキソピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ｔ－ブチルオキシカルボニルピペラジニル、オキソ（フェニルメチル）（メチル）ピペラジニル、オキソ（メチルオキシフェニルメチル）（メチル）ピペラジニル、テトラヒドロピラニルオキシエチルオキソピペラジニル、フェニル、クロロフェニル、エチルオキシカルボニルフェニル、トリアゾリル、テトラゾリル、カルボキシイソキサゾリル、メチルオキシカルボニルイソキサゾリル、エチルオキシカルボニルイソキサゾリル、オキサゾリル、カルボキシフラニル、メチルオキシカルボニルフリル、メチルオキシピリジル、カルボキシピリジル、メチルオキシカルボニルピリジル、ヒドロキシエチルオキシピリジル、エチルオキシカルボニルチアゾリル、テトラヒドロピラニルオキシエチルオキシピリジニル、オキソ等が挙げられる。

【０１１５】

「置換アシル」の置換基は、上記「置換アルキル」の置換基、上記「アルキル」、上記「アルケニル」、および上記「アルキニル」からなる群から選択される。特に、アシル（Ｒ－Ｃ（＝Ｏ）－）のＲが「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「非芳香族複素環式基」、「アリール」、「ヘテロアリール」である場合、それぞれの環の置換基として

は、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）、アルケニル、アルキニル（例えば、エチニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ）、ハロゲン（例えば、フッ素、クロロ等）等が挙げられる。

【０１１６】

「置換カルバモイル」または「置換スルファモイル」の置換基は、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：

ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、アルキル（例えば、メチル、エチル）、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）、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、アリール（例えば、フェニル等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナトおよびアシル（例えば、ホルミル、アセチル等）。

【０１１７】

「置換スルホニル」または「置換スルフィニル」の置換基は、上記「置換もしくは非置換アルキル」、上記「置換もしくは非置換アルケニル」、上記「置換もしくは非置換アルキニル」、下記「置換もしくは非置換シクロアルキル」、下記「置換もしくは非置換シクロアルケニル」、下記「置換もしくは非置換非芳香族複素環式基」、下記「置換もしくは非置換アリール」、および下記「置換もしくは非置換ヘテロアリール」からなる群から選択される。特に、Ｒ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－またはＲ－Ｓ（＝Ｏ）－のＲが「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「非芳香族複素環式基」、「アリール」、「ヘテロアリール」等である場合、それぞれの環の置換基としては、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）、アルケニル、アルキニル（例えば、エチニル）、アルキルオキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ）、ハロゲン（例えば、フッ素、クロロ等）等が挙げられる。

【０１１８】

「置換アミノ」、「置換イミノ」および「置換グアニジル」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（メトキシカルボニル、ｔｅｒｔ-ブチルオキシカルボニル等）、アルキルオキシカルボニルアルキル、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）、アリール（例えば、フェニル等）、アリールアルキル（例えば、ベンジル等）、アリールオキシ（例えば、フェノキシ等）、非芳香族複素環式基（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、モルホリノ等）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、チエニル、チアゾリル、フリル等）、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、フリルメチル等）、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）、ヘテロアリールオキシ（ピリジルオキシ等）、ヒドロキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、シアノ、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル等）、アルキルスルフィニル（例えば、メタンスルフィニル等）、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等）、アルキルカルバモイルアルキル（例えば、メチルカルバモイルメチル等）、カルバモイルアルキル（例えば、カルバモイルメチル等）、カルボキシアルキル（例えば、カルボキシメチル等）、スルファモイル、アルキルスルファモイル（例えば、メチルスルファモイル等）、アルキルスルファモイルアルキル（例えば、メチルスルファモイルメチル等）およびスルファモイルアルキル（例えば、スルファモイルメチル等）

【０１１９】

「置換シクロアルキル」、「置換シクロアルケニル」、「置換アリール」、「置換フェニル」、「置換複素環式基」、「置換ヘテロアリール」、「置換非芳香族炭素環式基」「置換非芳香族複素環式基」、「置換含窒素非芳香族複素環式基」、「置換シクロアルキルオキシカルボニル」、「置換シクロアルケニルオキシカルボニル」、「置換非芳香族複素環オキシカルボニル」、「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カルボニル」、「置換シクロプロパン環」、「置換シクロプロペン環」、「置換オキセタン環」、「置換チエタン環」および「置換アゼチジン環」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）、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、下記置換基群Ｙから選択される１または２個のそれぞれ同一又は異なる置換基で置換されたアミノ、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、アリール（例えば、フェニル等）、アリールアルキル（例えば、ベンジル等）、非置換の非芳香族炭素環オキシ（例えば、シクロプロピルオキシ等）、下記置換基群Ｚ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で置換された非芳香族炭素環オキシ、非置換の非芳香族炭素環アルキルオキシ（例えば、シクロプロピルメチルオキシ等）、下記置換基群Ｚ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で置換された非芳香族炭素環アルキルオキシ、非置換のアリールオキシ（例えば、フェノキシ等）、下記置換基群Ｚ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で置換されたアリールオキシ、非置換のアリールアルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ等）、下記置換基群Ｚ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で置換されたアリールアルキルオキシ、非芳香族複素環式基（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、モルホリノ等）、ヘテロアリール（例えば、ピリジル、チエニル、チアゾリル、フリル等）、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、フリルメチル等）、非置換の非芳香族複素環オキシ（例えば、ピペラジノオキシ、ピペリ

ジノオキシ等）、下記置換基群Ｚ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で置換された非芳香族複素環オキシ、非置換のヘテロアリールオキシ（例えば、ピリジルオキシ等）、下記置換基群Ｚ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で置換されたヘテロアリールオキシ、、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。

置換基群Ｙとは、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）、アルキルオキシカルボニル（メトキシカルボニル、ｔｅｒｔ-ブチルオキシカルボニル等）、アルキルオキシカルボニルアルキル、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル等）、アルキルスルフィニル（例えば、メタンスルフィニル等）、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等）、アルキルカルバモイルアルキル（例えば、メチルカルバモイルメチル等）、カルバモイルアルキル（例えば、カルバモイルメチル等）、カルボキシアルキル（例えば、カルボキシメチル等）、スルファモイル、アルキルスルファモイル（例えば、メチルスルファモイル等）、アルキルスルファモイルアルキル（例えば、メチルスルファモイルメチル等）およびスルファモイルアルキル（例えば、スルファモイルメチル等）を包含する。

置換基群Ｚとは、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルケニル、アルキニル、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、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アシル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ハロアルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、シアノカルバモイル、アミノ、アシルアミノ、上記置換基群Ｙから選択される１または２個のそれぞれ同一又は異なる置換基で置換されたアミノ、スルファモイル、メチルスルホニル、メチルスルフィニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環式基、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ、非芳香族複素環オキシ、アリールオキシおよびヘテロアリールオキシを包含する。

【０１２０】

R^2における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環基、アルキルシリルアルキニル等が挙げられる。

【０１２１】

R^2における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、シクロアルキル、アルキルシリルアルキニル等が挙げられる。

【０１２２】

R^2における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、プロペニル、ビニル、エチニル、メチルオキシ、シクロプロピル、トリメチルシリルエチニル等が挙げられる。

【０１２３】

R^3における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環基で置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキル、シクロアルケニル、非芳香族複素環基で置換されていてもよいアルキニル；非置換アルキルオキシ；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、アリール、アルキル、アルケニルまたはアルキニルで置換されていてもよい、非芳香族複素環基で置換されたアルキルオキシ；アルキルチオ；アルケニルチオ；アルキニルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；非芳香族複素環基；アルキルアミノ；アルケニルアミノ；またはアルキニルアミノ等が挙げられる。

【０１２４】

R^3における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基としては、ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールアルキルで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；ハロゲン、アルキルオキシ、アリール、またはアルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基で置換されていてもよいアルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；非芳香族複素環基；またはアルキルアミノ等が挙げられる。

【０１２５】

R^3における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基としては、クロロ、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、メチル、トリフルオロメチル、メチルオキシメチル、シアノメチル、ジフルオロエチル、メチルオキシイミノメチル、イソプロピル、プロピル、トリフルオロイソプロピル、ジメチルアミノメチル、ブチル、イソブチル、イソプロピルオキシメチル、ペンチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルメチル、ピリジルメチル、メチルイソプロペニル、ビニル、シクロプロピルビニル、メチルプロペニル、シクロペンチルイデンメチル、シクロプロピルエチニル、ヒドロキシエチル、メチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、エチルオキシ、プロピルオキシ、メチルオキシエチルオキシ、オキセタニルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、s-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、2-メチルブチルオキシ、ジメチルブチルオキシ、ペンタニルオキシ、ペンタン-3-イルオキシ、ジメチルピリジルオキシ、メチルピリジルオキシ、ピリジルオキシ、フェニルオキシ、メチルチオ、エチルチオ、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシニル、ピペラジニル、ピペリジニル、またはアゼパニル等が挙げられる。

【０１２６】

R^3における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基である「ヘテロアリールオキシ」としては、例えば、ピロリルオキシ、ピラジニルオキシ、ピラゾリルオキシ、インドリルオキシ、テトラゾリルオキシ、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピリジルオキシ、イミダゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、トリアジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ等が挙げられる。

【０１２７】

R^3における、「置換アリール」および「置換ヘテロアリール」の置換基としては、非置換のヘテロアリールオキシ、上記置換基群Ｚ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で置換されたヘテロアリールオキシ等が挙げられる。さらに、上記の置換基に加え、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキル

ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、アルキルオキシ、アミノ等が挙げられる。上記ヘテロアリールオキシとしては、非置換または上記置換基群Ｚ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で置換された、以下の群から選択される基：ピロリルオキシ、ピラジニルオキシ、ピラゾリルオキシ、インドリルオキシ、テトラゾリルオキシ、フリルオキシ、チエニルオキシ、ピリジルオキシ、イミダゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、トリアジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、およびオキサジアゾリルオキシが挙げられる。

【０１２８】

R^3における、「置換ヘテロアリール」の置換基としては、ハロゲン；アルキル；アルケニル；アルキニル；アルキルオキシ；アルケニルオキシ；アルキニルオキシ；シクロアルキルオキシ、シクロアルケニルオキシ；アリールオキシ；またはヘテロアリールオキシ等が挙げられる。

【０１２９】

R^3における、「置換ヘテロアリール」の置換基としては、ハロゲン；アルキル；アルキルオキシ；またはシクロアルキルオキシ等が挙げられる。

【０１３０】

R^3における、「置換非芳香族複素環基」の置換基としては、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールまたはヘテロアリール等が挙げられる。

【０１３１】

R^3における、「置換非芳香族複素環基」の置換基としては、アリールアルキルまたはアリール等が挙げられる。

【０１３２】

R^3における、「置換非芳香族複素環基」の置換基としては、フェニルメチルまたはフェニル等が挙げられる。

【０１３３】

$R^{9'}$における「置換アミノ」の置換基としては、「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等）、アルキルカルバモイルアルキル（例えば、メチルカルバモイルメチル等）、カルバモイルアルキル（例えば、カルバモイルメチル等）またはカルボキシアルキル（例えば、カルボキシメチル等）」が挙げられる。

【０１３４】

R^{30}およびR^{31}における「置換もしくは非置換のアルキル」としては、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはエチルが挙げられる。

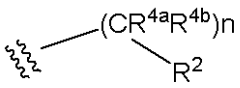
【０１３５】

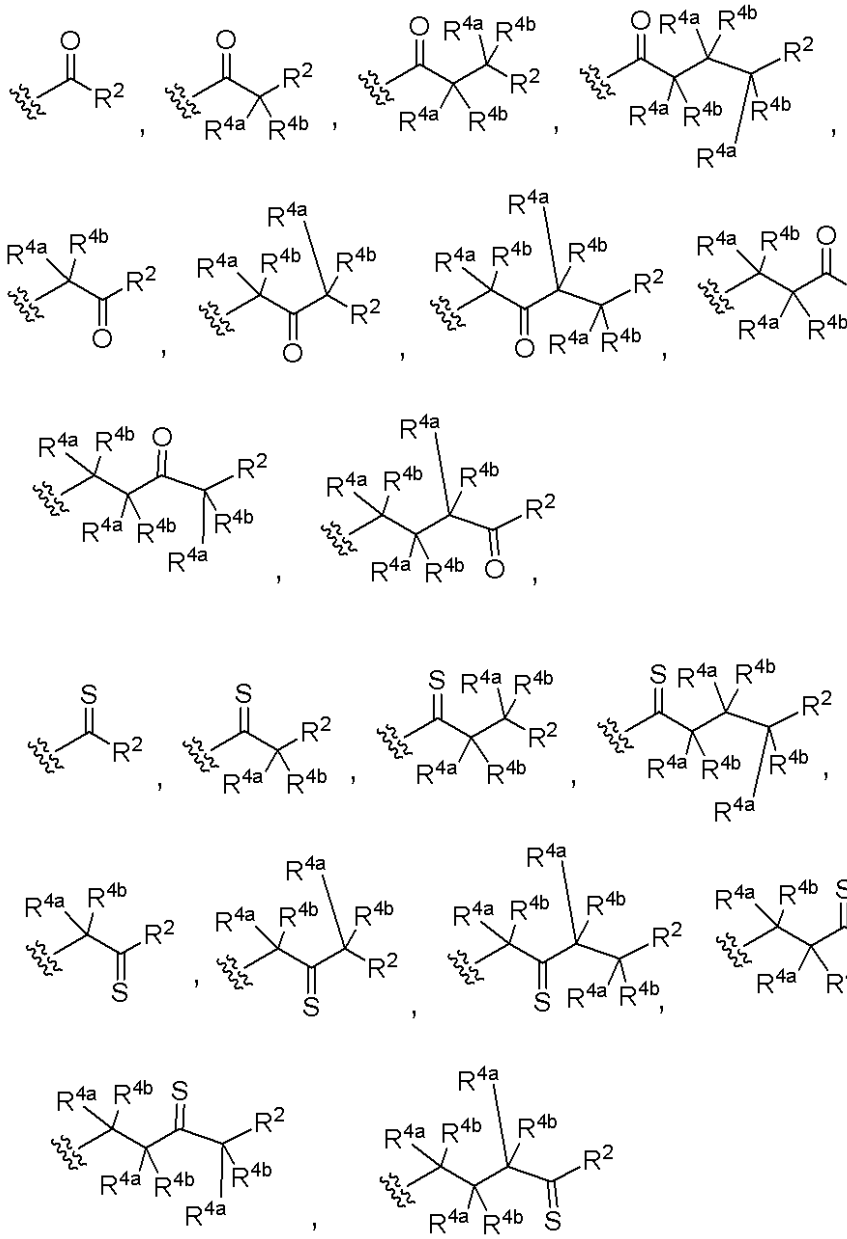
$R^{9'}$としては、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、アシル、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ハロアルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、シアノカルバモイル、アミノ、アシルアミノ、上記置換基群Ｙから選択される１または２個のそれぞれ同一又は異なる置換基で置換されたアミノ、スルファモイル、メチルスルホニル、メチルスルフィニルが挙げられる。

【０１３６】

一般式（ＶＩＩＩ）、一般式（ＩＸ）、一般式（ＶＩＩ）、一般式（ＩＶ）、一般式（Ｉ）、一般式（ＩＩ）または一般式（ＩＩＩ）において、「同一の炭素原子に結合するR^{4a}とR^{4b}が一緒になってオキソもしくはチオキソ」であるとは、以下のような場合を包含する。

【化４９】


が

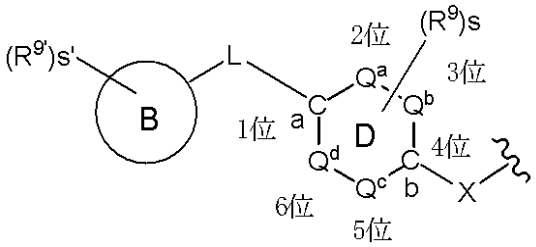


（式中、ｎ、Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}およびＲ^{2}は上記（１）と同意義）等である。

【０１３７】

一般式（ＶＩＩＩ）において、Ｄ環であるベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環を構成する炭素原子ａ、Ｑ^{a}原子、Ｑ^{b}原子、炭素原子ｂ、Ｑ^{c}原子およびＱ^{d}原子の位置を、それぞれ、１位、２位、３位、４位、５位および６位とする。これらの原子の位置番号は、ＩＵＰＡＣ命名法に基づく位置番号とは異なる。すなわち、「環Ｄ上の炭素原子ａと炭素原子ｂが、（１，４）の位置関係」であるとは、以下のような場合を包含する。

【化５０】

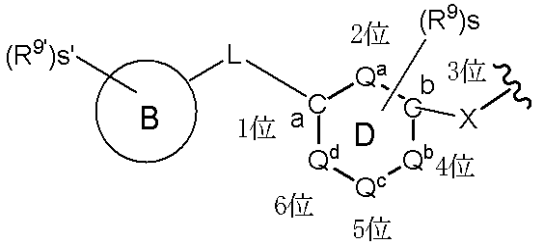


（式中、Ｑ[a]原子、Ｑ[b]原子、Ｑ[c]原子およびＱ[d]原子は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子であり、－Ｘ－、－Ｌ－、環Ｄ、環Ｂ、ｓ、ｓ’、Ｒ[9]およびＲ[9]’は、上記（１）と同意義）

【０１３８】

一般式（ＶＩＩＩ）において、Ｄ環であるベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環を構成する炭素原子ａ、Ｑ[a]原子、Ｑ[b]原子、炭素原子ｂ、Ｑ[c]原子およびＱ[d]原子の位置を、それぞれ、１位、２位、３位、４位、５位および６位とする。これらの原子の位置番号は、ＩＵＰＡＣ命名法に基づく位置番号とは異なる。すなわち、「環Ｄ上の炭素原子ａと炭素原子ｂが、（１，３）の位置関係」であるとは、以下のような場合を包含する。

【化５１】

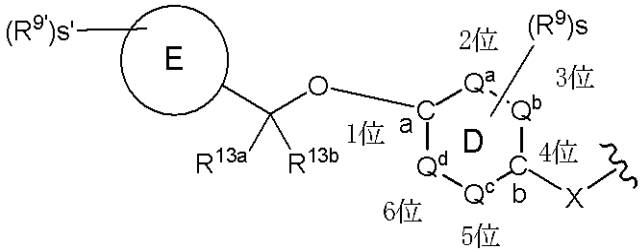


（式中、Ｑ[a]原子、Ｑ[b]原子、Ｑ[c]原子およびＱ[d]原子は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子であり、－Ｘ－、－Ｌ－、環Ｄ、環Ｂ、ｓ、ｓ’、Ｒ[9]およびＲ[9]’は、上記（１）と同意義）

【０１３９】

一般式（ＩＸ）において、Ｄ環であるベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環を構成する炭素原子ａ、Ｑ[a]原子、Ｑ[b]原子、炭素原子ｂ、Ｑ[c]原子およびＱ[d]原子の位置を、それぞれ、１位、２位、３位、４位、５位および６位とする。これらの原子の位置番号は、ＩＵＰＡＣ命名法に基づく位置番号とは異なる。すなわち、「環Ｄ上の炭素原子ａと炭素原子ｂが、（１，４）の位置関係」であるとは、以下のような場合を包含する。

【化５２】

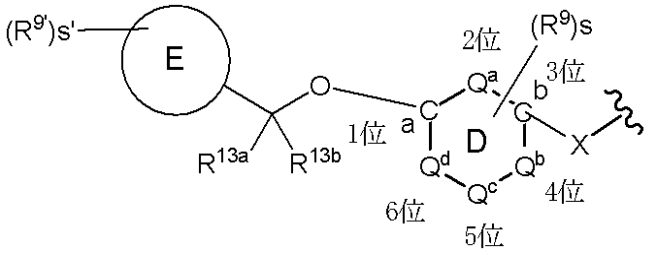


（式中、Ｑ[a]原子、Ｑ[b]原子、Ｑ[c]原子およびＱ[d]原子は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子であり、－Ｘ－、－Ｌ－、環Ｄ、Ｒ[13a]、Ｒ[13b]、環Ｅ、ｓ、ｓ’、Ｒ[9]およびＲ[9]’は、上記（８）と同意義）

【０１４０】

一般式（ＩＸ）において、Ｄ環であるベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環を構成する炭素原子ａ、Ｑ^{a}原子、Ｑ^{b}原子、炭素原子ｂ、Ｑ^{c}原子およびＱ^{d}原子の位置を、それぞれ、１位、２位、３位、４位、５位および６位とする。これらの原子の位置番号は、ＩＵＰＡＣ命名法に基づく位置番号とは異なる。すなわち、「環Ｄ上の炭素原子ａと炭素原子ｂが、（１，３）の位置関係」であるとは、以下のような場合を包含する。

【化５３】

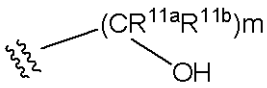


（式中、Ｑ^{a}原子、Ｑ^{b}原子、Ｑ^{c}原子およびＱ^{d}原子は、それぞれ独立して、炭素原子または窒素原子であり、－Ｘ－、－Ｌ－、環Ｄ、Ｒ^{13a}、Ｒ^{13b}、環Ｅ、ｓ、ｓ’、Ｒ^{9}およびＲ$^{9'}$は、上記（８）と同意義）

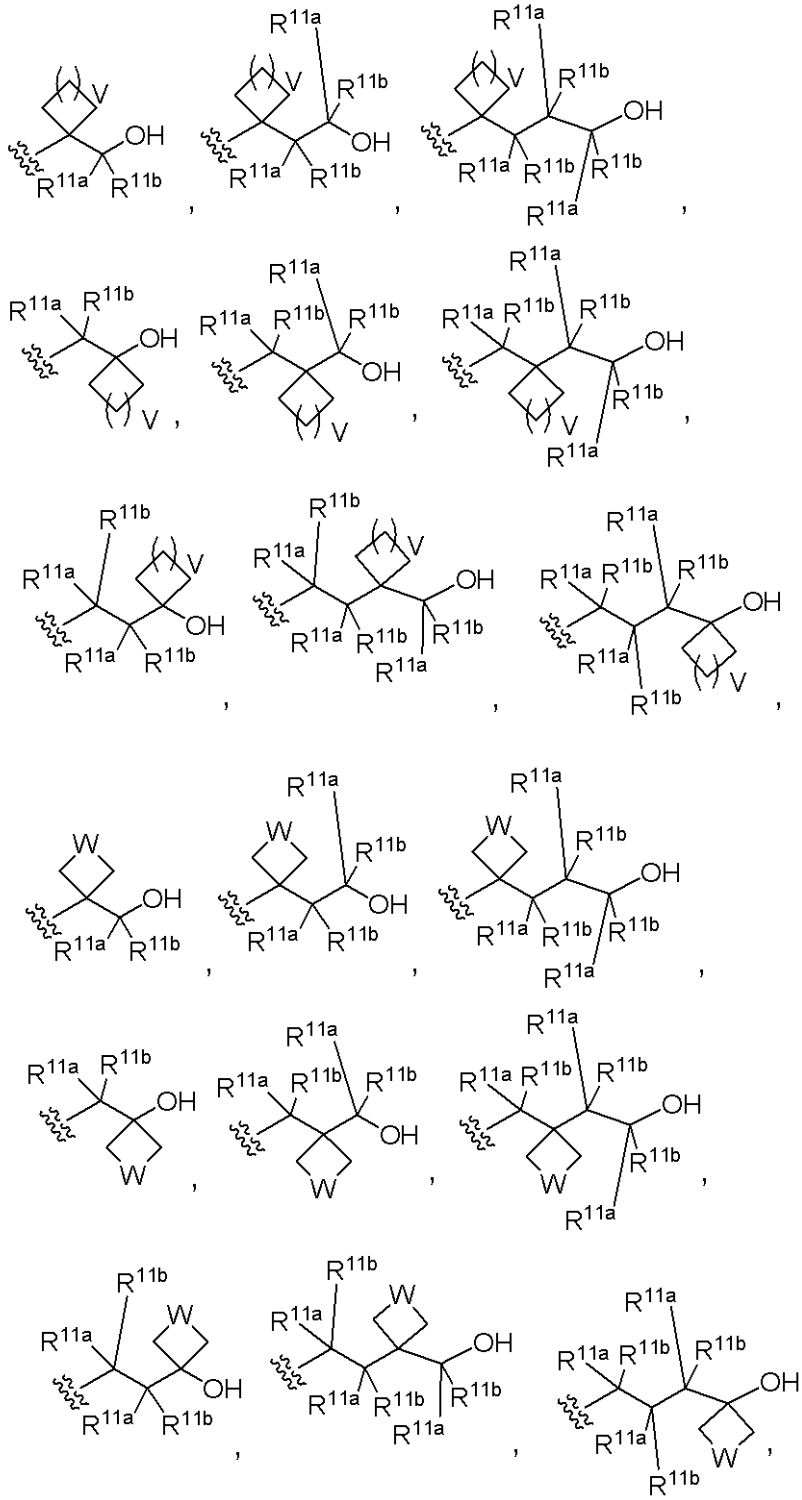
【０１４１】

一般式（ＶＩＩＩ）、一般式（ＩＸ）、一般式（ＶＩＩ）において、Ｒ^{11a}およびＲ^{11b}が「結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環」であるとは、以下のような場合を包含する。

【化５４】



が

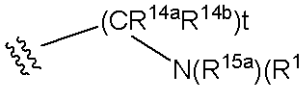


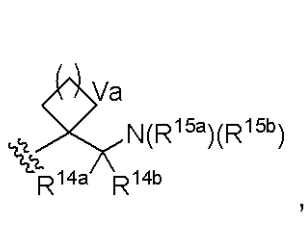
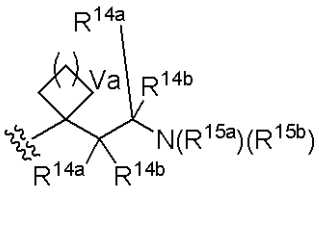
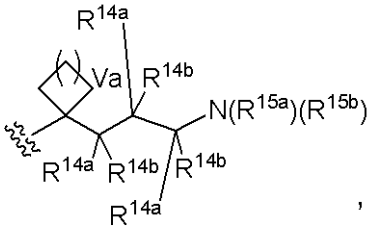
［式中、ｍ、Ｒ１１ａおよび Ｒ１１ｂは、上記（２１）と同意義；
ｖは、０～３の整数（例えば、０または1、例えば、０が挙げられる。）；
－Ｗ－は、－Ｏ－、－Ｓ－または－Ｎ（Ｒ１７）－（例えば、－Ｏ－が挙げられる。）；
Ｒ１７は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル］等である。

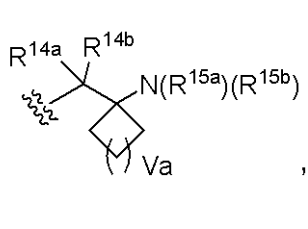
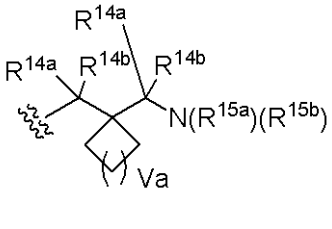
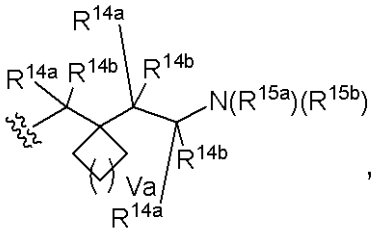
【０１４２】

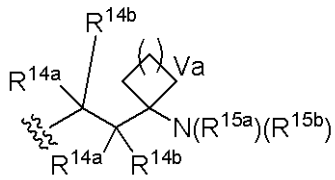
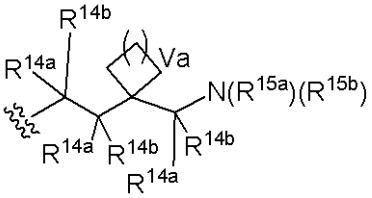
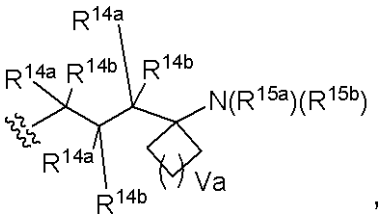
一般式（ＶＩＩＩ）、一般式（ＩＸ）、一般式（ＶＩＩ）において、Ｒ^{14a}およびＲ^{14b}が「結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環」であるとは、以下のような場合を包含する。

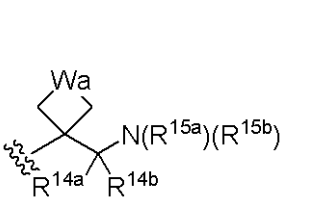
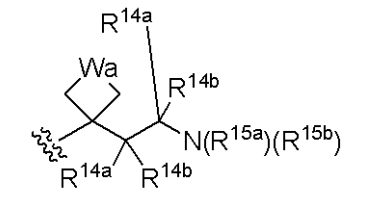
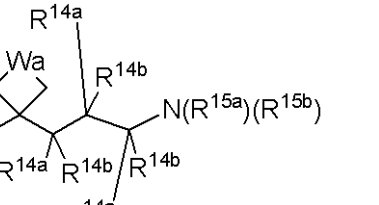
【化５５】

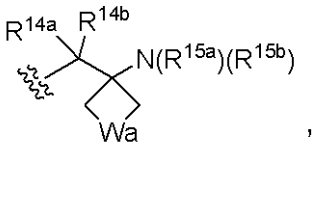
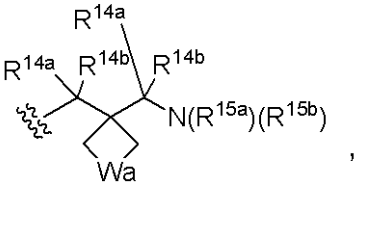
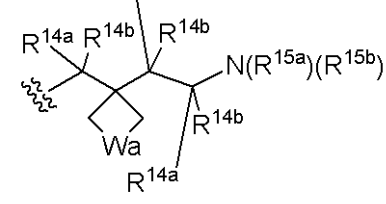

が

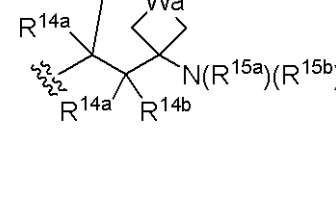
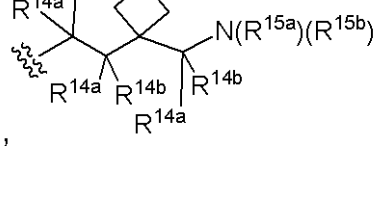
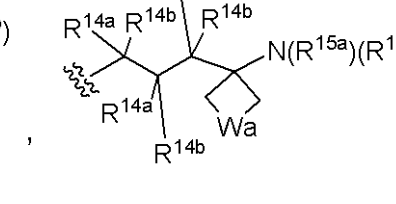

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

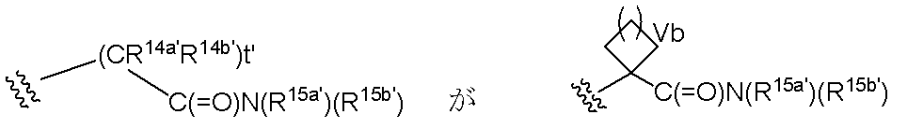
［式中、ｔ、Ｒ^{14a}およびＲ^{14b}は、上記（２４）と同意義；

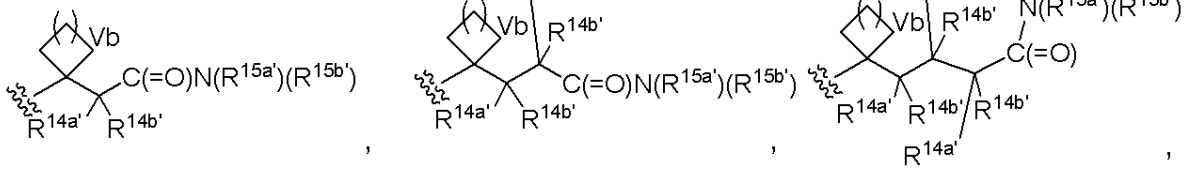
ｖａは、０～３の整数（例えば、０または1、例えば、０が挙げられる。）；
－Ｗａ－は、－Ｏ－、－Ｓ－または－Ｎ（Ｒ^{17a}）－（例えば、－Ｏ－が挙げられる。）；
Ｒ^{17a}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル］等である。

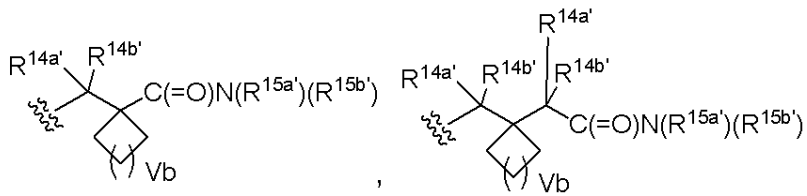
【０１４３】

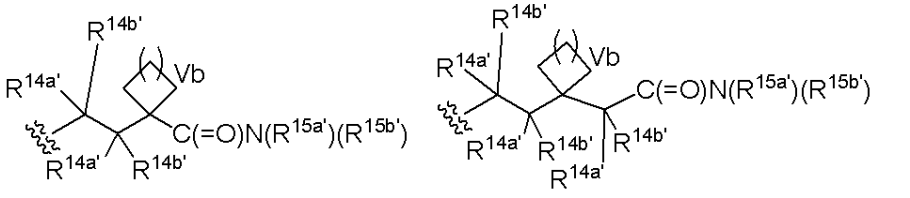
一般式（ＶＩＩＩ）、一般式（ＩＸ）、一般式（ＶＩＩ）において、Ｒ$^{14a'}$およびＲ$^{14b'}$が「結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルカン環、置換もしくは非置換のシクロアルケン環、もしくは置換もしくは非置換の非芳香族複素環」であるとは、以下のような場合を包含する。

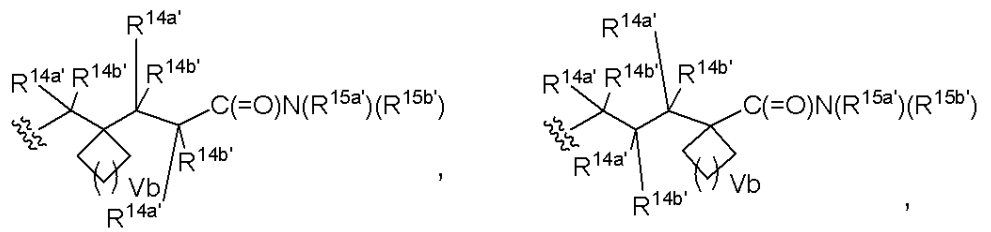
【化５６】





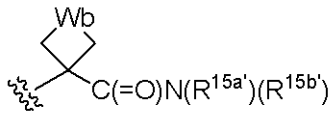


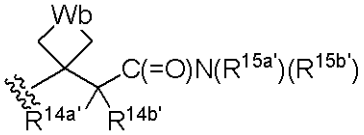


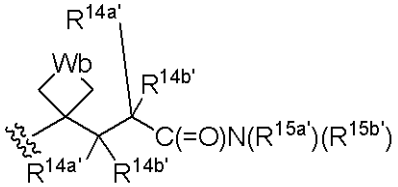


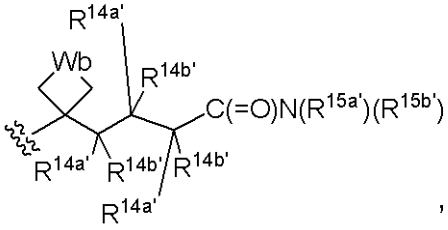
【０１４４】

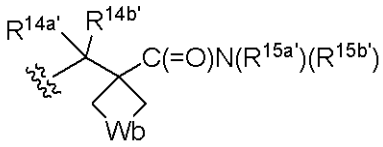
【化５７】

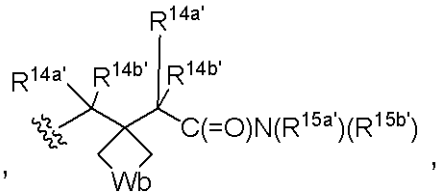


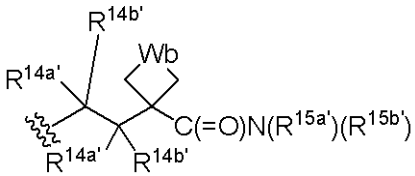
,


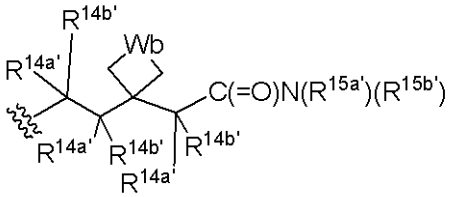
,


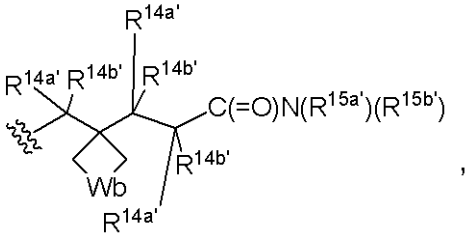
,


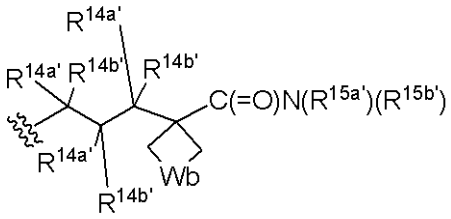
,


,


,


,


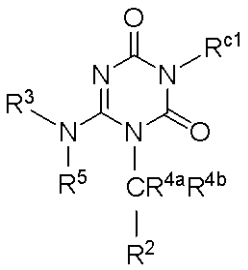
,


,


［式中、ｔ、Ｒ^{14a}およびＲ^{14b}は、上記（２４）と同意義；
ｖａは、０～３の整数（例えば、０または1、例えば、０が挙げられる。）；
－Ｗａ－は、－Ｏ－、－Ｓ－または－Ｎ（Ｒ^{17a}）－（例えば、－Ｏ－が挙げられる）；
Ｒ^{17a}は、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、または置換もしくは非置換のアシル］等である。

【０１４５】
本発明化合物または本発明組成物において、一つの態様を以下に示す。
式（ＩＩ’’）

【化５８】



(II’’)

で表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有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤において、以下の（ＩＩ’’－Ａ）～（ＩＩ’’－Ｃ）で示される態様が挙げられる。

（ＩＩ’’－Ａ）

Ｒ^{c1}が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；

Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

Ｒ^{3}が、置換基群Ｄ（（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、またアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が、共に水素；

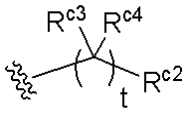
Ｒ^{5}が水素、で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【０１４６】

（ＩＩ’’－Ｂ）

Ｒ^{c1}が、式：

【化５９】



（式中、ｔは１～４の整数；
Ｒｃ２は、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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式基、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のシクロアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のヘテロアリールオキシカルボニル、またはニトロ；
Ｒｃ３およびＲｃ４は、それぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、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、
またはＲｃ３およびＲｃ４が、
（ｉ）一緒になってオキソもしくはチオキソ、または、
（ｉｉ）同一の炭素原子に結合して－（ＣＲｃ５Ｒｃ６）ｘ－；
Ｒｃ５およびＲｃ６は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル)で示される基；
Ｒ２が、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、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；
ｘは、１～４の整数；
Ｒ３が、置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；
Ｒ４ａおよびＲ４ｂが、水素；
Ｒ５が水素、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有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。
【０１４７】
（ＩＩ’’－Ｃ）
上記（ＩＩ’’－Ａ）で示される化合物において、Ｒｃ１が、置換基群Ｅ（置換基群Ｅ：スルホ；置換もしくは非置換のスルファモイル；置換もしくは非置換のイミノ；置換もしくは非置換のグアニジル；置換もしくは非置換の非芳香族複素環基（ただし、モルホリノ、イミダゾリジノ、テトラヒドロピラニルおよびピペリジノ）、置換もしくは非置換のヘテロアリール（ただし、ピリジノ））から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ｅから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、または置換基群Ｅ

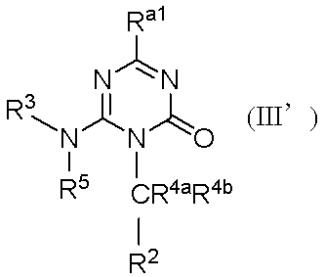
から選択される置換基で１以上置換されたアルキニルである化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【０１４８】

本発明化合物または本発明組成物において、一つの態様を以下に示す。

式（ＩＩＩ’）：

【化６０】



(III’)

で表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有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤において、以下の（ＩＩＩ’－Ａ）～（ＩＩＩ’－Ｃ）で示される態様が挙げられる。

【０１４９】

（ＩＩＩ’－Ａ）

R^{a1}が、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキルオキシ、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニルオキシ、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルオキシ、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキルチオ、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニルチオ、すく置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニルチオ、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアルキルアミノ、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアルケニルアミノまたは置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアルキニルアミノ、

R^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

R^{3}が、置換基群Ｄ（（置換基群Ｄ：ハロゲン；ヒドロキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、またはヘテロアリールで置換されていてもよいアルキル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルケニル；シクロアルキルで置換されていてもよいアルキニル；アルキルで置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン、アルキルオキシ、シクロアルキル、ま

たアリールで置換されていてもよい、アルキルオキシ；アルキルチオ；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキルオキシ；アリールオキシ；アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールオキシ；非芳香族複素環基；およびアルキルアミノ）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

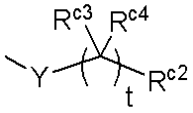
Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が、水素；

Ｒ^{5}が水素、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有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

（ＩＩＩ’－Ｂ）

Ｒ^{a1}が、

【化６１】



（式中、－Ｙ－は、－Ｏ－、－Ｓ－または－ＮＲ^{Y}－；
ＲＹは、水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアシル；
その他の記号は上記ＩＩ’－Ｂと同意義）で示される基；

Ｒ^{c5}およびＲ^{c6}は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル；

Ｒ^{2}が、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；

ｘは、１～４の整数；

Ｒ^{3}が、置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、または置換基群Ｄから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール；

Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が、水素；

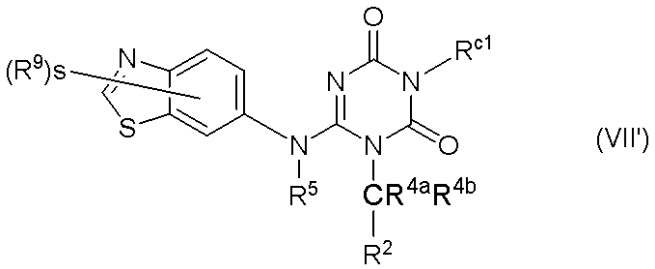
Ｒ^{5}が水素、で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする、鎮痛剤および／または排尿障害改善剤。

【０１５０】

本発明化合物において、一つの態様を以下に示す。

式（ＶＩＩ’）：

【化６２】



(VII')

（式中、

Ｒ^{c1}が、非置換アルキル、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしく

は非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；

Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が、共に水素；

Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

Ｒ^{5}が、水素；

Ｒ^{9}が、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、アルキルオキシ、非置換アルキル、置換基群Ｆ（置換基群Ｆ：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、アルキルオキシイミノ、ジアルキルアミノ、アルキルオキシ、シクロアルキル、およびヘテロアリール）から選択される置換基で１以上されていてもよいアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ｆから選択される置換基で１以上されていてもよいアルケニル、非置換アルキニル、または置換基群Ｆから選択される置換基で１以上されていてもよいアルキニル；

ｓが０～２の整数）

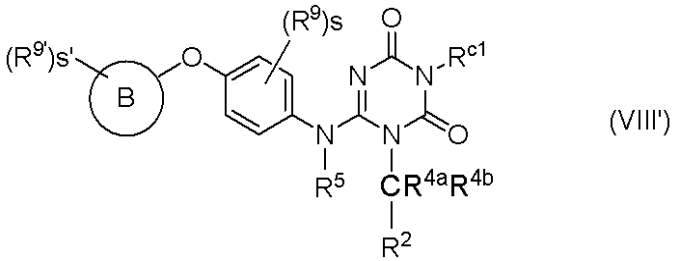
で表される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【０１５１】

本発明化合物において、一つの態様を以下に示す。

式（ＶＩＩＩ’）：

【化６３】



(VIII')

（式中、

Ｒ^{c1}が、非置換アルキル、置換基群Ａ（置換基群Ａ：ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、および置換もしくは非置換のグアニジル）から選択される置換基で１以上置換されたアルキル、非置換アルケニル、置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルケニル、非置換アルキニルまたは置換基群Ａから選択される置換基で１以上置換されたアルキニル；

Ｒ^{4a}およびＲ^{4b}が、共に水素；

Ｒ^{2}が、置換基群Ｃ（置換基群Ｃ：ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、ア

ルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、およびアルキルシリルアルキニル）から選択される置換基で１以上置換されていてもよいアリール、置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいヘテロアリール、または置換基群Ｃから選択される置換基で１以上置換されていてもよいシクロアルキル；

R^5が水素；

R^9がハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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；

ｓが０～２の整数；

環Ｂが、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、フラン、チオフェン、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジンまたはベンズオキサゾール；

$R^{9'}$がハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、ニトロ、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、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、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式基、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；

ｓ’が０～２の整数；）

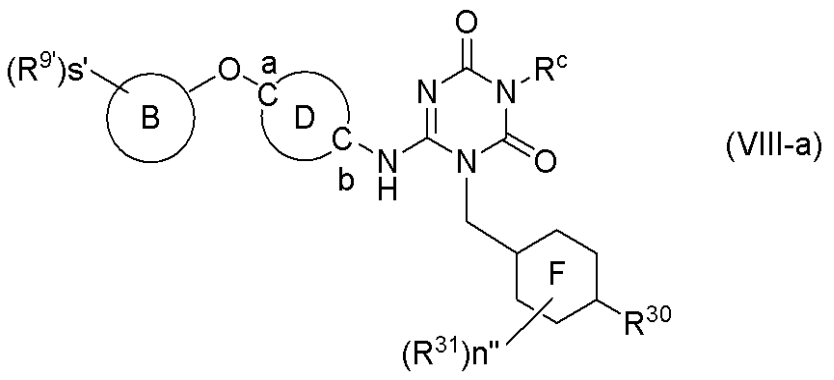
で表される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

【０１５２】

式（ＶＩＩＩ）で示される本発明の化合物のうち、以下の態様の化合物が例示される。

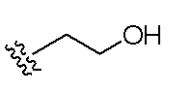
式（ＶＩＩＩ－ａ）：

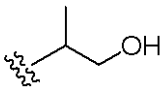
【化６４】

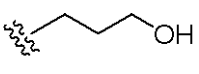


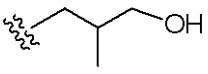
(VIII-a)

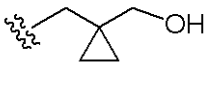
［式中、
Ｒ^{c}が、以下に示す（ａ１）～（ａ３２）からなる群から選択され、ここで、
式：
【化６５】

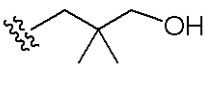

(a1)

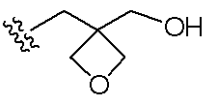

(a2)

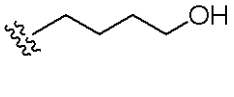

(a3)

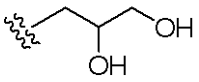

(a4)

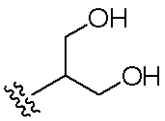

(a5)

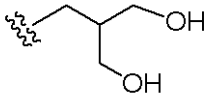

(a6)

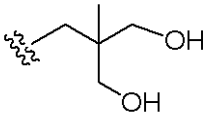

(a7)

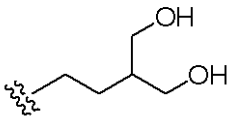

(a8)

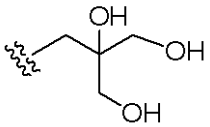

(a9)


(a10)

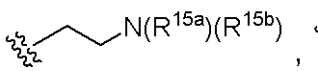

(a11)

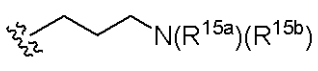

(a12)

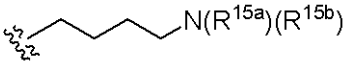

(a13)

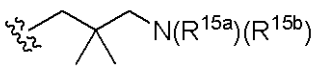

(a14)

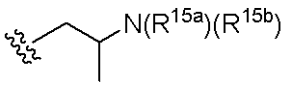
【０１５３】
【化６６】

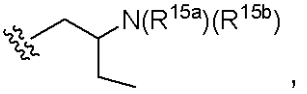

(a15)

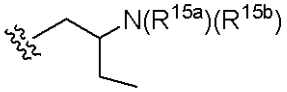

(a16)

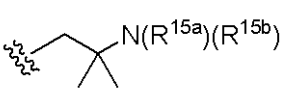

(a17)

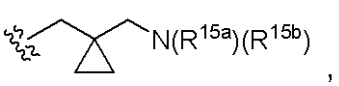

(a18)

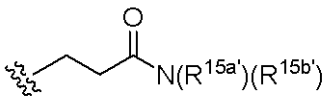

(a19)

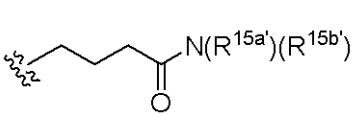

(a20)

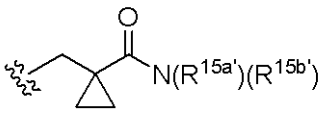

(a21)

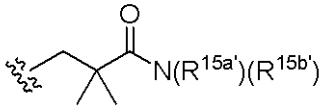

(a22)

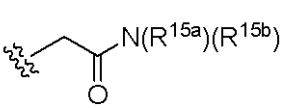

(a23)

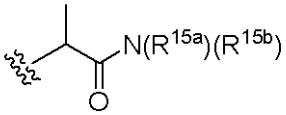

(a24)

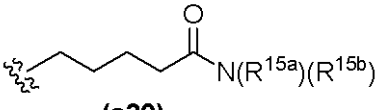

(a25)


(a26)


(a27)


(a28)


(a29)


(a30)

（式中、R^{15a}、R^{15b}、$R^{15a'}$および$R^{15b'}$が、それぞれ独立して、以下に示す（ｂ１）および（ｂ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｂ１）水素原子、シアノ、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カルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアシル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル、および
（ｂ２）水素原子、メチル、エチル、アセチルまたはトリフルオロアセチル）で示される基；
（ａ３１）エチル；および
（ａ３２）メチル；

環Ｆが、以下に示す（ｃ１）～（ｃ３）からなる群から選択され、ここで、
（ｃ１）ベンゼン環；
（ｃ２）ピリジン環；および
（ｃ３）シクロヘキサン環；

R^{30}が、以下に示す（ｄ１）および（ｄ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｄ１）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または置換もしくは非置換のアルキニル；および
（ｄ２）フッ素、塩素、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはエチル；

R^{31}が、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または置換もしくは非置換のアルキニル；
【０１５４】

ｎ’’が、０または１；

環Ｄが、以下に示す（ｅ１）および（ｅ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｅ１）ベンゼン環；および
（ｅ２）ピリジン環；

環Ｄ上の炭素原子ａと炭素原子ｂが、以下に示す（ｆ１）および（ｆ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｆ１）（１，４）の位置関係；および
（ｆ２）（１，３）の位置関係；

環Ｂが、以下に示す（ｇ１）～（ｇ１２）からなる群から選択され、ここで、
（ｇ１）チアゾール環；
（ｇ２）イソチアゾール環；
（ｇ３）オキサゾール環；
（ｇ４）イソキサゾール環；
（ｇ５）チアジアゾール環；
（ｇ６）オキサジアゾール環；
（ｇ７）ピリジン環；
（ｇ８）ピリミジン環；
（ｇ９）ピラジン環；
（ｇ１０）ピリダジン環；
（ｇ１１）トリアジン環；および

（ｇ１２）ピラゾール環；

ｓ’が、以下に示す（ｈ１）および（ｈ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｈ１）０；および
（ｈ２）１；

ｓ’が、１のとき、
$R^{9'}$が、以下に示す（ｉ１）～（ｉ１４）からなる群から選択され、ここで、
（ｉ１）ヒドロキシ；
（ｉ２）カルボキシ；
（ｉ３）シアノ；
（ｉ４）（ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、アミノ、スルファモイル]メタンスルホニルもしくはメタンスルフィニル）で置換された置換アルキル；
（ｉ５）置換もしくは非置換のカルバモイル；
（ｉ６）アルキルカルバモイルもしくはアルケニルカルバモイル；
（ｉ７）置換もしくは非置換のアミノ；
（ｉ８）カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルカルバモイルアルキル、カルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキルで置換されたアミノ；
（ｉ９）置換もしくは非置換のスルファモイル；
（ｉ１０）アルキルスルファモイルもしくはアルケニルスルファモイル；
（ｉ１１）置換スルホニル；
（ｉ１２）置換スルフィニル；
（ｉ１３）非置換アルキル、またはハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたアルキル；および
（ｉ１４）非置換アルキル；
]である。

【０１５５】

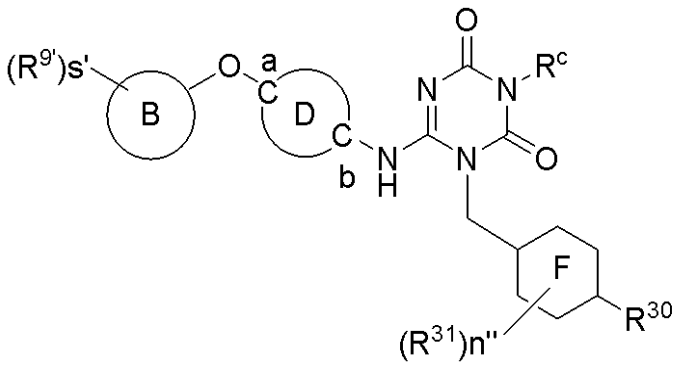
式（ＶＩＩＩ－ａ）で示される本発明の化合物は、上記（ａ１）～（ａ３２）、（ｂ１）と（ｂ２）、（ｃ１）～（ｃ３）、（ｄ１）と（ｄ２）、（ｅ１）と（ｅ２）、（ｆ１）と（ｆ２）、（ｇ１）～（ｇ１２）、（ｈ１）と（ｈ２）および（ｉ１）～（ｉ１４）において、一部または全部の組み合わせで示される化合物を包含する。

【０１５６】

式（ＶＩＩＩ）で示される本発明の化合物のうち、以下の態様の化合物が例示される。

式（ＶＩＩＩ－ｂ）：

【化６７】



(VIII-b)

［式中、
R^{c}が、以下に示す（ｂａ１）～（ｂａ１６）からなる群から選択され、ここで、

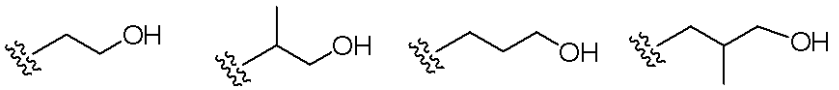
（ｂａ１）　式：－（ＣＲ^{11a}Ｒ^{11b}）ｍ－ＯＨ（式中、Ｒ^{11a}およびＲ^{11b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル、またはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロプロパン環、置換もしくは非置換のシクロプロペン環、置換もしくは非置換のオキセタン環、置換もしくは非置換のチエタン環、もしくは置換もしくは非置換のアゼチジン環；ｍは、２～４の整数）で示される基；

（ｂａ２）　式：－（ＣＲ^{11a}Ｒ^{11b}）ｍ－ＯＨ［式中、Ｒ^{11a}は、水素原子、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^{11b}は、式：－（ＣＲ^{12a}Ｒ^{12b}）ｕ－ＯＨ（式中、Ｒ^{12a}およびＲ^{12b}は、それぞれ独立して、水素原子、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；ｕは、０～２の整数）で示される基；ｍは、２～４の整数］で示される基；

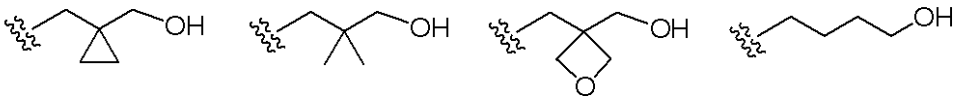
【０１５７】

（ｂａ３）　式：

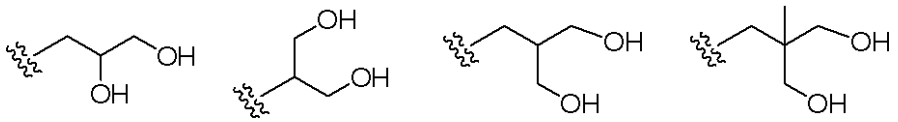
【化６８】



(a1) , (a2) , (a3) , (a4) ,



(a5) , (a6) , (a7) , (a8) ,



(a9) , (a10) , (a11) , (a12) ,

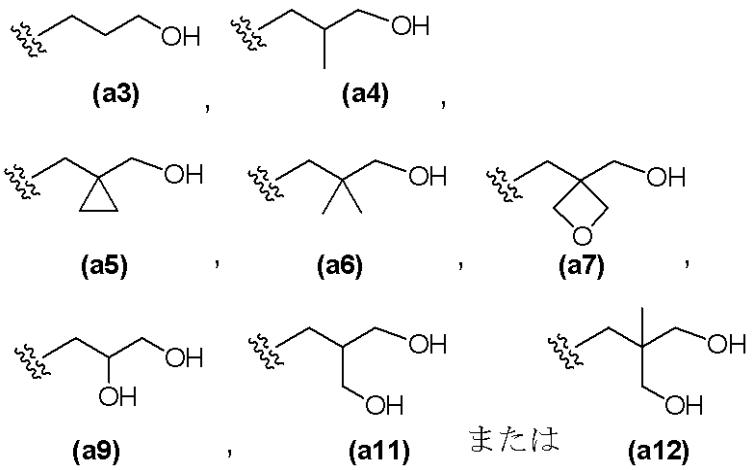
(a13) または (a14)

で示される基；

【０１５８】

（ｂａ４）　式：

【化６９】



(a3) , (a4) ,

(a5) , (a6) , (a7) ,

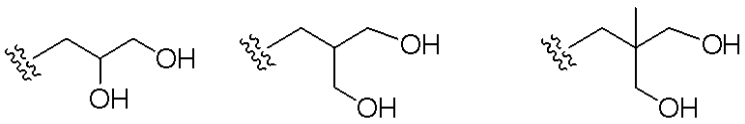
(a9) , (a11) または (a12)

で示される基；

【０１５９】

（ｂａ５） 式：

【化７０】



(a9) , (a11) または (a12)

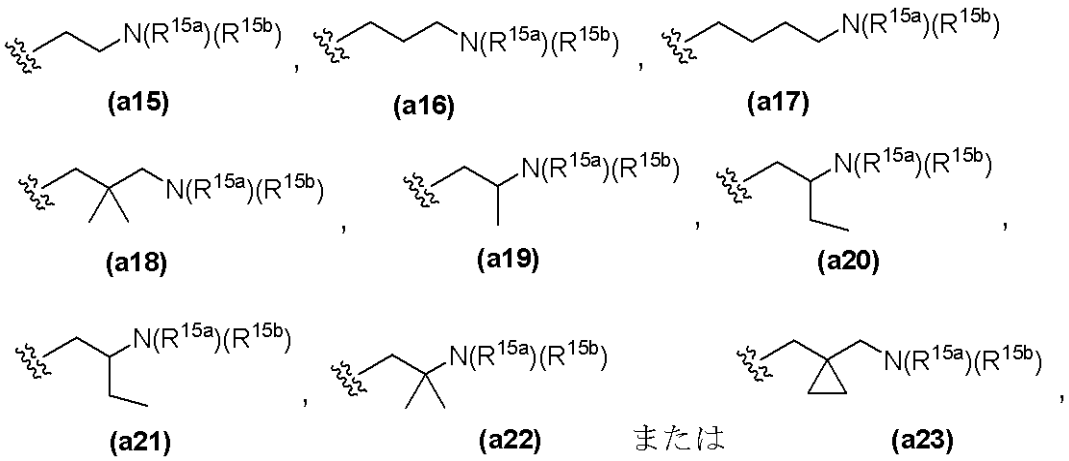
で示される基；

（ｂａ６） 式：－（ＣＲ^{14a}Ｒ^{14b}）ｔ－Ｎ（Ｒ^{15a}）（Ｒ^{15b}）（式中、Ｒ^{14a}およびＲ^{14b}は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル、またはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロプロパン環、置換もしくは非置換のシクロプロペン環、置換もしくは非置換のオキセタン環、置換もしくは非置換のチエタン環、もしくは置換もしくは非置換のアゼチジン環；ｔは、２～４の整数；Ｒ^{15a}およびＲ^{15b}は、それぞれ独立して、水素原子、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カルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアシル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル）で示される基；

【０１６０】

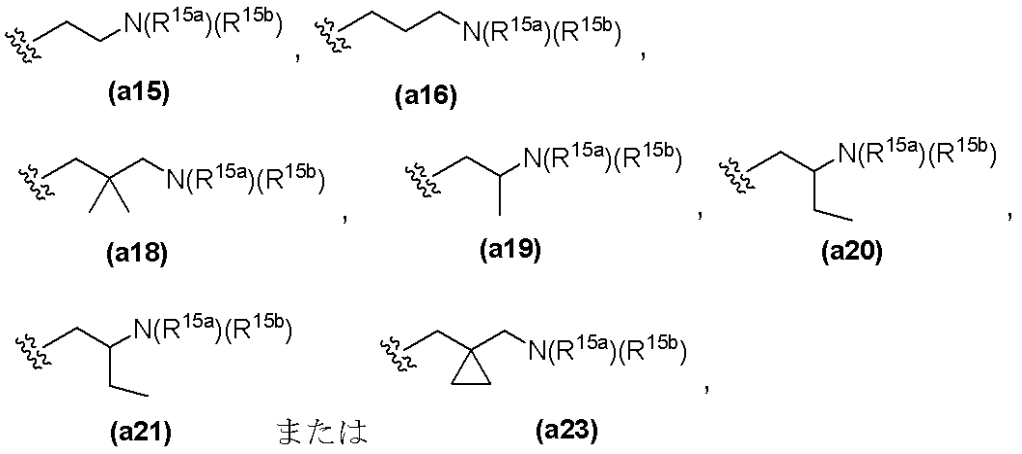
（ｂａ７） 式：

【化７１】



（式中、Ｒ１５ａおよびＲ１５ｂは、上記（ｂａ６）と同意義）
で示される基；

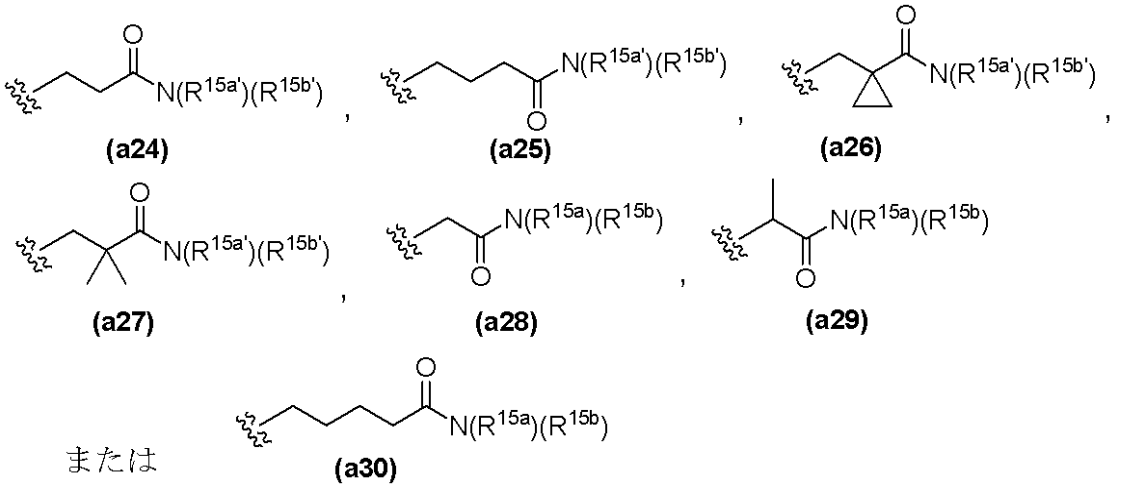
【０１６１】
（ｂａ８）　式：
【化７２】



（式中、Ｒ１５ａおよびＲ１５ｂは、上記（ｂａ６）と同意義）
で示される基；

（ｂａ９）　式：－（ＣＲ１４ａ’Ｒ１４ｂ’）ｔ’－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ１５ａ’）（Ｒ１５ｂ’）（式中、Ｒ１４ａ’およびＲ１４ｂ’は、それぞれ独立して、水素原子、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、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル、またはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロプロパン環、置換もしくは非置換のシクロプロペン環、置換もしくは非置換のオキセタン環、置換もしくは非置換のチエタン環、もしくは置換もしくは非置換のアゼチジン環；ｔ’は、１～４の整数；Ｒ１５ａ’およびＲ１５ｂ’は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ、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カルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアシル、置換スルホニルまたは置換スルフィニル）で示される基；
【０１６２】
（ｂａ１０）　式：

【化７３】

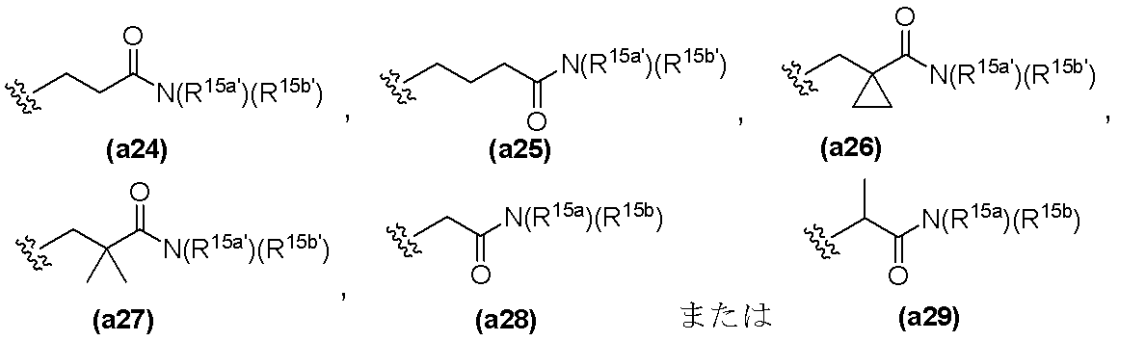


（式中、Ｒ１５ａ’およびＲ１５ｂ’は、上記（ｂａ９）と同意義）で示される基；

【０１６３】

（ｂａ１１）　式：

【化７４】

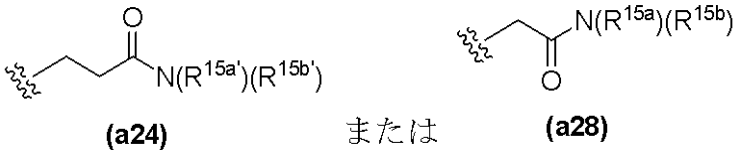


（式中、Ｒ１５ａ’およびＲ１５ｂ’は、上記（ｂａ９）と同意義）で示される基；

【０１６４】

（ｂａ１２）　式：

【化７５】



（式中、Ｒ１５ａ’およびＲ１５ｂ’は、上記（ｂａ９）と同意義）で示される基；

（ｂａ１３）　非置換アルキル；またはハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたアルキル；

（ｂａ１４）　非置換アルキル；

（ｂａ１５）　メチル；エチル；ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シク

ロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたメチル；またはハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたエチル；および

（ｂａ１６）　メチルまたはエチル；

環Ｆが、以下に示す（ｂｃ１）および（ｂｃ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｂｃ１）　ベンゼン環、ピリジン環またはシクロヘキサン環；および
（ｂｃ２）　ベンゼン環；

Ｒ^{30}が、以下に示す（ｂｄ１）および（ｂｄ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｂｄ１）　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または置換もしくは非置換のアルキニル；および
（ｂｄ２）　フッ素、塩素、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはエチル；

Ｒ^{31}が、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または置換もしくは非置換のアルキニル；

ｎ’’が、０または１；
【０１６５】
環Ｄが、以下に示す（ｂｅ１）～（ｂｅ４）からなる群から選択され、ここで、
（ｂｅ１）　ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環；
（ｂｅ２）　ベンゼン環またはピリジン環；
（ｂｅ３）　ベンゼン環；および
（ｂｅ４）　ピリジン環；

環Ｄ上の炭素原子ａと炭素原子ｂの位置関係が、以下に示す（ｂｆ１）～（ｂｆ３）からなる群から選択され、ここで、
（ｂｆ１）　（１，４）の位置関係または（１，３）の位置関係；
（ｂｆ２）　（１，４）の位置関係；および
（ｂｆ３）　（１，３）の位置関係；

環Ｂが、以下に示す（ｂｇ１）～（ｂｇ９）からなる群から選択され、ここで、
（ｂｇ１）　芳香族複素環；
（ｂｇ２）　５員もしくは６員の芳香族複素環；
（ｂｇ３）　チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、トリアジン環、またはピラゾール環；
（ｂｇ４）　チアゾール環、イソキサゾール環、チアジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環；
（ｂｇ５）　６員の芳香族複素環；
（ｂｇ６）　ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環またはトリアジン環；
（ｂｇ７）　５員の芳香族複素環；
（ｂｇ８）　チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環またはピラゾール環；および
（ｂｇ９）　チアゾール環、イソキサゾール環またはチアジアゾール環；

ｓ’が、以下に示す（ｂｈ１）～（ｂｈ３）からなる群から選択され、ここで、

（ｂｈ１）　０または１；
（ｂｈ２）　０；および
（ｂｈ３）　１；

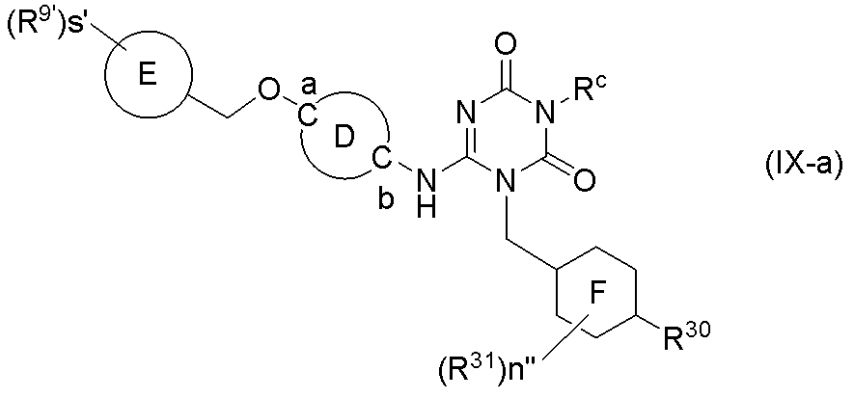
ｓ’が、１のとき、
Ｒ^{9}’が、以下に示す（ｂｉ１）～（ｂｉ７）からなる群から選択され、ここで、
（ｂｉ１）　ヒドロキシ；カルボキシ；シアノ；ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、アミノ、スルファモイル、メタンスルホニルもしくはメタンスルフィニルで置換された置換アルキル；置換もしくは非置換のカルバモイル；置換もしくは非置換のアミノ；置換もしくは非置換のスルファモイル；置換スルホニル；または、置換スルフィニル；
（ｂｉ２）　ヒドロキシ；カルボキシ；シアノ；ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、アミノ、スルファモイル、メタンスルホニルもしくはメタンスルフィニルで置換されたアルキル；カルバモイル；アルキルカルバモイル；アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルカルバモイルアルキル、カルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキルで置換されたアミノ；スルファモイル；アルキルスルファモイル；アルキルスルホニル；またはアルキルスルフィニル；
（ｂｉ３）　カルボキシ；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またはアルキルスルホニル；
（ｂｉ４）　ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたアルキル；または非置換アルキル；
（ｂｉ５）　非置換アルキル；
（ｂｉ６）　メチル；エチル；ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたメチル；またはハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたエチル；および
（ｂｉ７）　メチルまたはエチル］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。

式（ＶＩＩＩ－ｂ）で示される化合物は、上記（ｂａ１）～（ｂａ１６）、（ｂｃ１）と（ｂｃ２）、（ｂｄ１）と（ｂｄ２）、（ｂｅ１）～（ｂｅ４）、（ｂｆ１）～（ｂｆ３）、（ｂｇ１）～（ｂｇ９）、（ｂｈ１）～（ｂｈ３）および（ｂｉ１）～（ｂｉ７）において、一部または全部の組み合わせで示される化合物を包含する。

【０１６６】

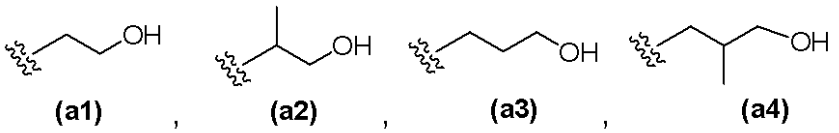
式（ＩＸ）で示される本発明の化合物のうち、以下の態様の化合物が例示される。
式（ＩＸ－ａ）：

【化７６】

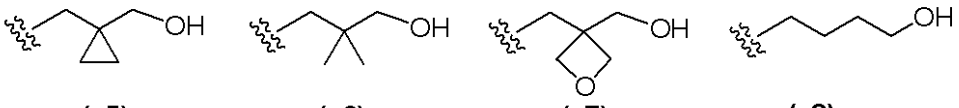


(IX-a)

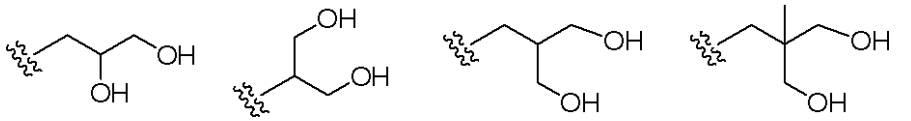
［式中、
Ｒ^{c}が、以下に示す（ｃａ１）～（ｃａ５）からなる群から選択され、ここで、
（ｃａ１）　式：－（ＣＲ^{11a}Ｒ^{11b}）ｍ－ＯＨ（式中、Ｒ^{11a}およびＲ^{11b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、もしくは置換もしくは非置換のアルキニル、またはそれらが結合する同一の炭素原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロプロパン環、置換もしくは非置換のシクロプロペン環、置換もしくは非置換のオキセタン環、置換もしくは非置換のチエタン環、もしくは置換もしくは非置換のアゼチジン環；ｍは、２～４の整数）で示される基；
（ｃａ２）　Ｒ^{c}が、式：－（ＣＲ^{11a}Ｒ^{11b}）ｍ－ＯＨ［式中、Ｒ^{11a}は、水素原子、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^{11b}は、式；－（ＣＲ^{12a}Ｒ^{12b}）ｕ－ＯＨ；（式中、Ｒ^{12a}およびＲ^{12b}は、それぞれ独立して、水素原子、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；ｕは、０～２の整数）で示される基；ｍは、２～４の整数］で示される基；
【０１６７】
（ｃａ３）　式：
【化７７】



(a1) , (a2) , (a3) , (a4) ,



(a5) , (a6) , (a7) , (a8) ,

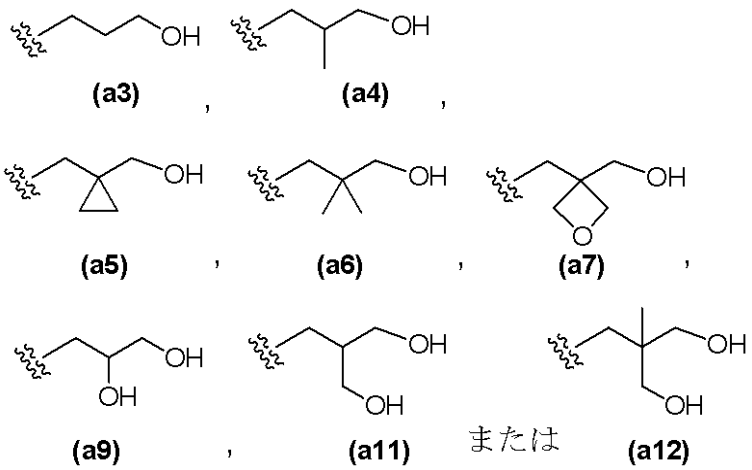


(a9) , (a10) , (a11) , (a12) ,

(a13) または (a14)

で示される基；
【０１６８】
（ｃａ４）　式：

【化７８】



(a3) , (a4) ,

(a5) , (a6) , (a7) ,

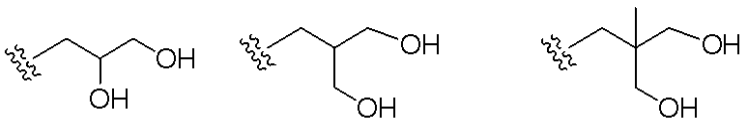
(a9) , (a11) または (a12)

で示される基；および

【０１６９】

（ｃａ５） 式：

【化７９】



(a9) , (a11) または (a12)

で示される基；

環Ｆが、以下に示す（ｃｃ１）および（ｃｃ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｃｃ１） ベンゼン環、ピリジン環またはシクロヘキサン環；および
（ｃｃ２） ベンゼン環；

Ｒ^{30}が、以下に示す（ｃｄ１）および（ｃｄ２）からなる群から選択され、ここで、
（ｃｄ１） 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または置換もしくは非置換のアルキニル；および
（ｃｄ２） フッ素、塩素、メチル、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはエチル；

Ｒ^{31}が、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または置換もしくは非置換のアルキニル；

【０１７０】

ｎ’’が、０または１；

環Ｄが、以下に示す（ｃｅ１）～（ｃｅ４）からなる群から選択され、ここで、
（ｃｅ１） ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環；
（ｃｅ２） ベンゼン環またはピリジン環；
（ｃｅ３） ベンゼン環；および
（ｃｅ４） ピリジン環；

環Ｄ上の炭素原子ａと炭素原子ｂの位置関係が、以下に示す（ｃｆ１）～（ｃｆ３）か

らなる群から選択され、ここで、
（ｃｆ１）　（１，４）の位置関係、または（１，３）の位置関係；
（ｃｆ２）　（１，４）の位置関係；および
（ｃｆ３）　（１，３）の位置関係；

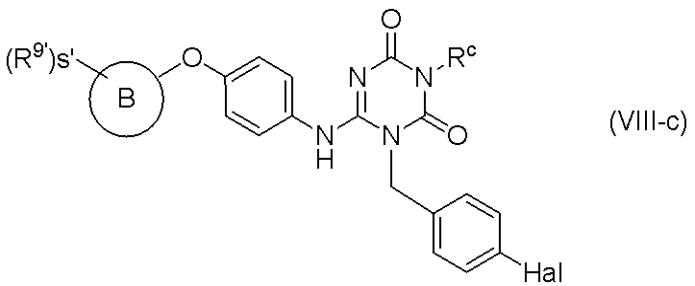
環Ｅが、以下に示す（ｃｇ１）～（ｃｇ３）からなる群から選択され、ここで、
（ｃｇ１）　シクロアルカン環またはシクロアルケン環；
（ｃｇ２）　シクロアルカン環；および
（ｃｇ３）　シクロプロパン環；

ｓ’が、
（ｃｈ１）　０または１；
（ｃｈ２）　０；および
（ｃｈ３）　１；

ｓ’が、１のとき、
Ｒ$^{9'}$が、以下に示す（ｃｉ１）～（ｃｉ４）からなる群から選択され、ここで、
（ｃｉ１）　ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたアルキル；または非置換アルキル；
（ｃｉ２）　非置換アルキル；
（ｃｉ３）　メチル；エチル；ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたメチル；またはハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたエチル；または
（ｃｉ４）　メチルまたはエチル］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。

式（ＶＩＩＩ－ｂ）で示される化合物は、上記（ｃａ１）～（ｃａ５）、（ｃｃ１）と（ｃｃ２）、（ｃｄ１）と（ｃｄ２）、（ｃｅ１）～（ｃｅ４）、（ｃｆ１）～（ｃｆ３）、（ｃｇ１）～（ｃｇ３）、（ｃｈ１）～（ｃｈ３）および（ｃｉ１）～（ｃｉ４）において、一部または全部の組み合わせで示される化合物を包含する。

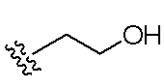
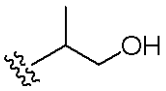
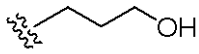
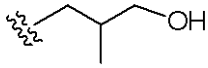
【０１７１】
式（ＶＩＩＩ）で示される化合物のうち、以下の態様の化合物が例示される。
式（ＶＩＩＩ－ｃ）：
【化８０】



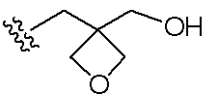
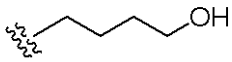
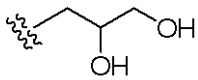
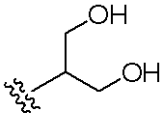
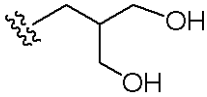
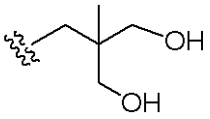
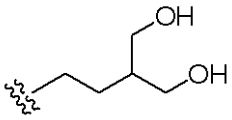
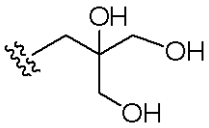
(VIII-c)

［式中、
Ｈａｌはハロゲン；
Ｒ^{c}が、
（ｄａ１）　式：

【化８１】


(a1)

(a2)

(a3)

(a4)

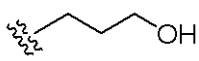
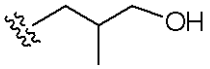
(a5)

(a6)

(a7)

(a8)

(a9)

(a10)

(a11)

(a12)

(a13)
または

(a14)

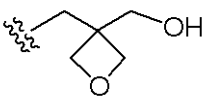
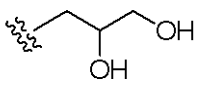
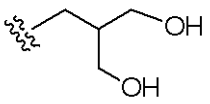
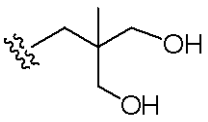
で示される基；

（ｄａ２）　式：

【化８２】


(a3)

(a4)

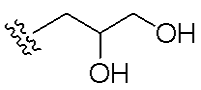
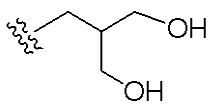
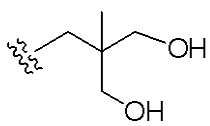
(a5)

(a6)

(a7)

(a9)

(a11)
または

(a12)

で示される基；または、

（ｄａ３）　式：

【化８３】


(a9)

(a11)
または

(a12)

で示される基；

【０１７２】

環Ｂが、

（ｄｇ１）　芳香族複素環；
（ｄｇ２）　５員もしくは６員の芳香族複素環；
（ｄｇ３）　チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、トリアジン環、またはピラゾール環；
（ｄｇ４）　チアゾール環、イソキサゾール環、チアジアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環またはピリダジン環；
（ｄｇ５）　６員の芳香族複素環；
（ｄｇ６）　ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環またはトリアジン環；
（ｄｇ７）　５員の芳香族複素環；
（ｄｇ８）　チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、またはピラゾール環；または
（ｄｇ９）　チアゾール環、イソキサゾール環またはチアジアゾール環；
式（Ｒ^{9}）ｓ’－で示される基が、
（ｄｊ１）　ｓ’が０；
（ｄｊ２）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
ヒドロキシ；カルボキシ；シアノ；ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、アミノ、スルファモイル、メタンスルホニルもしくはメタンスルフィニルで置換された置換アルキル；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アミノ；置換もしくは非置換のスルファモイル；置換スルホニル；または、置換スルフィニル；
（ｄｊ３）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
ヒドロキシ；カルボキシ；シアノ；ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、カルバモイル、アミノ、スルファモイル、メタンスルホニルもしくはメタンスルフィニルで置換されたアルキル；カルバモイル；アルキルカルバモイル；アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルオキシ、ハロアルキルオキシ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルカルバモイルアルキル、カルバモイルアルキルもしくはカルボキシアルキルで置換されたアミノ；スルファモイル；アルキルスルファモイル；アルキルスルホニル；またはアルキルスルフィニル；
（ｄｊ４）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
カルボキシ；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またはアルキルスルホニル；
（ｄｊ５）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたアルキル；または非置換アルキル；
（ｂｊ６）ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
非置換アルキル；
（ｄｊ７）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
メチル；エチル；ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたメチル；またはハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたエチル；または
（ｄｊ８）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
メチルまたはエチル］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。

【０１７３】

式（ＶＩＩＩ－ｃ）で示される化合物は、上記の一部または全部の組合せで示される化合物を包含する。具体的には以下の組合せを包含する。(da1, dg3, di3)、(da1, dg3, di4)、(da1, dg3, di5)、(da1, dg3, di6)、(da1, dg3, di7)、(da1, dg3, di8)、(da1, dg4, di1)、(da1, dg4, di2)、(da1, dg4, di3)、(da1, dg4, di4)、(da1, dg4, di5)、(d

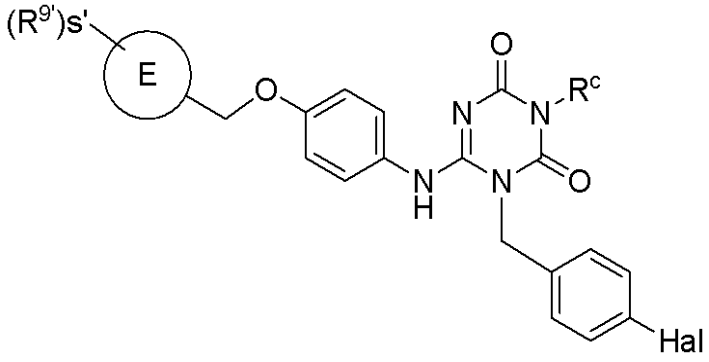
a1, dg4, di6)、(da1, dg4, di7)、(da1, dg4, di8)、(da1, dg5, di1)、(da1, dg5, di2)、(da1, dg5, di3)、(da1, dg5, di4)、(da1, dg5, di5)、(da1, dg5, di6)、(da1, dg5, di7)、(da1, dg5, di8)、(da1, dg6, di1)、(da1, dg6, di2)、(da1, dg6, di3)、(da1, dg6, di4)、(da1, dg6, di5)、(da1, dg6, di6)、(da1, dg6, di7)、(da1, dg6, di8)、(da1, dg7, di1)、(da1, dg7, di2)、(da1, dg7, di3)、(da1, dg7, di4)、(da1, dg7, di5)、(da1, dg7, di6)、(da1, dg7, di7)、(da1, dg7, di8)、(da1, dg8, di1)、(da1, dg8, di2)、(da1, dg8, di3)、(da1, dg8, di4)、(da1, dg8, di5)、(da1, dg8, di6)、(da1, dg8, di7)、(da1, dg8, di8)、(da1, dg9, di1)、(da1, dg9, di2)、(da1, dg9, di3)、(da1, dg9, di4)、(da1, dg9, di5)、(da1, dg9, di6)、(da1, dg9, di7)、(da1, dg9, di8)、(da2, dg1, di1)、(da2, dg1, di2)、(da2, dg1, di3)、(da2, dg1, di4)、(da2, dg1, di5)、(da2, dg1, di6)、(da2, dg1, di7)、(da2, dg1, di8)、(da2, dg2, di1)、(da2, dg2, di2)、(da2, dg2, di3)、(da2, dg2, di4)、(da2, dg2, di5)、(da2, dg2, di6)、(da2, dg2, di7)、(da2, dg2, di8)、(da2, dg3, di1)、(da2, dg3, di2)、(da2, dg3, di3)、(da2, dg3, di4)、(da2, dg3, di5)、(da2, dg3, di6)、(da2, dg3, di7)、(da2, dg3, di8)、(da2, dg4, di1)、(da2, dg4, di2)、(da2, dg4, di3)、(da2, dg4, di4)、(da2, dg4, di5)、(da2, dg4, di6)、(da2, dg4, di7)、(da2, dg4, di8)、(da2, dg5, di1)、(da2, dg5, di2)、(da2, dg5, di3)、(da2, dg5, di4)、(da2, dg5, di5)、(da2, dg5, di6)、(da2, dg5, di7)、(da2, dg5, di8)、(da2, dg6, di1)、(da2, dg6, di2)、(da2, dg6, di3)、(da2, dg6, di4)、(da2, dg6, di5)、(da2, dg6, di6)、(da2, dg6, di7)、(da2, dg6, di8)、(da2, dg7, di1)、(da2, dg7, di2)、(da2, dg7, di3)、(da2, dg7, di4)、(da2, dg7, di5)、(da2, dg7, di6)、(da2, dg7, di7)、(da2, dg7, di8)、(da2, dg8, di1)、(da2, dg8, di2)、(da2, dg8, di3)、(da2, dg8, di4)、(da2, dg8, di5)、(da2, dg8, di6)、(da2, dg8, di7)、(da2, dg8, di8)、(da2, dg9, di1)、(da2, dg9, di2)、(da2, dg9, di3)、(da2, dg9, di4)、(da2, dg9, di5)、(da2, dg9, di6)、(da2, dg9, di7)、(da2, dg9, di8)、(da3, dg1, di1)、(da3, dg1, di2)、(da3, dg1, di3)、(da3, dg1, di4)、(da3, dg1, di5)、(da3, dg1, di6)、(da3, dg1, di7)、(da3, dg1, di8)、(da3, dg2, di1)、(da3, dg2, di2)、(da3, dg2, di3)、(da3, dg2, di4)、(da3, dg2, di5)、(da3, dg2, di6)、(da3, dg2, di7)、(da3, dg2, di8)、(da3, dg3, di1)、(da3, dg3, di2)、(da3, dg3, di3)、(da3, dg3, di4)、(da3, dg3, di5)、(da3, dg3, di6)、(da3, dg3, di7)、(da3, dg3, di8)、(da3, dg4, di1)、(da3, dg4, di2)、(da3, dg4, di3)、(da3, dg4, di4)、(da3, dg4, di5)、(da3, dg4, di6)、(da3, dg4, di7)、(da3, dg4, di8)、(da3, dg5, di1)、(da3, dg5, di2)、(da3, dg5, di3)、(da3, dg5, di4)、(da3, dg5, di5)、(da3, dg5, di6)、(da3, dg5, di7)、(da3, dg5, di8)、(da3, dg6, di1)、(da3, dg6, di2)、(da3, dg6, di3)、(da3, dg6, di4)、(da3, dg6, di5)、(da3, dg6, di6)、(da3, dg6, di7)、(da3, dg6, di8)、(da3, dg7, di1)、(da3, dg7, di2)、(da3, dg7, di3)、(da3, dg7, di4)、(da3, dg7, di5)、(da3, dg7, di6)、(da3, dg7, di7)、(da3, dg7, di8)、(da3, dg8, di1)、(da3, dg8, di2)、(da3, dg8, di3)、(da3, dg8, di4)、(da3, dg8, di5)、(da3, dg8, di6)、(da3, dg8, di7)、(da3, dg8, di8)、(da3, dg9, di1)、(da3, dg9, di2)、(da3, dg9, di3)、(da3, dg9, di4)、(da3, dg9, di5)、(da3, dg9, di6)、(da3, dg9, di7)、(da3, dg9, di8)

【０１７４】

式（ＩＸ）で示される化合物のうち、以下の態様の化合物が例示される。

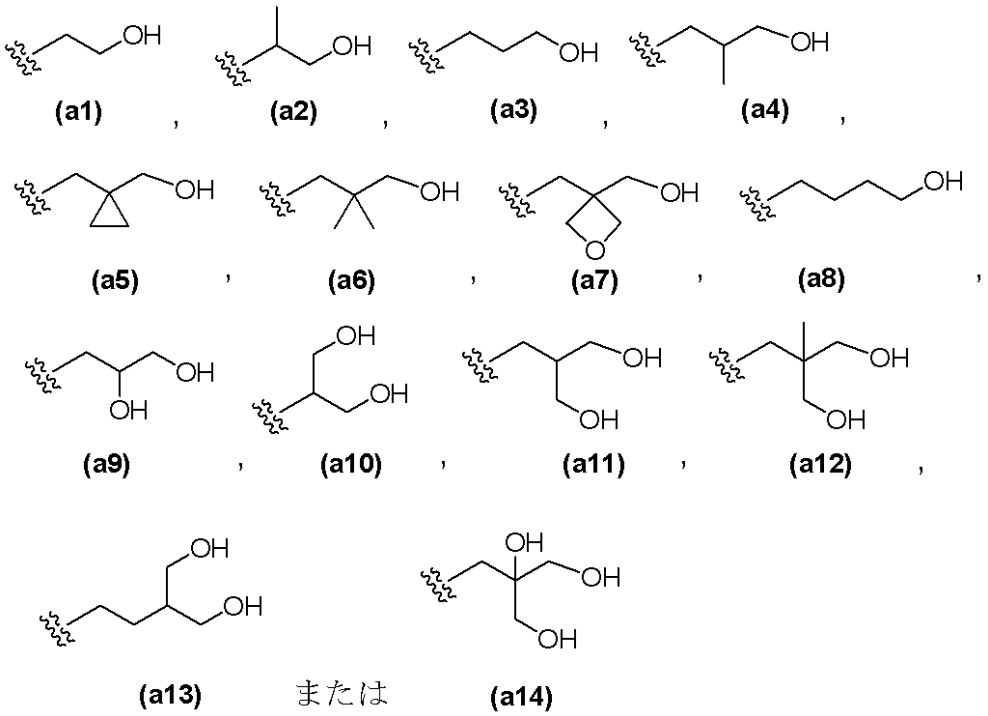
式（ＩＸ－ｂ）：

【化８４】



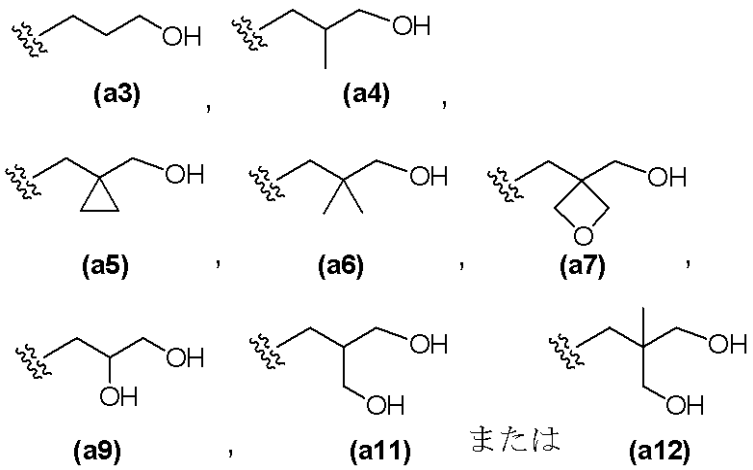
(IX-b)

［式中、
Ｈａｌはハロゲン；
Ｒ^{c}が、
（ｅａ１）　式：
【化８５】

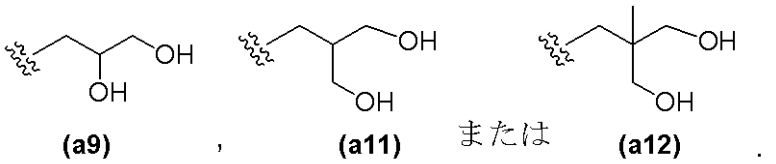


で示される基；
（ｅａ２）　式：

【化８６】



で示される基；
（ｅａ３）　式：
【化８７】



；

で示される基；
【０１７５】
環Ｅが、
（ｅｇ１）　シクロアルカン環またはシクロアルケン環；
（ｅｇ２）　シクロアルカン環；
（ｅｇ３）　シクロプロパン環；
式：（Ｒ^{9}‘）ｓ’－で示される基が、
（ｅｊ１）　ｓ’が０；
（ｅｊ２）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたアルキル；または非置換アルキル；
（ｅｊ３）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}‘が、
非置換アルキル；
（ｅｊ４）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
メチル；エチル；ハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたメチル；またはハロゲン、ハロアルキルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキルオキシもしくはアルケニルオキシで置換されたエチル；または
（ｅｊ５）　ｓ’が１であり、Ｒ^{9}’が、
メチルまたはエチル］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。
【０１７６】
式（ＩＸ－ｂ）で示される化合物は、上記の一部または全部の組合せで示される化合物を包含する。具体的には以下の組合せを包含する。(ea1, eg1, ei1)、(ea1, eg1, ei2)、(ea1, eg1, ei3)、(ea1, eg1, ei4)、(ea1, eg1, ei5)、(ea1, eg2, ei1)、(ea1, eg2, ei2)、(ea1, eg2, ei3)、(ea1, eg2, ei4)、(ea1, eg2, ei5)、(ea1, eg3, ei1)、(ea1,

eg3，ei2)、(ea1，eg3，ei3)、(ea1，eg3，ei4)、(ea1，eg3，ei5)、(ea2，eg1，ei1)、(ea2，eg1，ei2)、(ea2，eg1，ei3)、(ea2，eg1，ei4)、(ea2，eg1，ei5)、(ea2，eg2，ei1)、(ea2，eg2，ei2)、(ea2，eg2，ei3)、(ea2，eg2，ei4)、(ea2，eg2，ei5)、(ea2，eg3，ei1)、(ea2，eg3，ei2)、(ea2，eg3，ei3)、(ea2，eg3，ei4)、(ea2，eg3，ei5)、(ea3，eg1，ei1)、(ea3，eg1，ei2)、(ea3，eg1，ei3)、(ea3，eg1，ei4)、(ea3，eg1，ei5)、(ea3，eg2，ei1)、(ea3，eg2，ei2)、(ea3，eg2，ei3)、(ea3，eg2，ei4)、(ea3，eg2，ei5)、(ea3，eg3，ei1)、(ea3，eg3，ei2)、(ea3，eg3，ei3)、(ea3，eg3，ei4)、(ea3，eg3，ei5)

【０１７７】

本発明化合物の一般的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。

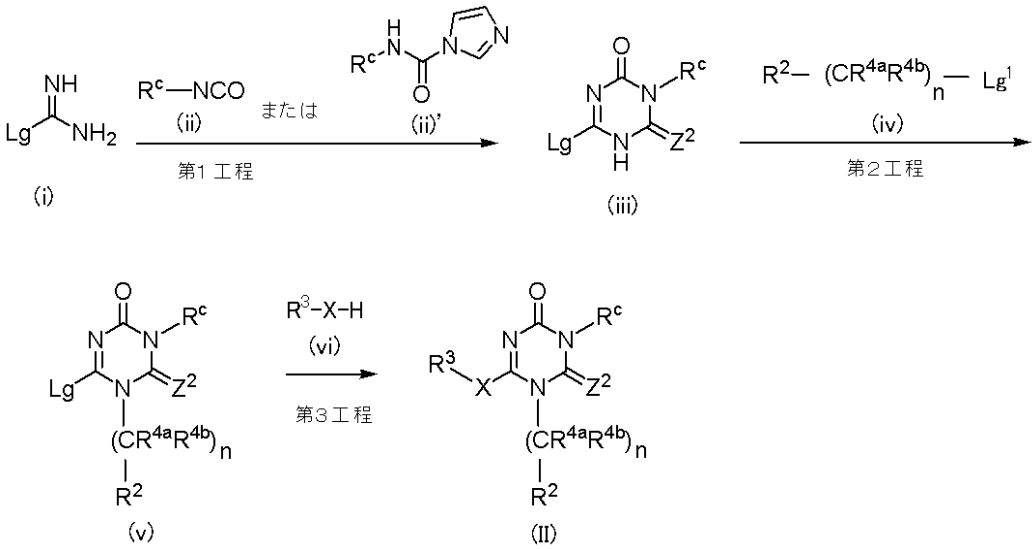
【０１７８】

本発明の一般式（Ｉ）、一般式（ＩＩ）、一般式（ＩＩＩ）、一般式（ＩＶ）、一般式（ＶＩＩ）、一般式（ＶＩＩＩ）および一般式（ＩＸ）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。

【０１７９】

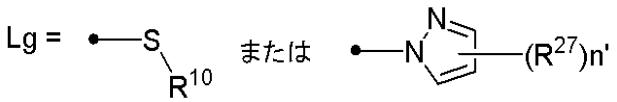
［Ａ法］

【化８８】



（式中、Ｌｇは、

【化８９】



で示される脱離基であり、Ｒ１０はアルキル、Ｒ２７はアルキル、ｎ’は、０～３の整数であり、Ｌｇ１は脱離基であり、その他の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

化合物（ｉ）またはその塩酸塩もしくは臭素酸塩等を、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセタミド、Ｎ，Ｎ’－ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、ＤＢＵ、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基（好ましくは、ＤＢＵ）の存在下、－２０℃～５０℃、好ましくは－１０℃～氷冷下で、イソシアネート（ｉｉ）または1-カルバモイルイミダゾール（ｉｉ）’と反応させる。続けて、反応混合物を、１，１’－カルボニルジイミダゾール、１，１’－チオカルボニルジイミダゾール、ホス

ゲン、チオホスゲン、トリホスゲン等のカルボニル化剤またはチオカルボニル化剤、およびＤＢＵ、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基（好ましくは、ＤＢＵ）と、－２０℃～５０℃、好ましくは－１０℃～氷冷下で、反応させることにより化合物（ｉｉｉ）を製造することができる。

（第２工程）

化合物（ｉｉｉ）をアセトニトリル、アセトン、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、５０℃～加熱還流下、好ましくは加熱還流下で、化合物（ｉｖ）と反応させることで、化合物（ｖ）を製造することができる。

脱離基としては、例えば、ハロゲンおよび－ＯＳＯ$_2$（Ｃ$_t$Ｆ$_{2t+1}$）（式中、ｔは１～４の整数）等が挙げられる。ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素および臭素が好ましく、－ＯＳＯ$_2$（Ｃ$_t$Ｆ$_{2t+1}$）基としては、－ＯＴｆ基（トリフルオロメタンスルホン酸エステル）が好ましい。この脱離基は、上記（６０’）において使用することもできる。

（第１工程）および（第２工程）における塩基および／またはカルボニル化剤もしくはチオカルボニル化剤は、上記（６０’）において使用することもできる。

「カルボニル化剤」または「チオカルボニル化剤」とは、－Ｃ（＝Ｏ）－または－Ｃ（＝Ｓ）－を挿入する反応に用いる試薬を包含する。

（第３工程）

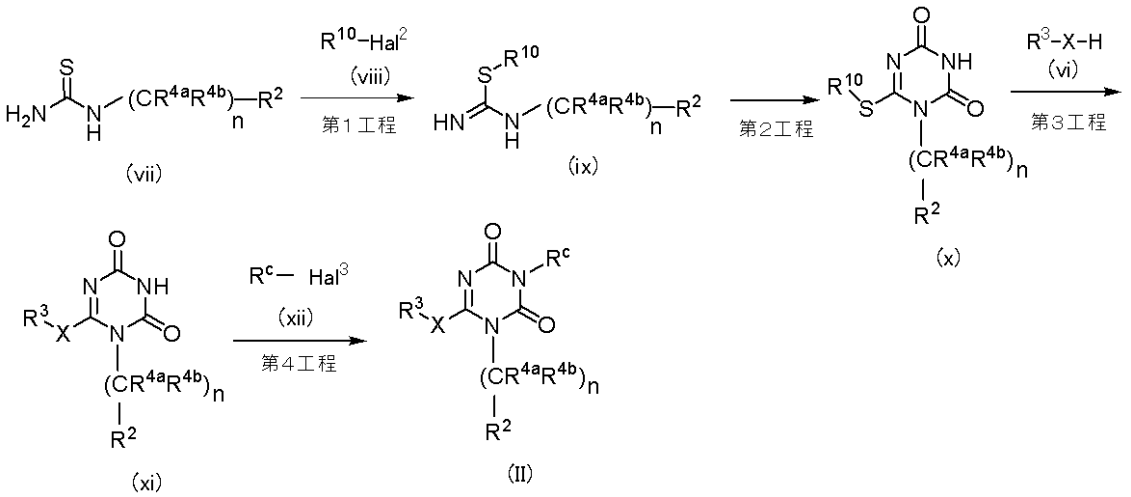
化合物（ｖ）をＮＭＰ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ等の溶媒中または無溶媒で、マイクロウェーブ照射下１５０℃～２５０℃、好ましくは２００℃～２３０℃で、またはｔ－ブタノール等の溶媒中、酢酸等の酸の存在下、６０℃～１５０℃、好ましくは８０℃～１２０℃で、化合物（ｖｉｉ）と反応させることにより、一般式（ＩＩ）で示される化合物を製造することができる。

光学活性なイソシアネート（ｉｉ）を用いることで、光学活性な化合物（ＩＩ）を合成することができる。

【０１８０】

［Ｂ法］

【化９０】



（第１工程）

（式中、Ｈａｌ^{2}およびＨａｌ^{3}はハロゲンであり、その他の記号は前記と同意義である。）

化合物（ｖｉｉ）をメタノール、エタノール等の溶媒中、－４０℃～３０℃、好ましくは氷冷下で、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル等のアルキル化剤（ｖｉｉｉ）と反応させることにより、化合物（ｉｘ）を製造することができる。

（第２工程）

化合物（ｉｘ）をジクロロメタン、クロロホルム、１、２－ジクロロエタン等の溶媒中

、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、－２０℃～３０℃、好ましくは氷冷下で、Ｎ－（クロロカルボニル）イソシアネート等のイソシアネートと反応させることにより、化合物（ｘ）製造することができる。

（第３工程）

化合物（ｘ）をｔ－ブタノール、イソプロパノール、エタノール、アセトニトリル等の溶媒中、酢酸、ギ酸、メタンスルホン酸等の酸の存在下、化合物（ｖｉ）と加熱還流下で反応させることにより化合物（ｘｉ）を製造することができる。

（第４工程）

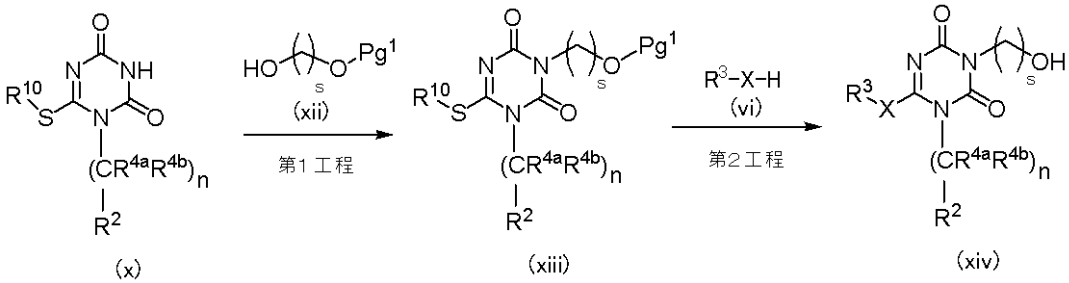
化合物（ｘｉ）とＤＭＦ、ＮＭＰ等の溶媒中、カリウムｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基存在下、４０℃～１００℃、好ましくは５０℃～７０℃で化合物（ｘｉｉ）と反応させることにより、一般式（ＩＩ）で示される化合物を製造することができる。

光学活性な化合物（ｘｉｉ）を用いることで、光学活性な化合物（ＩＩ）を合成することができる。

【０１８１】

［Ｃ法］

【化９１】



（式中、Ｐｇ^{1}は水酸基の適切な保護基であり、ｓは１～４の整数であり、他の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

Ｂ法で得られる化合物（ｘ）および２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）エタノール等の一方の水酸基が保護されたアルコール（ｘｉｉ）の、ＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒の混合液に、トリフェニルホスフィン等とジエチルアゾジカルボキシレート等を反応させることにより、化合物（ｘｉｉｉ）を製造することができる。

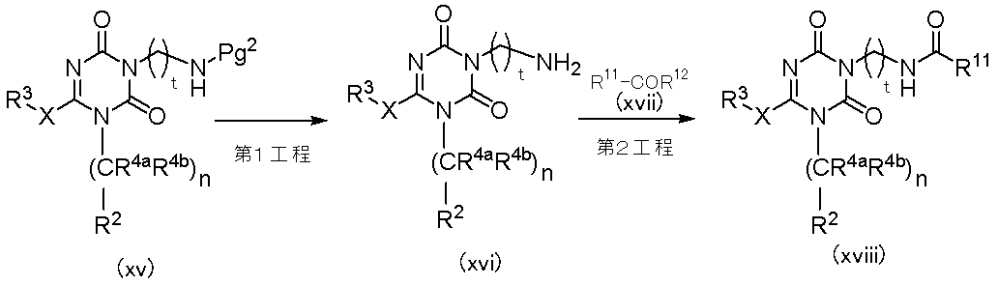
（第２工程）

化合物（ｘｉｉｉ）をギ酸、酢酸等の酸の存在下、加熱還流下で化合物（ｖｉ）と反応させることにより、化合物（ｘｉｖ）を製造することができる。

【０１８２】

［Ｄ法］

【化９２】



（式中、Ｐｇ^{2}はアミノ基の適切な保護基であり、Ｒ^{11}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リールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、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アシル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、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り、R^{12}は、ヒドロキシもしくはハロゲンであり、ｔは1～４の整数、他の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

Ａ法またはＢ法で得られる化合物（ｘｖ）に塩酸－ジオキサン溶液、塩酸－メタノール、塩酸－酢酸エチル溶液、トリフルオロ酢酸等の酸を反応させることにより、化合物（ｘｖｉ）を製造することができる。

（第２工程）

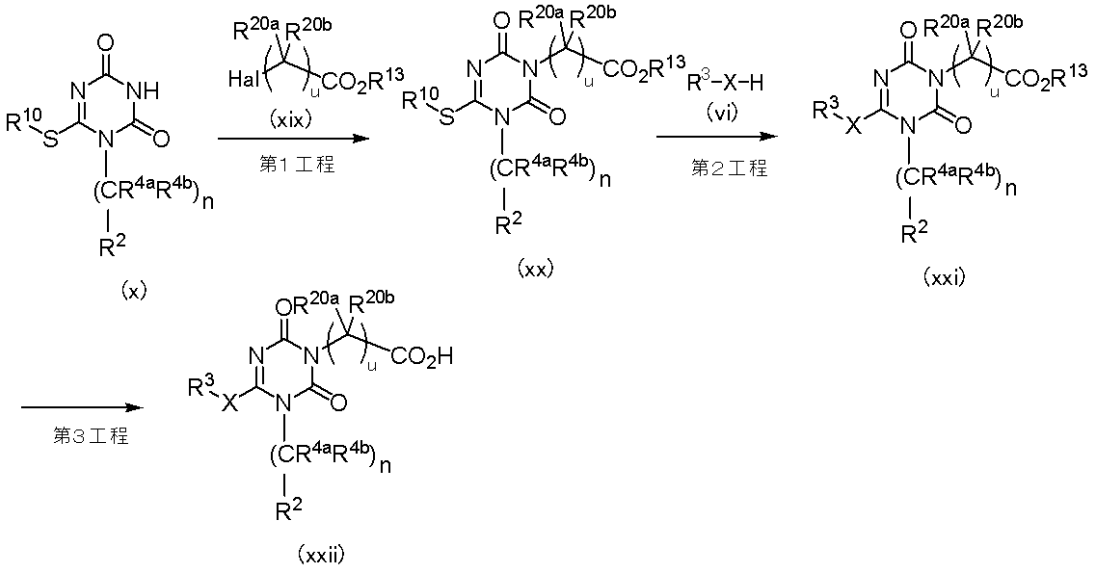
化合物（ｘｖｉ）をＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、酸ハロゲン化物（ｘｖｉｉ）（R^{12}はハロゲン）と反応させることにより、化合物（ｘｖｉｉｉ）を製造することができる。必要によってはジメチルアミノピリジン等を加えてもよい。

または、化合物（ｘｖｉ）およびカルボン酸（ｘｖｉｉ、R^{12}はヒドロキシ）を、ＴＨＦ、ＤＭＦ等の溶媒中、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド等の縮合剤、およびトリエチルアミン、ジイシプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応させることにより、化合物（ｘｖｉｉｉ）を製造することができる。

【０１８３】

［Ｅ法］

【化９３】



（式中、R^{13}は置換もしくは非置換のアルキル、R^{20a}およびR^{20b}は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホ、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、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アルキルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のイミノ、置換もしくは非置換のグアニジル、またはR^{20a}およびR^{20b}が一緒になってオキソ、またはチオキソ、ｕは１～４の整数、他の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

Ｂ法で得られる化合物（ｘ）をＤＭＦ、ＮＭＰ、ＴＨＦ等の溶媒中、ＤＢＵ、カリウム

ｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、０℃～８０℃、好ましくは３０℃～５０℃で化合物（ｘｉｘ）と反応させることにより、化合物（ｘｘ）を製造することができる。

（第２工程）

化合物（ｘｘ）をｔ－ブタノール、イソプロパノール、エタノール、アセトニトリル等の溶媒中、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸等の酸の存在下、化合物（ｖｉ）と加熱還流下で反応させることにより．化合物（ｘｘｉ）を製造することができる。

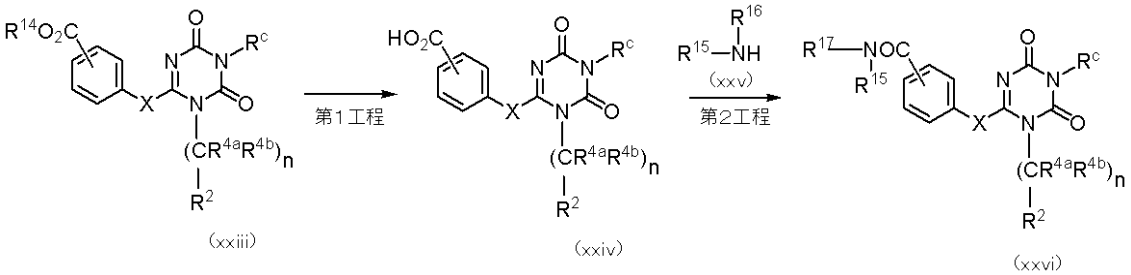
（第３工程）

化合物（ｘｘｉ）をメタノール、エタノール等の溶媒中、またはそれらとＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒の混合溶媒中、水酸化リチウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等と反応させることにより、化合物（ｘｘｉｉ）を製造することができる。

【０１８４】

［Ｆ法］

【化９４】



（式中、Ｒ１４は、置換もしくは非置換のアルキル、Ｒ１５およびＲ１６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アルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、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アシル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、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り、ｕは1～４の整数、他の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

Ａ法またはＢ法で得られる化合物（ｘｘｉｉｉ）を、メタノール、エタノール等の溶媒中、またはそれらとジオキサン、ＴＨＦ等の溶媒の混合溶媒中、水酸化リチウム水溶液、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液等と反応させることにより、化合物（ｘｘｉｖ）を製造することができる。

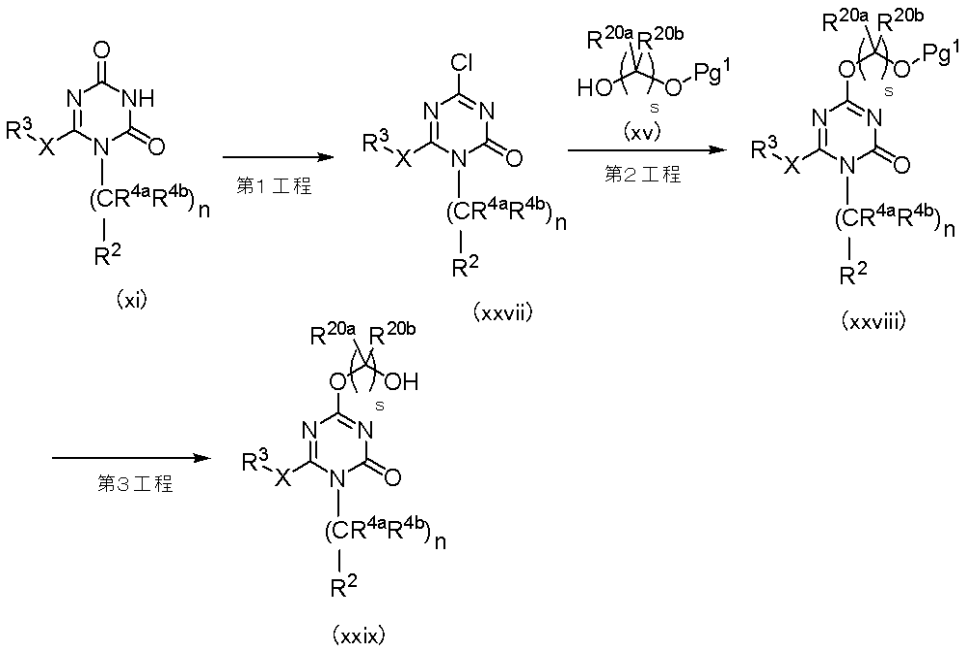
（第２工程）

化合物（ｘｘｉｖ）をＴＨＦ、ＤＭＦ、ＮＭＰ等の溶媒中、１－ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくはＨＯＡｔ、塩酸１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、ＨＡＴＵ、ＰｙＢＯＰ等の縮合剤、およびトリエチルアミン、ジイシプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、化合物（ｘｘｖ）と反応させることにより化合物（ｘｘｖｉ）を製造することができる。

【０１８５】

［Ｇ法］

【化９５】



(xi) (xxvii) (xxviii) (xxix)

（式中、Ｐｇ^{1}は水酸基の適切な保護基であり、他の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

Ｂ法で得られる化合物（ｘｉ）を無溶媒中、もしくはトルエン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のハロゲン化剤と０℃～１００℃、好ましくは４０℃～６０℃で反応させることにより、化合物（ｘｘｖｉｉ）を製造することができる。

（第２工程）

２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イルオキシ）エタノール等の一方の水酸基が保護されたアルコール（ｘｖ）、およびＴＨＦ、ジオキサン、ＤＭＦ等の溶媒の混合液に、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム等の塩基を加えた後、化合物（ｘｖ）と反応させることにより化合物（ｘｘｖｉｉｉ）を製造することができる。

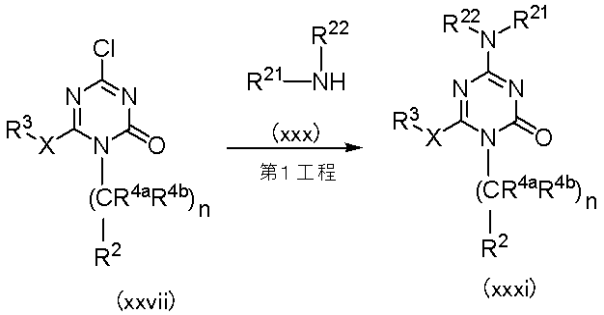
（第３工程）

化合物（ｘｘｖｉｉｉ）をメタノール等の溶媒中、塩酸、ｐ－トルエンスルホン酸もしくはその水和物、ピリジンｐ－トルエンスルホン酸塩等の酸と反応させることにより、化合物（ｘｘｉｘ）を製造することができる。

【０１８６】

［Ｈ法］

【化９６】



(xxvii) (xxxi)

（式中、Ｒ^{21}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リールアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、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アシル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、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り、R^{22}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シルであり、他の記号は前記と同意義である。）

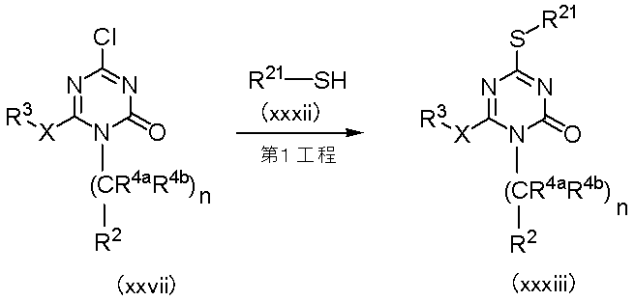
（第１工程）

Ｇ法で得られる化合物（ｘｘｖｉｉ）をＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒中、化合物（ｘｘｘ）と反応させることにより、化合物（ｘｘｘｉ）を製造することができる

【０１８７】

［Ｉ法］

【化９７】



（式中の記号は前記と同意義である。）

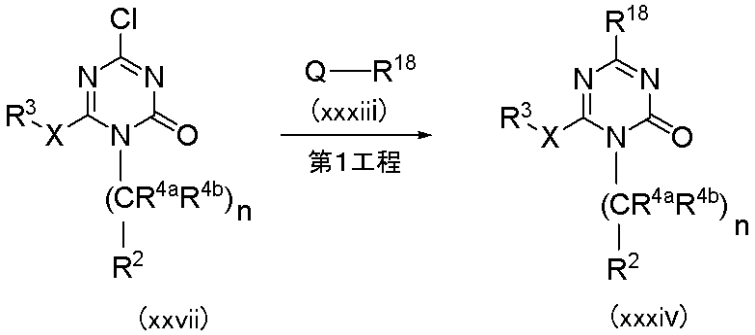
（第１工程）

Ｇ法で得られる化合物（ｘｘｖｉｉ）をＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒中、水素化ナトリウム等の塩基を加えた後、化合物（ｘｘｘｉｉ）と反応させることにより、化合物（ｘｘｘｉｉｉ）を製造することができる。

【０１８８】

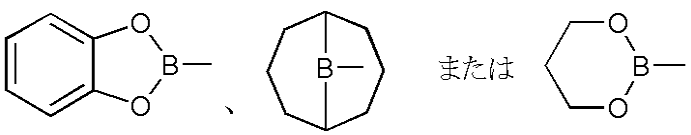
［Ｊ法］

【化９８】



（式中、R^{18}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、Ｑはジヒドロキシボラン、ジアルコキシボラン、ジアルキルボラン、

【化９９】



であり、その他の記号は前記と同義である。）

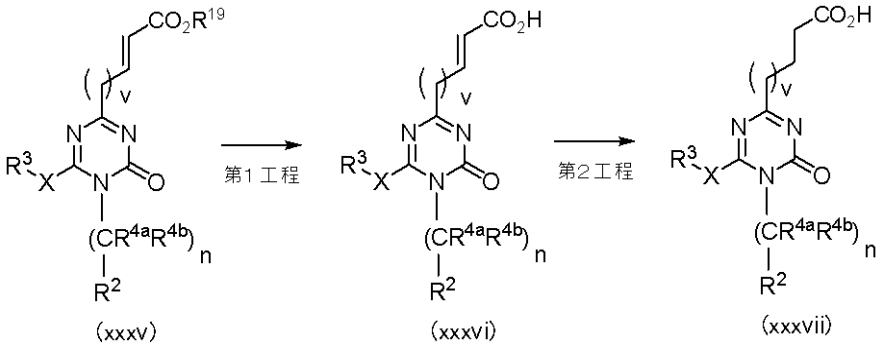
Ｇ法で得られる化合物（ｘｘｖｉｉ）をＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒中、パラジム触媒および炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム水溶液等の存在下、化合物（ｘｘｘｉｉｉ）と５０℃～加熱還流下、好ましくは加熱還流下で、またはマイクロウェーブ照射

下１２０℃～２００℃、好ましくは１３０℃～１５０℃で反応させることにより、化合物（ｘｘｘｉｖ）を製造することができる。

【０１８９】

[Ｋ法]

【化１００】



（式中、Ｒ１９は置換もしくは非置換のアルキル、ｖは０～４の整数、その他の記号は前記と同義である。）

化合物（ｘｘｘｖ）を、ジオキサン、ＴＨＦ、ＤＭＥなどのエーテル系溶媒、エタノール、メタノールなどのアルコール系溶媒、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＤＭＳＯ、およびＮＭＰなどの溶媒と水を混合して用い、塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどを用いて加水分解することにより、化合物（ｘｘｘｖｉ）ことができる。反応温度は室温が望ましいが、反応の進行が遅い場合はさらに昇温させても良い。

【０１９０】

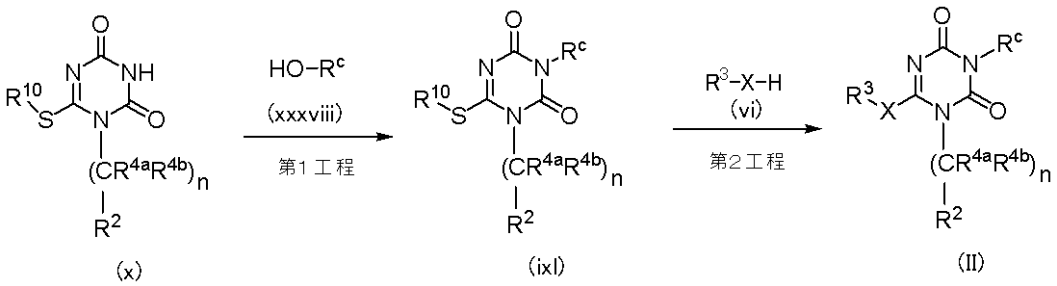
（第２工程）

化合物（ｘｘｘｖｉ）をメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒に溶解し、水素化反応装置（例えば、H-Cube (10%Pt-C, H2 = 1atm)）またはパラジウム－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）等の金属触媒を用いて接触還元を行うことにより、化合物（ｘｘｘｖｉｉ）を得ることができる。

【０１９１】

［Ｌ法］

【化１０１】



（式中の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

Ｂ法で得られる化合物（ｘ）とアルコール（ｘｘｘｖｉｉｉ）とＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒の混合液に、トリフェニルホスフィン等とジエチルアゾジカルボキシレート等を反応させることにより、化合物（ｉｘｌ）を製造することができる。

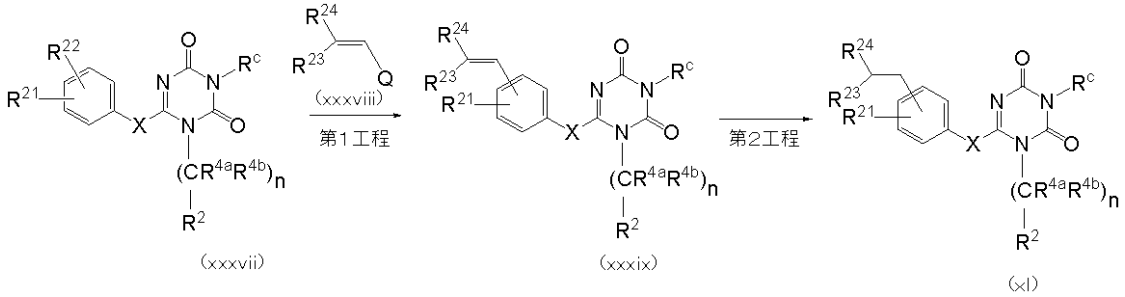
（第２工程）

化合物（ｉｘｌ）をギ酸、酢酸等の酸の存在下、加熱還流下で化合物（ｖｉ）と反応させることにより、化合物（ＩＩ）を製造することができる。

光学活性なアルコール（ｘｘｘｖｉｉｉ）を用いることで、光学活性な化合物（ＩＩ）を合成することができる。

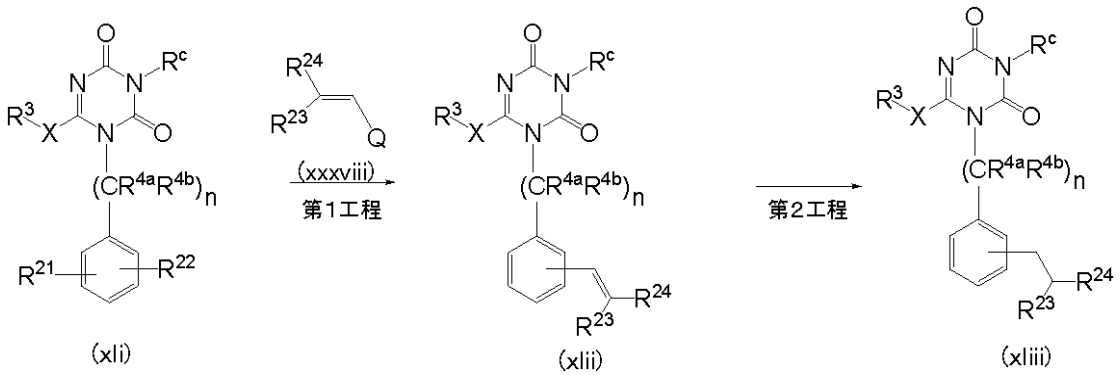
中間体として用いたアルコール（ｘｘｘｖｉｉｉ）は，市販品、または下記の挙げた文献記載の方法に準じて製造することができる．
Tetrahedron (1993), 49(11), 2325-44.
Chemical Communications (2008), (47), 6408-6410.
Tetrahedron (1990), 46(24), 8207-28.
Synlett (1994), (3), 199-200.
Bulletin of the Chemical Society of Japan (1994), 67(8), 2244-7
Canadian Journal of Chemistry (1996), 74, 1731-1737
Chemistry--A European Journal (2010), 16(2), 577-587
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2009), 19(21), 6196-6199.
Chemische Berichte (1985), 118(10), 3966-79.
Tetrahedron: Asymmetry (1992), 3(4), 515-16.
Organic Letters (1999), 1(6), 957-959.
Chimia (1986), 40(5), 172-3.

［Ｍ法］
【化１０２】



（式中、Ｒ２１は水素，置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシ等、Ｒ２２はブロモ、またはヨウ素，Ｒ２３およびＲ２４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アルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族複素環式基、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り、その他の記号は前記と同義である。）
（第１工程）
Ａ～ＦまたはＬ法で得られる化合物（ｘｘｘｖｉｉ）をＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒中、パラジム触媒および炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム水溶液等の存在下、化合物（ｘｘｘｖｉｉｉ）と５０℃～加熱還流下、好ましくは加熱還流下で、またはマイクロウェーブ照射下１２０℃～２００℃、好ましくは１３０℃～１５０℃で反応させることにより、化合物（ｘｘｘｉｘ）を製造することができる。
【０１９２】
（第２工程）
化合物（ｘｘｘｉｘ）をメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒に溶解し、水素化反応装置（例えば、H-Cube (10%Pt-C, H2 = 1atm)）またはパラジウム－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）等の金属触媒を用いて接触還元を行うことにより、化合物（ｘｌ）を得ることができる。
【０１９３】
［Ｎ法］

【化１０３】



(xli) (xlii) (xliii)

（式中の記号は、前記と同義である。）

（第１工程）

Ａ～ＦまたはＬ法で得られる化合物（ｘｌｉ）をＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒中、パラジム触媒および炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム水溶液等の存在下、化合物（ｘｘｘｖｉｉｉ）と５０℃～加熱還流下、好ましくは加熱還流下で、またはマイクロウェーブ照射下１２０℃～２００℃、好ましくは１３０℃～１５０℃で反応させることにより、化合物（ｘｌｉｉ）を製造することができる。

【０１９４】

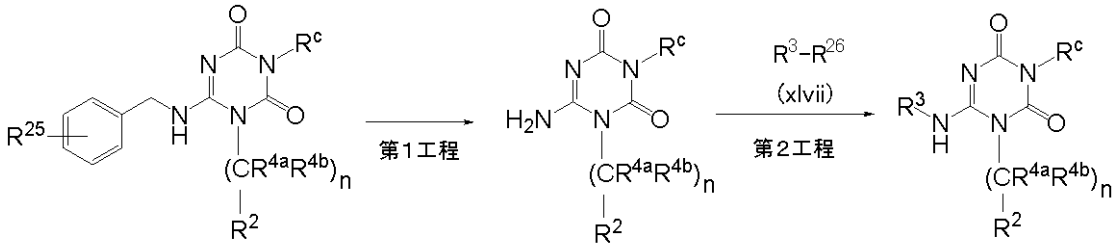
（第２工程）

化合物（ｘｌｉｉ）をメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒に溶解し、水素化反応装置（例えば、H-Cube (10%Pt-C, H2 = 1atm)）またはパラジウム－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）等の金属触媒を用いて接触還元を行うことにより、化合物（ｘｌｉｉｉ）を得ることができる。

【０１９５】

[O法]

【化１０４】



(xliv) (xlvi) (xlviii)

（式中、Ｒ^{25}は置換もしくは非置換のアルキル、または置換もしくは非置換のアルコキシ，Ｒ^{26}はブロモまたはヨウ素，その他の記号は前記と同義である。）

（第１工程）

化合物（ｘｌｉｖ）をルイス酸やトリフルオロ酢酸などの存在下で無溶媒または適当な溶媒中、０℃～加熱還流下で行うことにより、化合物（ｘｌｖｉ）を得ることができる。

【０１９６】

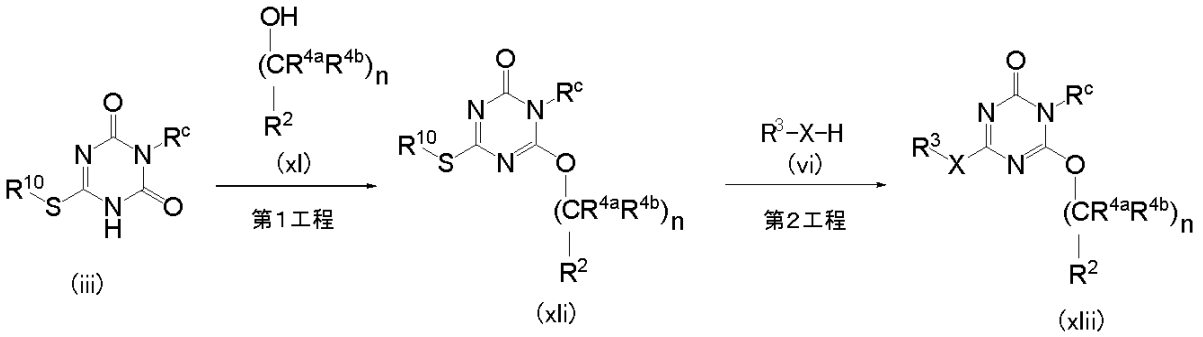
（第２工程）

化合物（ｘｌｖｉ）をＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒中、パラジム触媒および炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム水溶液等の存在下、化合物（ｘｌｖｉｉ）と５０℃～加熱還流下、好ましくは加熱還流下で、またはマイクロウェーブ照射下１２０℃～２００℃、好ましくは１３０℃～１５０℃で反応させることにより、化合物（ｘｌｖｉｉｉ）を製造することができる。

【０１９７】

［Ｐ法］

【化１０５】



（式中の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

Ａ法で得られる化合物（ｉｉｉ）とアルコール（ｘｌ）とＴＨＦ、ジオキサン等の溶媒の混合液に、トリフェニルホスフィン等とジエチルアゾジカルボキシレート等を反応させることにより、化合物（ｘｌｉ）を製造することができる。

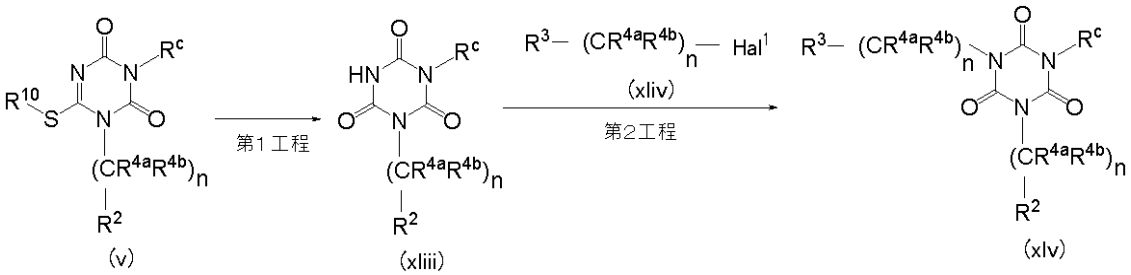
（第２工程）

化合物（ｘｌｉ）をギ酸、酢酸等の酸の存在下、加熱還流下で化合物（ｖｉ）と反応させることにより、化合物（ｘｌｉｉ）を製造することができる。

【０１９８】

［Ｑ法］

【化１０６】



（式中の記号は前記と同意義である。）

（第１工程）

Ａ法で得られる化合物（ｖ）を、水，酢酸，メタノール等の溶媒中、過酸化水素水，ＭＣＰＢＡ等の酸化剤の存在下、－２０℃～１００℃、好ましくは室温で、反応させることにより化合物（ｘｌｉｉｉ）を製造することができる。

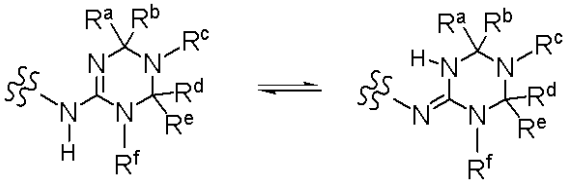
（第２工程）

化合物（ｘｌｉｉｉ）をアセトニトリル、アセトン、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、５０℃～加熱還流下、好ましくは加熱還流下で、化合物（ｘｌｉｖ）と反応させることで、化合物（ｘｌｖ）を製造することができる。

【０１９９】

本発明化合物（Ｉ）は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。例えば、下記の通り、互変異性体を含有する。式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で表される化合物についても、同様の互変異性体を含有する。

【化１０７】



【０２００】

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

【０２０１】

本発明の式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等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}Cl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、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、式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等の化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含してもよい。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6 (1987年)を参照にできる。^{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。

【０２０２】

上記一般式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物または溶媒和物に変換されることもある。適当な溶媒和物としては、アセトン、２－ブタノール、２－プロパノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等との溶媒和物があげられる。例えば、非毒性かつ水溶性である、水和物または溶媒和物（例えば、エタノール等）が挙げられる。

式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式（Ｉ）で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、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、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させ

ることができる。

本発明の式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があり、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

本発明の式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があり、本発明はそのような各種のプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばＤｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ, Ｅｌｓｅｖｉｅｒ, Ａｍｓｔｅｒｄａｍ １９８５に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、CH_3COO-、C_2H_5COO-、ｔｅｒｔ－ＢｕＣＯＯ－、$C_{15}H_{31}COO-$、ＰｈＣＯＯ－、（ｍ－ＮａＯＯＣＰｈ）ＣＯＯ－、$NaOOCCH_2CH_2COO-$、$CH_3CH(NH_2)COO-$、$CH_2N(CH_3)_2COO-$、CH_3SO_3-、$CH_3CH_2SO_3-$、CF_3SO_3-、CH_2FSO_3-、$CF_3CH_2SO_3-$、$p-CH_3O-PhSO_3-$、$PhSO_3-$、$p-CH_3PhSO_3-$が挙げられる。

【０２０３】

上記一般式（Ｉ）、式（ＶＩＩＩ）、式（ＩＸ）、式（ＶＩＩ）等で表される化合物は、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体に対する拮抗作用を有し、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$が関与する疾患の治療剤として有用である。$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体は疼痛および泌尿器系疾患に関与すると考えられており（Nature 407, 26, 1011-1015 (2000), Nature, Vol.407, No.26, 1015-1017 (2000)、非特許文献１、非特許文献２等）、例えば、関節リウマチに伴う痛み、変形性関節症に伴う痛み、頭痛、偏頭痛、口腔顔面痛、歯痛、舌痛症、顎関節症に伴う痛み、三叉神経痛、肩痛、椎間板ヘルニアに伴う痛み、変形性頚椎症に伴う痛み、脊柱管狭窄症に伴う痛み、胸郭出口症候群に伴う痛み、腕神経叢引き抜き症候群に伴う痛み、肩手症候群、むち打ち症に伴う痛み、胸痛、腹痛、疝痛、胆石症に伴う痛み、膵炎に伴う痛み、尿路結石症、過敏性腸症候群に伴う痛み、腰背部痛、坐骨神経痛、骨折に伴う痛み、骨粗鬆症に伴う痛み、関節痛、痛風に伴う痛み、馬尾症候群に伴う痛み、強直性脊椎炎症に伴う痛み、筋肉痛、有痛性痙攣、筋筋膜痛症候群、線維筋痛症候群、複合性局所疼痛症候群、閉塞性動脈硬化症に伴う痛み、バージャー病に伴う痛み、レイノー現象に伴う痛み、帯状疱疹に伴う痛み、カウザルギー、絞扼性神経障害に伴う痛み、手根管症候群に伴う痛み、糖尿病に伴う痛み、ギランバレー症候

群に伴う痛み、ハンセン病に伴う痛み、薬物療法に伴う痛み、放射線療法に伴う痛み、脊髄損傷に伴う痛み、脊髄空洞症に伴う痛み、脳卒中に伴う痛み、視床痛、求心路遮断痛、交感神経依存性疼痛、ABC症候群、多発性硬化症、皮膚疾患に伴う痛み、癌性疼痛、術後痛、外傷に伴う痛み、壊疽に伴う痛み、身体表現性障害に伴う痛み、身体化障害に伴う痛み、鬱病に伴う痛み、パーキンソン病に伴う痛み、膝関節痛、関節炎に伴う痛み、生理痛、中間痛、陣痛等の神経障害性疼痛、炎症性疼痛、侵害受容性疼痛、心因性疼痛、及び過活動膀胱、膀胱炎等の膀胱の痛み、尿失禁、頻尿、尿意逼迫(urinary urgency)、膀胱萎縮、前立腺肥大、前立腺炎、前立腺痛、利尿筋反射亢進(detrusor hyperreflesxia)、排尿障害、神経性頻尿、慢性前立腺炎、慢性膀胱炎等の治療、症状の緩和または予防に有効である。

【０２０４】

「排尿障害改善作用を有する医薬組成物」とは、「過活動膀胱を治療するための医薬組成物」、「間質性膀胱炎を治療するための医薬組成物」等を包含する。

【０２０５】

本発明の化合物または本発明の医薬組成物は、ＡＴＰ受容体、特に$P2X_3$受容体に対して親和性が高く、サブタイプ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。また本発明に包含される化合物または本発明に包含される医薬組成物は、ＲＳＡ存在下での$P2X_3$受容体阻害活性が高い、代謝安定性が高い、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、肝酵素阻害活性が低い、蛋白非結合率が高い、および／または安全性が高い等の利点も有する。

【０２０６】

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。

【０２０７】

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。

【０２０８】

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。

【０２０９】

上記製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、剤型、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。

【０２１０】

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。

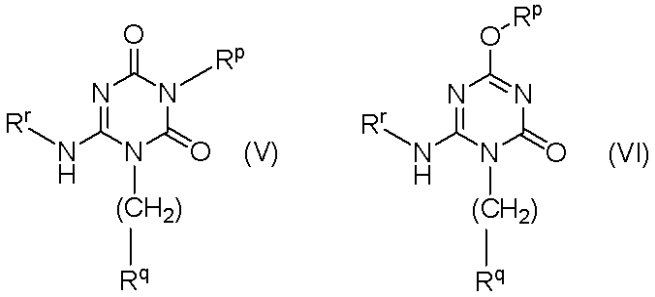
【０２１１】

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。

【０２１２】

本発明化合物の態様としては、以下の一般式（Ｖ）および一般（ＶＩ）において、以下の基を有するものが挙げられる。

【化１０８】



【表１】

	Rp
Rp1	HO(CH2)2
Rp2	HO(CH2)3
Rp3	(HOCH2)2CHCH2
Rp4	(HOCH2)2C(Me)CH2
Rp5	HOCH2CH(OH)CH2
Rp6	HOCO(CH2)2
Rp7	HOCOC(Me)2CH2
Rp8	HOCOC(-CH2CH2-)CH2
Rp9	HOCOCH(Me)CH2
Rp10	HOCOCH(Me)CH(Me)
Rp11	HOCOC(CH2)3

【表２】

	Rq
Rq1	4-Me-Ph
Rq2	4-Et-Ph
Rq3	4-Cl-Ph
Rq4	4-Br-Ph
Rq5	cyclohexyl

【表３】

	Rr		Rr
Rr1	2-Me-benzothiazol-6-yl	Rr20	2-Piperidino-5-pyridyl
Rr2	2-Me-benzothiazol-5-yl	Rr21	5-c-PrCH2O-2-pyridyl
Rr3	2-Me-benzimidazol-6-yl	Rr22	5-c-BuO-2-pyridyl
Rr4	2-Me-benthoiphen-5-yl	Rr23	5-PhO-2-pyridyl
Rr5	3-Me-benzisoxazol-6-yl	Rr24	5-Piperidino-2-pyridyl
Rr6	3-Me-2H-1,4-benzoxazin-7-yl	Rr25	2-c-BuO-3-Cl-5-pyridyl
Rr7	7-Me-1,8-naphthyridin-3-yl	Rr26	2-c-BuO-3-Me-5-pyridyl
Rr8	7-Me-quinolin-3-yl	Rr27	2-c-PentylO-3-Cl-5-pyridyl
Rr9	2-Me-quinazolin-6-yl	Rr28	2-c-PentylO-3-Me-5-pyridyl
Rr10	4-c-PrO-Ph	Rr29	2-PhO-3-Cl-5-pyridyl
Rr11	3-Me-4-c-PrO-Ph	Rr30	3-Me-4-i-PrCONH-Ph
Rr12	3-Cl-4-c-PrO-Ph	Rr31	3-Cl-4-i-PrCONH-Ph
Rr13	4-c-PrCH2-Ph	Rr32	3-Me-4-i-PrNHCO-Ph
Rr14	3-Me-4-c-PrCH2-Ph	Rr33	3-Cl-4-i-PrNHCO-Ph
Rr15	3-Cl-4-c-PrCH2-Ph	Rr34	3-Me-4-i-PrSO2NH-Ph
Rr16	4-c-BuCH2-Ph	Rr35	3-Cl-4-i-PrSO2NH-Ph
Rr17	3-MeO-4-c-BuCH2-Ph	Rr36	3-Me-4-i-PrNHSO2-Ph
Rr18	2-c-PrCH2O-5-pyridyl	Rr37	3-Cl-4-i-PrNHSO2-Ph
Rr19	2-PhO-5-pyridyl		

（上記表中、Ｍｅはメチル、Ｅｔはエチル、ｉ-Ｐｒはイソプロピル、ｃ-Ｐｒはシクロプロピル、ｃ-Ｂｕはシクロブチル、およびＰｈはフェニルを示す）

【０２１３】

Rp、Rq、Rrの組み合わせが、以下の（Rp、Rq、Rr）である化合物。

(Rp,Rq,Rr)= (Rp1,Rq1,Rr1),(Rp1,Rq1,Rr2),(Rp1,Rq1,Rr3),(Rp1,Rq1,Rr4),(Rp1,Rq1,Rr5),(Rp1,Rq1,Rr6),(Rp1,Rq1,Rr7),(Rp1,Rq1,Rr8),(Rp1,Rq1,Rr9),(Rp1,Rq1,Rr10),(Rp1,Rq1,Rr11),(Rp1,Rq1,Rr12),(Rp1,Rq1,Rr13),(Rp1,Rq1,Rr14),(Rp1,Rq1,Rr15),(Rp1,Rq1,Rr16),(Rp1,Rq1,Rr17),(Rp1,Rq1,Rr18),(Rp1,Rq1,Rr19),(Rp1,Rq1,Rr20),(Rp1,Rq1,Rr21),(Rp1,Rq1,Rr22),(Rp1,Rq1,Rr23),(Rp1,Rq1,Rr24),(Rp1,Rq1,Rr25),(Rp1,Rq1,Rr26),(Rp1,Rq1,Rr27),(Rp1,Rq1,Rr28),(Rp1,Rq1,Rr29),(Rp1,Rq1,Rr30),(Rp1,Rq1,Rr31),(Rp1,Rq1,Rr32),(Rp1,Rq1,Rr33),(Rp1,Rq1,Rr34),(Rp1,Rq1,Rr35),(Rp1,Rq1,Rr36),(Rp1,Rq1,Rr37),(Rp1,Rq2,Rr1),(Rp1,Rq2,Rr2),(Rp1,Rq2,Rr3),(Rp1,Rq2,Rr4),(Rp1,Rq2,Rr5),(Rp1,Rq2,Rr6),(Rp1,Rq2,Rr7),(Rp1,Rq2,Rr8),(Rp1,Rq2,Rr9),(Rp1,Rq2,Rr10),(Rp1,Rq2,Rr11),(Rp1,R

q2,Rr12),(Rp1,Rq2,Rr13),(Rp1,Rq2,Rr14),(Rp1,Rq2,Rr15),(Rp1,Rq2,Rr16),(Rp1,Rq2,Rr17),(Rp1,Rq2,Rr18),(Rp1,Rq2,Rr19),(Rp1,Rq2,Rr20),(Rp1,Rq2,Rr21),(Rp1,Rq2,Rr22),(Rp1,Rq2,Rr23),(Rp1,Rq2,Rr24),(Rp1,Rq2,Rr25),(Rp1,Rq2,Rr26),(Rp1,Rq2,Rr27),(Rp1,Rq2,Rr28),(Rp1,Rq2,Rr29),(Rp1,Rq2,Rr30),(Rp1,Rq2,Rr31),(Rp1,Rq2,Rr32),(Rp1,Rq2,Rr33),(Rp1,Rq2,Rr34),(Rp1,Rq2,Rr35),(Rp1,Rq2,Rr36),(Rp1,Rq2,Rr37),(Rp1,Rq3,Rr1),(Rp1,Rq3,Rr2),(Rp1,Rq3,Rr3),(Rp1,Rq3,Rr4),(Rp1,Rq3,Rr5),(Rp1,Rq3,Rr6),(Rp1,Rq3,Rr7),(Rp1,Rq3,Rr8),(Rp1,Rq3,Rr9),(Rp1,Rq3,Rr10),(Rp1,Rq3,Rr11),(Rp1,Rq3,Rr12),(Rp1,Rq3,Rr13),(Rp1,Rq3,Rr14),(Rp1,Rq3,Rr15),(Rp1,Rq3,Rr16),(Rp1,Rq3,Rr17),(Rp1,Rq3,Rr18),(Rp1,Rq3,Rr19),(Rp1,Rq3,Rr20),(Rp1,Rq3,Rr21),(Rp1,Rq3,Rr22),(Rp1,Rq3,Rr23),(Rp1,Rq3,Rr24),(Rp1,Rq3,Rr25),(Rp1,Rq3,Rr26),(Rp1,Rq3,Rr27),(Rp1,Rq3,Rr28),(Rp1,Rq3,Rr29),(Rp1,Rq3,Rr30),(Rp1,Rq3,Rr31),(Rp1,Rq3,Rr32),(Rp1,Rq3,Rr33),(Rp1,Rq3,Rr34),(Rp1,Rq3,Rr35),(Rp1,Rq3,Rr36),(Rp1,Rq3,Rr37),(Rp1,Rq4,Rr1),(Rp1,Rq4,Rr2),(Rp1,Rq4,Rr3),(Rp1,Rq4,Rr4),(Rp1,Rq4,Rr5),(Rp1,Rq4,Rr6),(Rp1,Rq4,Rr7),(Rp1,Rq4,Rr8),(Rp1,Rq4,Rr9),(Rp1,Rq4,Rr10),(Rp1,Rq4,Rr11),(Rp1,Rq4,Rr12),(Rp1,Rq4,Rr13),(Rp1,Rq4,Rr14),(Rp1,Rq4,Rr15),(Rp1,Rq4,Rr16),(Rp1,Rq4,Rr17),(Rp1,Rq4,Rr18),(Rp1,Rq4,Rr19),(Rp1,Rq4,Rr20),(Rp1,Rq4,Rr21),(Rp1,Rq4,Rr22),(Rp1,Rq4,Rr23),(Rp1,Rq4,Rr24),(Rp1,Rq4,Rr25),(Rp1,Rq4,Rr26),(Rp1,Rq4,Rr27),(Rp1,Rq4,Rr28),(Rp1,Rq4,Rr29),(Rp1,Rq4,Rr30),(Rp1,Rq4,Rr31),(Rp1,Rq4,Rr32),(Rp1,Rq4,Rr33),(Rp1,Rq4,Rr34),(Rp1,Rq4,Rr35),(Rp1,Rq4,Rr36),(Rp1,Rq4,Rr37),(Rp1,Rq5,Rr1),(Rp1,Rq5,Rr2),(Rp1,Rq5,Rr3),(Rp1,Rq5,Rr4),(Rp1,Rq5,Rr5),(Rp1,Rq5,Rr6),(Rp1,Rq5,Rr7),(Rp1,Rq5,Rr8),(Rp1,Rq5,Rr9),(Rp1,Rq5,Rr10),(Rp1,Rq5,Rr11),(Rp1,Rq5,Rr12),(Rp1,Rq5,Rr13),(Rp1,Rq5,Rr14),(Rp1,Rq5,Rr15),(Rp1,Rq5,Rr16),(Rp1,Rq5,Rr17),(Rp1,Rq5,Rr18),(Rp1,Rq5,Rr19),(Rp1,Rq5,Rr20),(Rp1,Rq5,Rr21),(Rp1,Rq5,Rr22),(Rp1,Rq5,Rr23),(Rp1,Rq5,Rr24),(Rp1,Rq5,Rr25),(Rp1,Rq5,Rr26),(Rp1,Rq5,Rr27),(Rp1,Rq5,Rr28),(Rp1,Rq5,Rr29),(Rp1,Rq5,Rr30),(Rp1,Rq5,Rr31),(Rp1,Rq5,Rr32),(Rp1,Rq5,Rr33),(Rp1,Rq5,Rr34),(Rp1,Rq5,Rr35),(Rp1,Rq5,Rr36),(Rp1,Rq5,Rr37),(Rp2,Rq1,Rr1),(Rp2,Rq1,Rr2),(Rp2,Rq1,Rr3),(Rp2,Rq1,Rr4),(Rp2,Rq1,Rr5),(Rp2,Rq1,Rr6),(Rp2,Rq1,Rr7),(Rp2,Rq1,Rr8),(Rp2,Rq1,Rr9),(Rp2,Rq1,Rr10),(Rp2,Rq1,Rr11),(Rp2,Rq1,Rr12),(Rp2,Rq1,Rr13),(Rp2,Rq1,Rr14),(Rp2,Rq1,Rr15),(Rp2,Rq1,Rr16),(Rp2,Rq1,Rr17),(Rp2,Rq1,Rr18),(Rp2,Rq1,Rr19),(Rp2,Rq1,Rr20),(Rp2,Rq1,Rr21),(Rp2,Rq1,Rr22),(Rp2,Rq1,Rr23),(Rp2,Rq1,Rr24),(Rp2,Rq1,Rr25),(Rp2,Rq1,Rr26),(Rp2,Rq1,Rr27),(Rp2,Rq1,Rr28),(Rp2,Rq1,Rr29),(Rp2,Rq1,Rr30),(Rp2,Rq1,Rr31),(Rp2,Rq1,Rr32),(Rp2,Rq1,Rr33),(Rp2,Rq1,Rr34),(Rp2,Rq1,Rr35),(Rp2,Rq1,Rr36),(Rp2,Rq1,Rr37),(Rp2,Rq2,Rr1),(Rp2,Rq2,Rr2),(Rp2,Rq2,Rr3),(Rp2,Rq2,Rr4),(Rp2,Rq2,Rr5),(Rp2,Rq2,Rr6),(Rp2,Rq2,Rr7),(Rp2,Rq2,Rr8),(Rp2,Rq2,Rr9),(Rp2,Rq2,Rr10),(Rp2,Rq2,Rr11),(Rp2,Rq2,Rr12),(Rp2,Rq2,Rr13),(Rp2,Rq2,Rr14),(Rp2,Rq2,Rr15),(Rp2,Rq2,Rr16),(Rp2,Rq2,Rr17),(Rp2,Rq2,Rr18),(Rp2,Rq2,Rr19),(Rp2,Rq2,Rr20),(Rp2,Rq2,Rr21),(Rp2,Rq2,Rr22),(Rp2,Rq2,Rr23),(Rp2,Rq2,Rr24),(Rp2,Rq2,Rr25),(Rp2,Rq2,Rr26),(Rp2,Rq2,Rr27),(Rp2,Rq2,Rr28),(Rp2,Rq2,Rr29),(Rp2,Rq2,Rr30),(Rp2,Rq2,Rr31),(Rp2,Rq2,Rr32),(Rp2,Rq2,Rr33),(Rp2,Rq2,Rr34),(Rp2,Rq2,Rr35),(Rp2,Rq2,Rr36),(Rp2,Rq2,Rr37),(Rp2,Rq3,Rr1),(Rp2,Rq3,Rr2),(Rp2,Rq3,Rr3),(Rp2,Rq3,Rr4),(Rp2,Rq3,Rr5),(Rp2,Rq3,Rr6),(Rp2,Rq3,Rr7),(Rp2,Rq3,Rr8),(Rp2,Rq3,Rr9),(Rp2,Rq3,Rr10),(Rp2,Rq3,Rr11),(Rp2,Rq3,Rr12),(Rp2,Rq3,Rr13),(Rp2,Rq3,Rr14),(Rp2,Rq3,Rr15),(Rp2,Rq3,Rr16),(Rp2,Rq3,Rr17),(Rp2,Rq3,Rr18),(Rp2,Rq3,Rr19),(Rp2,Rq3,Rr20),(Rp2,Rq3,Rr21),(Rp2,Rq3,Rr22),(Rp2,Rq3,Rr23),(Rp2,Rq3,Rr24),(Rp2,Rq3,Rr25),(Rp2,Rq3,Rr26),(Rp2,Rq3,Rr27),(Rp2,Rq3,Rr28),(Rp2,Rq3,Rr29),(Rp2,Rq3,Rr30),(Rp2,Rq3,Rr31),(Rp2,Rq3,Rr32),(Rp2,Rq3,Rr33),(Rp2,Rq3,Rr34),(Rp2,Rq3,Rr35),(Rp2,Rq3,Rr36),(Rp2,Rq3,Rr37),(Rp2,Rq4,Rr1),(Rp2,Rq4,Rr2),(Rp2,Rq4,Rr3),(Rp2,Rq4,Rr4),(Rp2,Rq4,Rr5),(Rp2,Rq4,Rr6),(Rp2,Rq4,Rr7),(Rp2,Rq4,Rr8),(Rp2,Rq4,Rr9),(Rp2,Rq4,Rr10),(Rp2,Rq4,Rr11),(Rp2,Rq4,Rr12),(Rp2,Rq4,Rr13),(Rp2,Rq4,Rr14),(Rp2,Rq4,Rr15),(Rp2,Rq4,Rr16),(Rp2,Rq4,Rr17),(Rp2,Rq4,Rr18),(Rp2,Rq4,Rr19),(Rp2,Rq4,Rr20),(Rp2,Rq4,Rr21),(Rp2,Rq4,Rr22),(Rp2,Rq4,Rr23),(Rp2

,Rq4,Rr24),(Rp2,Rq4,Rr25),(Rp2,Rq4,Rr26),(Rp2,Rq4,Rr27),(Rp2,Rq4,Rr28),(Rp2,Rq4,
Rr29),(Rp2,Rq4,Rr30),(Rp2,Rq4,Rr31),(Rp2,Rq4,Rr32),(Rp2,Rq4,Rr33),(Rp2,Rq4,Rr34)
,(Rp2,Rq4,Rr35),(Rp2,Rq4,Rr36),(Rp2,Rq4,Rr37),(Rp2,Rq5,Rr1),(Rp2,Rq5,Rr2),(Rp2,R
q5,Rr3),(Rp2,Rq5,Rr4),(Rp2,Rq5,Rr5),(Rp2,Rq5,Rr6),(Rp2,Rq5,Rr7),(Rp2,Rq5,Rr8),(R
p2,Rq5,Rr9),(Rp2,Rq5,Rr10),(Rp2,Rq5,Rr11),(Rp2,Rq5,Rr12),(Rp2,Rq5,Rr13),(Rp2,Rq5
,Rr14),(Rp2,Rq5,Rr15),(Rp2,Rq5,Rr16),(Rp2,Rq5,Rr17),(Rp2,Rq5,Rr18),(Rp2,Rq5,Rr19
),(Rp2,Rq5,Rr20),(Rp2,Rq5,Rr21),(Rp2,Rq5,Rr22),(Rp2,Rq5,Rr23),(Rp2,Rq5,Rr24),(Rp
2,Rq5,Rr25),(Rp2,Rq5,Rr26),(Rp2,Rq5,Rr27),(Rp2,Rq5,Rr28),(Rp2,Rq5,Rr29),(Rp2,Rq5
,Rr30),(Rp2,Rq5,Rr31),(Rp2,Rq5,Rr32),(Rp2,Rq5,Rr33),(Rp2,Rq5,Rr34),(Rp2,Rq5,Rr35
),(Rp2,Rq5,Rr36),(Rp2,Rq5,Rr37),(Rp3,Rq1,Rr1),(Rp3,Rq1,Rr2),(Rp3,Rq1,Rr3),(Rp3,R
q1,Rr4),(Rp3,Rq1,Rr5),(Rp3,Rq1,Rr6),(Rp3,Rq1,Rr7),(Rp3,Rq1,Rr8),(Rp3,Rq1,Rr9),(R
p3,Rq1,Rr10),(Rp3,Rq1,Rr11),(Rp3,Rq1,Rr12),(Rp3,Rq1,Rr13),(Rp3,Rq1,Rr14),(Rp3,Rq
1,Rr15),(Rp3,Rq1,Rr16),(Rp3,Rq1,Rr17),(Rp3,Rq1,Rr18),(Rp3,Rq1,Rr19),(Rp3,Rq1,Rr2
0),(Rp3,Rq1,Rr21),(Rp3,Rq1,Rr22),(Rp3,Rq1,Rr23),(Rp3,Rq1,Rr24),(Rp3,Rq1,Rr25),(R
p3,Rq1,Rr26),(Rp3,Rq1,Rr27),(Rp3,Rq1,Rr28),(Rp3,Rq1,Rr29),(Rp3,Rq1,Rr30),(Rp3,Rq
1,Rr31),(Rp3,Rq1,Rr32),(Rp3,Rq1,Rr33),(Rp3,Rq1,Rr34),(Rp3,Rq1,Rr35),(Rp3,Rq1,Rr3
6),(Rp3,Rq1,Rr37),(Rp3,Rq2,Rr1),(Rp3,Rq2,Rr2),(Rp3,Rq2,Rr3),(Rp3,Rq2,Rr4),(Rp3,R
q2,Rr5),(Rp3,Rq2,Rr6),(Rp3,Rq2,Rr7),(Rp3,Rq2,Rr8),(Rp3,Rq2,Rr9),(Rp3,Rq2,Rr10),(
Rp3,Rq2,Rr11),(Rp3,Rq2,Rr12),(Rp3,Rq2,Rr13),(Rp3,Rq2,Rr14),(Rp3,Rq2,Rr15),(Rp3,R
q2,Rr16),(Rp3,Rq2,Rr17),(Rp3,Rq2,Rr18),(Rp3,Rq2,Rr19),(Rp3,Rq2,Rr20),(Rp3,Rq2,Rr
21),(Rp3,Rq2,Rr22),(Rp3,Rq2,Rr23),(Rp3,Rq2,Rr24),(Rp3,Rq2,Rr25),(Rp3,Rq2,Rr26),(
Rp3,Rq2,Rr27),(Rp3,Rq2,Rr28),(Rp3,Rq2,Rr29),(Rp3,Rq2,Rr30),(Rp3,Rq2,Rr31),(Rp3,R
q2,Rr32),(Rp3,Rq2,Rr33),(Rp3,Rq2,Rr34),(Rp3,Rq2,Rr35),(Rp3,Rq2,Rr36),(Rp3,Rq2,Rr
37),(Rp3,Rq3,Rr1),(Rp3,Rq3,Rr2),(Rp3,Rq3,Rr3),(Rp3,Rq3,Rr4),(Rp3,Rq3,Rr5),(Rp3,R
q3,Rr6),(Rp3,Rq3,Rr7),(Rp3,Rq3,Rr8),(Rp3,Rq3,Rr9),(Rp3,Rq3,Rr10),(Rp3,Rq3,Rr11),
(Rp3,Rq3,Rr12),(Rp3,Rq3,Rr13),(Rp3,Rq3,Rr14),(Rp3,Rq3,Rr15),(Rp3,Rq3,Rr16),(Rp3,
Rq3,Rr17),(Rp3,Rq3,Rr18),(Rp3,Rq3,Rr19),(Rp3,Rq3,Rr20),(Rp3,Rq3,Rr21),(Rp3,Rq3,R
r22),(Rp3,Rq3,Rr23),(Rp3,Rq3,Rr24),(Rp3,Rq3,Rr25),(Rp3,Rq3,Rr26),(Rp3,Rq3,Rr27),
(Rp3,Rq3,Rr28),(Rp3,Rq3,Rr29),(Rp3,Rq3,Rr30),(Rp3,Rq3,Rr31),(Rp3,Rq3,Rr32),(Rp3,
Rq3,Rr33),(Rp3,Rq3,Rr34),(Rp3,Rq3,Rr35),(Rp3,Rq3,Rr36),(Rp3,Rq3,Rr37),(Rp3,Rq4,R
r1),(Rp3,Rq4,Rr2),(Rp3,Rq4,Rr3),(Rp3,Rq4,Rr4),(Rp3,Rq4,Rr5),(Rp3,Rq4,Rr6),(Rp3,R
q4,Rr7),(Rp3,Rq4,Rr8),(Rp3,Rq4,Rr9),(Rp3,Rq4,Rr10),(Rp3,Rq4,Rr11),(Rp3,Rq4,Rr12)
,(Rp3,Rq4,Rr13),(Rp3,Rq4,Rr14),(Rp3,Rq4,Rr15),(Rp3,Rq4,Rr16),(Rp3,Rq4,Rr17),(Rp3
,Rq4,Rr18),(Rp3,Rq4,Rr19),(Rp3,Rq4,Rr20),(Rp3,Rq4,Rr21),(Rp3,Rq4,Rr22),(Rp3,Rq4,
Rr23),(Rp3,Rq4,Rr24),(Rp3,Rq4,Rr25),(Rp3,Rq4,Rr26),(Rp3,Rq4,Rr27),(Rp3,Rq4,Rr28)
,(Rp3,Rq4,Rr29),(Rp3,Rq4,Rr30),(Rp3,Rq4,Rr31),(Rp3,Rq4,Rr32),(Rp3,Rq4,Rr33),(Rp3
,Rq4,Rr34),(Rp3,Rq4,Rr35),(Rp3,Rq4,Rr36),(Rp3,Rq4,Rr37),(Rp3,Rq5,Rr1),(Rp3,Rq5,R
r2),(Rp3,Rq5,Rr3),(Rp3,Rq5,Rr4),(Rp3,Rq5,Rr5),(Rp3,Rq5,Rr6),(Rp3,Rq5,Rr7),(Rp3,R
q5,Rr8),(Rp3,Rq5,Rr9),(Rp3,Rq5,Rr10),(Rp3,Rq5,Rr11),(Rp3,Rq5,Rr12),(Rp3,Rq5,Rr13
),(Rp3,Rq5,Rr14),(Rp3,Rq5,Rr15),(Rp3,Rq5,Rr16),(Rp3,Rq5,Rr17),(Rp3,Rq5,Rr18),(Rp
3,Rq5,Rr19),(Rp3,Rq5,Rr20),(Rp3,Rq5,Rr21),(Rp3,Rq5,Rr22),(Rp3,Rq5,Rr23),(Rp3,Rq5
,Rr24),(Rp3,Rq5,Rr25),(Rp3,Rq5,Rr26),(Rp3,Rq5,Rr27),(Rp3,Rq5,Rr28),(Rp3,Rq5,Rr29
),(Rp3,Rq5,Rr30),(Rp3,Rq5,Rr31),(Rp3,Rq5,Rr32),(Rp3,Rq5,Rr33),(Rp3,Rq5,Rr34),(Rp
3,Rq5,Rr35),(Rp3,Rq5,Rr36),(Rp3,Rq5,Rr37),(Rp4,Rq1,Rr1),(Rp4,Rq1,Rr2),(Rp4,Rq1,R
r3),(Rp4,Rq1,Rr4),(Rp4,Rq1,Rr5),(Rp4,Rq1,Rr6),(Rp4,Rq1,Rr7),(Rp4,Rq1,Rr8),(Rp4,R
q1,Rr9),(Rp4,Rq1,Rr10),(Rp4,Rq1,Rr11),(Rp4,Rq1,Rr12),(Rp4,Rq1,Rr13),(Rp4,Rq1,Rr1
4),(Rp4,Rq1,Rr15),(Rp4,Rq1,Rr16),(Rp4,Rq1,Rr17),(Rp4,Rq1,Rr18),(Rp4,Rq1,Rr19),(R
p4,Rq1,Rr20),(Rp4,Rq1,Rr21),(Rp4,Rq1,Rr22),(Rp4,Rq1,Rr23),(Rp4,Rq1,Rr24),(Rp4,Rq
1,Rr25),(Rp4,Rq1,Rr26),(Rp4,Rq1,Rr27),(Rp4,Rq1,Rr28),(Rp4,Rq1,Rr29),(Rp4,Rq1,Rr3
0),(Rp4,Rq1,Rr31),(Rp4,Rq1,Rr32),(Rp4,Rq1,Rr33),(Rp4,Rq1,Rr34),(Rp4,Rq1,Rr35),(R

p4,Rq1,Rr36),(Rp4,Rq1,Rr37),(Rp4,Rq2,Rr1),(Rp4,Rq2,Rr2),(Rp4,Rq2,Rr3),(Rp4,Rq2,R
r4),(Rp4,Rq2,Rr5),(Rp4,Rq2,Rr6),(Rp4,Rq2,Rr7),(Rp4,Rq2,Rr8),(Rp4,Rq2,Rr9),(Rp4,R
q2,Rr10),(Rp4,Rq2,Rr11),(Rp4,Rq2,Rr12),(Rp4,Rq2,Rr13),(Rp4,Rq2,Rr14),(Rp4,Rq2,Rr
15),(Rp4,Rq2,Rr16),(Rp4,Rq2,Rr17),(Rp4,Rq2,Rr18),(Rp4,Rq2,Rr19),(Rp4,Rq2,Rr20),(
Rp4,Rq2,Rr21),(Rp4,Rq2,Rr22),(Rp4,Rq2,Rr23),(Rp4,Rq2,Rr24),(Rp4,Rq2,Rr25),(Rp4,R
q2,Rr26),(Rp4,Rq2,Rr27),(Rp4,Rq2,Rr28),(Rp4,Rq2,Rr29),(Rp4,Rq2,Rr30),(Rp4,Rq2,Rr
31),(Rp4,Rq2,Rr32),(Rp4,Rq2,Rr33),(Rp4,Rq2,Rr34),(Rp4,Rq2,Rr35),(Rp4,Rq2,Rr36),(
Rp4,Rq2,Rr37),(Rp4,Rq3,Rr1),(Rp4,Rq3,Rr2),(Rp4,Rq3,Rr3),(Rp4,Rq3,Rr4),(Rp4,Rq3,R
r5),(Rp4,Rq3,Rr6),(Rp4,Rq3,Rr7),(Rp4,Rq3,Rr8),(Rp4,Rq3,Rr9),(Rp4,Rq3,Rr10),(Rp4,
Rq3,Rr11),(Rp4,Rq3,Rr12),(Rp4,Rq3,Rr13),(Rp4,Rq3,Rr14),(Rp4,Rq3,Rr15),(Rp4,Rq3,R
r16),(Rp4,Rq3,Rr17),(Rp4,Rq3,Rr18),(Rp4,Rq3,Rr19),(Rp4,Rq3,Rr20),(Rp4,Rq3,Rr21),
(Rp4,Rq3,Rr22),(Rp4,Rq3,Rr23),(Rp4,Rq3,Rr24),(Rp4,Rq3,Rr25),(Rp4,Rq3,Rr26),(Rp4,
Rq3,Rr27),(Rp4,Rq3,Rr28),(Rp4,Rq3,Rr29),(Rp4,Rq3,Rr30),(Rp4,Rq3,Rr31),(Rp4,Rq3,R
r32),(Rp4,Rq3,Rr33),(Rp4,Rq3,Rr34),(Rp4,Rq3,Rr35),(Rp4,Rq3,Rr36),(Rp4,Rq3,Rr37),
(Rp4,Rq4,Rr1),(Rp4,Rq4,Rr2),(Rp4,Rq4,Rr3),(Rp4,Rq4,Rr4),(Rp4,Rq4,Rr5),(Rp4,Rq4,R
r6),(Rp4,Rq4,Rr7),(Rp4,Rq4,Rr8),(Rp4,Rq4,Rr9),(Rp4,Rq4,Rr10),(Rp4,Rq4,Rr11),(Rp4
,Rq4,Rr12),(Rp4,Rq4,Rr13),(Rp4,Rq4,Rr14),(Rp4,Rq4,Rr15),(Rp4,Rq4,Rr16),(Rp4,Rq4,
Rr17),(Rp4,Rq4,Rr18),(Rp4,Rq4,Rr19),(Rp4,Rq4,Rr20),(Rp4,Rq4,Rr21),(Rp4,Rq4,Rr22)
,(Rp4,Rq4,Rr23),(Rp4,Rq4,Rr24),(Rp4,Rq4,Rr25),(Rp4,Rq4,Rr26),(Rp4,Rq4,Rr27),(Rp4
,
Rq4,Rr28),(Rp4,Rq4,Rr29),(Rp4,Rq4,Rr30),(Rp4,Rq4,Rr31),(Rp4,Rq4,Rr32),(Rp4,Rq4,R
r33),(Rp4,Rq4,Rr34),(Rp4,Rq4,Rr35),(Rp4,Rq4,Rr36),(Rp4,Rq4,Rr37),(Rp4,Rq5,Rr1),(
Rp4,Rq5,Rr2),(Rp4,Rq5,Rr3),(Rp4,Rq5,Rr4),(Rp4,Rq5,Rr5),(Rp4,Rq5,Rr6),(Rp4,Rq5,Rr
7),(Rp4,Rq5,Rr8),(Rp4,Rq5,Rr9),(Rp4,Rq5,Rr10),(Rp4,Rq5,Rr11),(Rp4,Rq5,Rr12),(Rp4
,Rq5,Rr13),(Rp4,Rq5,Rr14),(Rp4,Rq5,Rr15),(Rp4,Rq5,Rr16),(Rp4,Rq5,Rr17),(Rp4,Rq5,
Rr18),(Rp4,Rq5,Rr19),(Rp4,Rq5,Rr20),(Rp4,Rq5,Rr21),(Rp4,Rq5,Rr22),(Rp4,Rq5,Rr23)
,(Rp4,Rq5,Rr24),(Rp4,Rq5,Rr25),(Rp4,Rq5,Rr26),(Rp4,Rq5,Rr27),(Rp4,Rq5,Rr28),(Rp4
,Rq5,Rr29),(Rp4,Rq5,Rr30),(Rp4,Rq5,Rr31),(Rp4,Rq5,Rr32),(Rp4,Rq5,Rr33),(Rp4,Rq5,
Rr34),(Rp4,Rq5,Rr35),(Rp4,Rq5,Rr36),(Rp4,Rq5,Rr37),(Rp5,Rq1,Rr1),(Rp5,Rq1,Rr2),(
Rp5,Rq1,Rr3),(Rp5,Rq1,Rr4),(Rp5,Rq1,Rr5),(Rp5,Rq1,Rr6),(Rp5,Rq1,Rr7),(Rp5,Rq1,Rr
8),(Rp5,Rq1,Rr9),(Rp5,Rq1,Rr10),(Rp5,Rq1,Rr11),(Rp5,Rq1,Rr12),(Rp5,Rq1,Rr13),(Rp
5,Rq1,Rr14),(Rp5,Rq1,Rr15),(Rp5,Rq1,Rr16),(Rp5,Rq1,Rr17),(Rp5,Rq1,Rr18),(Rp5,Rq1
,Rr19),(Rp5,Rq1,Rr20),(Rp5,Rq1,Rr21),(Rp5,Rq1,Rr22),(Rp5,Rq1,Rr23),(Rp5,Rq1,Rr24
),(Rp5,Rq1,Rr25),(Rp5,Rq1,Rr26),(Rp5,Rq1,Rr27),(Rp5,Rq1,Rr28),(Rp5,Rq1,Rr29),(Rp
5,Rq1,Rr30),(Rp5,Rq1,Rr31),(Rp5,Rq1,Rr32),(Rp5,Rq1,Rr33),(Rp5,Rq1,Rr34),(Rp5,Rq1
,Rr35),(Rp5,Rq1,Rr36),(Rp5,Rq1,Rr37),(Rp5,Rq2,Rr1),(Rp5,Rq2,Rr2),(Rp5,Rq2,Rr3),(
Rp5,Rq2,Rr4),(Rp5,Rq2,Rr5),(Rp5,Rq2,Rr6),(Rp5,Rq2,Rr7),(Rp5,Rq2,Rr8),(Rp5,Rq2,Rr
9),(Rp5,Rq2,Rr10),(Rp5,Rq2,Rr11),(Rp5,Rq2,Rr12),(Rp5,Rq2,Rr13),(Rp5,Rq2,Rr14),(R
p5,Rq2,Rr15),(Rp5,Rq2,Rr16),(Rp5,Rq2,Rr17),(Rp5,Rq2,Rr18),(Rp5,Rq2,Rr19),(Rp5,Rq
2,Rr20),(Rp5,Rq2,Rr21),(Rp5,Rq2,Rr22),(Rp5,Rq2,Rr23),(Rp5,Rq2,Rr24),(Rp5,Rq2,Rr2
5),(Rp5,Rq2,Rr26),(Rp5,Rq2,Rr27),(Rp5,Rq2,Rr28),(Rp5,Rq2,Rr29),(Rp5,Rq2,Rr30),(R
p5,Rq2,Rr31),(Rp5,Rq2,Rr32),(Rp5,Rq2,Rr33),(Rp5,Rq2,Rr34),(Rp5,Rq2,Rr35),(Rp5,Rq
2,Rr36),(Rp5,Rq2,Rr37),(Rp5,Rq3,Rr1),(Rp5,Rq3,Rr2),(Rp5,Rq3,Rr3),(Rp5,Rq3,Rr4),(
Rp5,Rq3,Rr5),(Rp5,Rq3,Rr6),(Rp5,Rq3,Rr7),(Rp5,Rq3,Rr8),(Rp5,Rq3,Rr9),(Rp5,Rq3,Rr
10),(Rp5,Rq3,Rr11),(Rp5,Rq3,Rr12),(Rp5,Rq3,Rr13),(Rp5,Rq3,Rr14),(Rp5,Rq3,Rr15),(
Rp5,Rq3,Rr16),(Rp5,Rq3,Rr17),(Rp5,Rq3,Rr18),(Rp5,Rq3,Rr19),(Rp5,Rq3,Rr20),(Rp5,R
q3,Rr21),(Rp5,Rq3,Rr22),(Rp5,Rq3,Rr23),(Rp5,Rq3,Rr24),(Rp5,Rq3,Rr25),(Rp5,Rq3,Rr
26),(Rp5,Rq3,Rr27),(Rp5,Rq3,Rr28),(Rp5,Rq3,Rr29),(Rp5,Rq3,Rr30),(Rp5,Rq3,Rr31),(
Rp5,Rq3,Rr32),(Rp5,Rq3,Rr33),(Rp5,Rq3,Rr34),(Rp5,Rq3,Rr35),(Rp5,Rq3,Rr36),(Rp5,R
q3,Rr37),(Rp5,Rq4,Rr1),(Rp5,Rq4,Rr2),(Rp5,Rq4,Rr3),(Rp5,Rq4,Rr4),(Rp5,Rq4,Rr5),(

Rp5,Rq4,Rr6),(Rp5,Rq4,Rr7),(Rp5,Rq4,Rr8),(Rp5,Rq4,Rr9),(Rp5,Rq4,Rr10),(Rp5,Rq4,R
r11),(Rp5,Rq4,Rr12),(Rp5,Rq4,Rr13),(Rp5,Rq4,Rr14),(Rp5,Rq4,Rr15),(Rp5,Rq4,Rr16),
(Rp5,Rq4,Rr17),(Rp5,Rq4,Rr18),(Rp5,Rq4,Rr19),(Rp5,Rq4,Rr20),(Rp5,Rq4,Rr21),(Rp5,
Rq4,Rr22),(Rp5,Rq4,Rr23),(Rp5,Rq4,Rr24),(Rp5,Rq4,Rr25),(Rp5,Rq4,Rr26),(Rp5,Rq4,R
r27),(Rp5,Rq4,Rr28),(Rp5,Rq4,Rr29),(Rp5,Rq4,Rr30),(Rp5,Rq4,Rr31),(Rp5,Rq4,Rr32),
(Rp5,Rq4,Rr33),(Rp5,Rq4,Rr34),(Rp5,Rq4,Rr35),(Rp5,Rq4,Rr36),(Rp5,Rq4,Rr37),(Rp5,
Rq5,Rr1),(Rp5,Rq5,Rr2),(Rp5,Rq5,Rr3),(Rp5,Rq5,Rr4),(Rp5,Rq5,Rr5),(Rp5,Rq5,Rr6),(
Rp5,Rq5,Rr7),(Rp5,Rq5,Rr8),(Rp5,Rq5,Rr9),(Rp5,Rq5,Rr10),(Rp5,Rq5,Rr11),(Rp5,Rq5,
Rr12),(Rp5,Rq5,Rr13),(Rp5,Rq5,Rr14),(Rp5,Rq5,Rr15),(Rp5,Rq5,Rr16),(Rp5,Rq5,Rr17)
,(Rp5,Rq5,Rr18),(Rp5,Rq5,Rr19),(Rp5,Rq5,Rr20),(Rp5,Rq5,Rr21),(Rp5,Rq5,Rr22),(Rp5
,Rq5,Rr23),(Rp5,Rq5,Rr24),(Rp5,Rq5,Rr25),(Rp5,Rq5,Rr26),(Rp5,Rq5,Rr27),(Rp5,Rq5,
Rr28),(Rp5,Rq5,Rr29),(Rp5,Rq5,Rr30),(Rp5,Rq5,Rr31),(Rp5,Rq5,Rr32),(Rp5,Rq5,Rr33)
,(Rp5,Rq5,Rr34),(Rp5,Rq5,Rr35),(Rp5,Rq5,Rr36),(Rp5,Rq5,Rr37),(Rp6,Rq1,Rr1),(Rp6,
Rq1,Rr2),(Rp6,Rq1,Rr3),(Rp6,Rq1,Rr4),(Rp6,Rq1,Rr5),(Rp6,Rq1,Rr6),(Rp6,Rq1,Rr7),(
Rp6,Rq1,Rr8),(Rp6,Rq1,Rr9),(Rp6,Rq1,Rr10),(Rp6,Rq1,Rr11),(Rp6,Rq1,Rr12),(Rp6,Rq1
,Rr13),(Rp6,Rq1,Rr14),(Rp6,Rq1,Rr15),(Rp6,Rq1,Rr16),(Rp6,Rq1,Rr17),(Rp6,Rq1,Rr18
),(Rp6,Rq1,Rr19),(Rp6,Rq1,Rr20),(Rp6,Rq1,Rr21),(Rp6,Rq1,Rr22),(Rp6,Rq1,Rr23),(Rp
6,Rq1,Rr24),(Rp6,Rq1,Rr25),(Rp6,Rq1,Rr26),(Rp6,Rq1,Rr27),(Rp6,Rq1,Rr28),(Rp6,Rq1
,Rr29),(Rp6,Rq1,Rr30),(Rp6,Rq1,Rr31),(Rp6,Rq1,Rr32),(Rp6,Rq1,Rr33),(Rp6,Rq1,Rr34
),(Rp6,Rq1,Rr35),(Rp6,Rq1,Rr36),(Rp6,Rq1,Rr37),(Rp6,Rq2,Rr1),(Rp6,Rq2,Rr2),(Rp6,
Rq2,Rr3),(Rp6,Rq2,Rr4),(Rp6,Rq2,Rr5),(Rp6,Rq2,Rr6),(Rp6,Rq2,Rr7),(Rp6,Rq2,Rr8),(
Rp6,Rq2,Rr9),(Rp6,Rq2,Rr10),(Rp6,Rq2,Rr11),(Rp6,Rq2,Rr12),(Rp6,Rq2,Rr13),(Rp6,Rq
2,Rr14),(Rp6,Rq2,Rr15),(Rp6,Rq2,Rr16),(Rp6,Rq2,Rr17),(Rp6,Rq2,Rr18),(Rp6,Rq2,Rr1
9),(Rp6,Rq2,Rr20),(Rp6,Rq2,Rr21),(Rp6,Rq2,Rr22),(Rp6,Rq2,Rr23),(Rp6,Rq2,Rr24),(R
p6,Rq2,Rr25),(Rp6,Rq2,Rr26),(Rp6,Rq2,Rr27),(Rp6,Rq2,Rr28),(Rp6,Rq2,Rr29),(Rp6,Rq
2,Rr30),(Rp6,Rq2,Rr31),(Rp6,Rq2,Rr32),(Rp6,Rq2,Rr33),(Rp6,Rq2,Rr34),(Rp6,Rq2,Rr3
5),(Rp6,Rq2,Rr36),(Rp6,Rq2,Rr37),(Rp6,Rq3,Rr1),(Rp6,Rq3,Rr2),(Rp6,Rq3,Rr3),(Rp6,
Rq3,Rr4),(Rp6,Rq3,Rr5),(Rp6,Rq3,Rr6),(Rp6,Rq3,Rr7),(Rp6,Rq3,Rr8),(Rp6,Rq3,Rr9),(
Rp6,Rq3,Rr10),(Rp6,Rq3,Rr11),(Rp6,Rq3,Rr12),(Rp6,Rq3,Rr13),(Rp6,Rq3,Rr14),(Rp6,R
q3,Rr15),(Rp6,Rq3,Rr16),(Rp6,Rq3,Rr17),(Rp6,Rq3,Rr18),(Rp6,Rq3,Rr19),(Rp6,Rq3,Rr
20),(Rp6,Rq3,Rr21),(Rp6,Rq3,Rr22),(Rp6,Rq3,Rr23),(Rp6,Rq3,Rr24),(Rp6,Rq3,Rr25),(
Rp6,Rq3,Rr26),(Rp6,Rq3,Rr27),(Rp6,Rq3,Rr28),(Rp6,Rq3,Rr29),(Rp6,Rq3,Rr30),(Rp6,R
q3,Rr31),(Rp6,Rq3,Rr32),(Rp6,Rq3,Rr33),(Rp6,Rq3,Rr34),(Rp6,Rq3,Rr35),(Rp6,Rq3,Rr
36),(Rp6,Rq3,Rr37),(Rp6,Rq4,Rr1),(Rp6,Rq4,Rr2),(Rp6,Rq4,Rr3),(Rp6,Rq4,Rr4),(Rp6,
Rq4,Rr5),(Rp6,Rq4,Rr6),(Rp6,Rq4,Rr7),(Rp6,Rq4,Rr8),(Rp6,Rq4,Rr9),(Rp6,Rq4,Rr10),
(Rp6,Rq4,Rr11),(Rp6,Rq4,Rr12),(Rp6,Rq4,Rr13),(Rp6,Rq4,Rr14),(Rp6,Rq4,Rr15),(Rp6,
Rq4,Rr16),(Rp6,Rq4,Rr17),(Rp6,Rq4,Rr18),(Rp6,Rq4,Rr19),(Rp6,Rq4,Rr20),(Rp6,Rq4,R
r21),(Rp6,Rq4,Rr22),(Rp6,Rq4,Rr23),(Rp6,Rq4,Rr24),(Rp6,Rq4,Rr25),(Rp6,Rq4,Rr26),
(Rp6,Rq4,Rr27),(Rp6,Rq4,Rr28),(Rp6,Rq4,Rr29),(Rp6,Rq4,Rr30),(Rp6,Rq4,Rr31),(Rp6,
Rq4,Rr32),(Rp6,Rq4,Rr33),(Rp6,Rq4,Rr34),(Rp6,Rq4,Rr35),(Rp6,Rq4,Rr36),(Rp6,Rq4,R
r37),(Rp6,Rq5,Rr1),(Rp6,Rq5,Rr2),(Rp6,Rq5,Rr3),(Rp6,Rq5,Rr4),(Rp6,Rq5,Rr5),(Rp6,
Rq5,Rr6),(Rp6,Rq5,Rr7),(Rp6,Rq5,Rr8),(Rp6,Rq5,Rr9),(Rp6,Rq5,Rr10),(Rp6,Rq5,Rr11)
,(Rp6,Rq5,Rr12),(Rp6,Rq5,Rr13),(Rp6,Rq5,Rr14),(Rp6,Rq5,Rr15),(Rp6,Rq5,Rr16),(Rp6
,Rq5,Rr17),(Rp6,Rq5,Rr18),(Rp6,Rq5,Rr19),(Rp6,Rq5,Rr20),(Rp6,Rq5,Rr21),(Rp6,Rq5,
Rr22),(Rp6,Rq5,Rr23),(Rp6,Rq5,Rr24),(Rp6,Rq5,Rr25),(Rp6,Rq5,Rr26),(Rp6,Rq5,Rr27)
,(Rp6,Rq5,Rr28),(Rp6,Rq5,Rr29),(Rp6,Rq5,Rr30),(Rp6,Rq5,Rr31),(Rp6,Rq5,Rr32),(Rp6
,Rq5,Rr33),(Rp6,Rq5,Rr34),(Rp6,Rq5,Rr35),(Rp6,Rq5,Rr36),(Rp6,Rq5,Rr37),(Rp7,Rq1,
Rr1),(Rp7,Rq1,Rr2),(Rp7,Rq1,Rr3),(Rp7,Rq1,Rr4),(Rp7,Rq1,Rr5),(Rp7,Rq1,Rr6),(Rp7,
Rq1,Rr7),(Rp7,Rq1,Rr8),(Rp7,Rq1,Rr9),(Rp7,Rq1,Rr10),(Rp7,Rq1,Rr11),(Rp7,Rq1,Rr12
),(Rp7,Rq1,Rr13),(Rp7,Rq1,Rr14),(Rp7,Rq1,Rr15),(Rp7,Rq1,Rr16),(Rp7,Rq1,Rr17),(Rp

7,Rq1,Rr18),(Rp7,Rq1,Rr19),(Rp7,Rq1,Rr20),(Rp7,Rq1,Rr21),(Rp7,Rq1,Rr22),(Rp7,Rq1
,Rr23),(Rp7,Rq1,Rr24),(Rp7,Rq1,Rr25),(Rp7,Rq1,Rr26),(Rp7,Rq1,Rr27),(Rp7,Rq1,Rr28
),(Rp7,Rq1,Rr29),(Rp7,Rq1,Rr30),(Rp7,Rq1,Rr31),(Rp7,Rq1,Rr32),(Rp7,Rq1,Rr33),(Rp
7,Rq1,Rr34),(Rp7,Rq1,Rr35),(Rp7,Rq1,Rr36),(Rp7,Rq1,Rr37),(Rp7,Rq2,Rr1),(Rp7,Rq2,
Rr2),(Rp7,Rq2,Rr3),(Rp7,Rq2,Rr4),(Rp7,Rq2,Rr5),(Rp7,Rq2,Rr6),(Rp7,Rq2,Rr7),(Rp7,
Rq2,Rr8),(Rp7,Rq2,Rr9),(Rp7,Rq2,Rr10),(Rp7,Rq2,Rr11),(Rp7,Rq2,Rr12),(Rp7,Rq2,Rr1
3),(Rp7,Rq2,Rr14),(Rp7,Rq2,Rr15),(Rp7,Rq2,Rr16),(Rp7,Rq2,Rr17),(Rp7,Rq2,Rr18),(R
p7,Rq2,Rr19),(Rp7,Rq2,Rr20),(Rp7,Rq2,Rr21),(Rp7,Rq2,Rr22),(Rp7,Rq2,Rr23),(Rp7,Rq
2,Rr24),(Rp7,Rq2,Rr25),(Rp7,Rq2,Rr26),(Rp7,Rq2,Rr27),(Rp7,Rq2,Rr28),(Rp7,Rq2,Rr2
9),(Rp7,Rq2,Rr30),(Rp7,Rq2,Rr31),(Rp7,Rq2,Rr32),(Rp7,Rq2,Rr33),(Rp7,Rq2,Rr34),(R
p7,Rq2,Rr35),(Rp7,Rq2,Rr36),(Rp7,Rq2,Rr37),(Rp7,Rq3,Rr1),(Rp7,Rq3,Rr2),(Rp7,Rq3,
Rr3),(Rp7,Rq3,Rr4),(Rp7,Rq3,Rr5),(Rp7,Rq3,Rr6),(Rp7,Rq3,Rr7),(Rp7,Rq3,Rr8),(Rp7,
Rq3,Rr9),(Rp7,Rq3,Rr10),(Rp7,Rq3,Rr11),(Rp7,Rq3,Rr12),(Rp7,Rq3,Rr13),(Rp7,Rq3,Rr
14),(Rp7,Rq3,Rr15),(Rp7,Rq3,Rr16),(Rp7,Rq3,Rr17),(Rp7,Rq3,Rr18),(Rp7,Rq3,Rr19),(
Rp7,Rq3,Rr20),(Rp7,Rq3,Rr21),(Rp7,Rq3,Rr22),(Rp7,Rq3,Rr23),(Rp7,Rq3,Rr24),(Rp7,R
q3,Rr25),(Rp7,Rq3,Rr26),(Rp7,Rq3,Rr27),(Rp7,Rq3,Rr28),(Rp7,Rq3,Rr29),(Rp7,Rq3,Rr
30),(Rp7,Rq3,Rr31),(Rp7,Rq3,Rr32),(Rp7,Rq3,Rr33),(Rp7,Rq3,Rr34),(Rp7,Rq3,Rr35),(
Rp7,Rq3,Rr36),(Rp7,Rq3,Rr37),(Rp7,Rq4,Rr1),(Rp7,Rq4,Rr2),(Rp7,Rq4,Rr3),(Rp7,Rq4,
Rr4),(Rp7,Rq4,Rr5),(Rp7,Rq4,Rr6),(Rp7,Rq4,Rr7),(Rp7,Rq4,Rr8),(Rp7,Rq4,Rr9),(Rp7,
Rq4,Rr10),(Rp7,Rq4,Rr11),(Rp7,Rq4,Rr12),(Rp7,Rq4,Rr13),(Rp7,Rq4,Rr14),(Rp7,Rq4,R
r15),(Rp7,Rq4,Rr16),(Rp7,Rq4,Rr17),(Rp7,Rq4,Rr18),(Rp7,Rq4,Rr19),(Rp7,Rq4,Rr20),
(Rp7,Rq4,Rr21),(Rp7,Rq4,Rr22),(Rp7,Rq4,Rr23),(Rp7,Rq4,Rr24),(Rp7,Rq4,Rr25),(Rp7,
Rq4,Rr26),(Rp7,Rq4,Rr27),(Rp7,Rq4,Rr28),(Rp7,Rq4,Rr29),(Rp7,Rq4,Rr30),(Rp7,Rq4,R
r31),(Rp7,Rq4,Rr32),(Rp7,Rq4,Rr33),(Rp7,Rq4,Rr34),(Rp7,Rq4,Rr35),(Rp7,Rq4,Rr36),
(Rp7,Rq4,Rr37),(Rp7,Rq5,Rr1),(Rp7,Rq5,Rr2),(Rp7,Rq5,Rr3),(Rp7,Rq5,Rr4),(Rp7,Rq5,
Rr5),(Rp7,Rq5,Rr6),(Rp7,Rq5,Rr7),(Rp7,Rq5,Rr8),(Rp7,Rq5,Rr9),(Rp7,Rq5,Rr10),(Rp7
,Rq5,Rr11),(Rp7,Rq5,Rr12),(Rp7,Rq5,Rr13),(Rp7,Rq5,Rr14),(Rp7,Rq5,Rr15),(Rp7,Rq5,
Rr16),(Rp7,Rq5,Rr17),(Rp7,Rq5,Rr18),(Rp7,Rq5,Rr19),(Rp7,Rq5,Rr20),(Rp7,Rq5,Rr21)
,(Rp7,Rq5,Rr22),(Rp7,Rq5,Rr23),(Rp7,Rq5,Rr24),(Rp7,Rq5,Rr25),(Rp7,Rq5,Rr26),(Rp7
,Rq5,Rr27),(Rp7,Rq5,Rr28),(Rp7,Rq5,Rr29),(Rp7,Rq5,Rr30),(Rp7,Rq5,Rr31),(Rp7,Rq5,
Rr32),(Rp7,Rq5,Rr33),(Rp7,Rq5,Rr34),(Rp7,Rq5,Rr35),(Rp7,Rq5,Rr36),(Rp7,Rq5,Rr37)
,(Rp8,Rq1,Rr1),(Rp8,Rq1,Rr2),(Rp8,Rq1,Rr3),(Rp8,Rq1,Rr4),(Rp8,Rq1,Rr5),(Rp8,Rq1,
Rr6),(Rp8,Rq1,Rr7),(Rp8,Rq1,Rr8),(Rp8,Rq1,Rr9),(Rp8,Rq1,Rr10),(Rp8,Rq1,Rr11),(Rp
8,Rq1,Rr12),(Rp8,Rq1,Rr13),(Rp8,Rq1,Rr14),(Rp8,Rq1,Rr15),(Rp8,Rq1,Rr16),(Rp8,Rq1
,Rr17),(Rp8,Rq1,Rr18),(Rp8,Rq1,Rr19),(Rp8,Rq1,Rr20),(Rp8,Rq1,Rr21),(Rp8,Rq1,Rr22
),(Rp8,Rq1,Rr23),(Rp8,Rq1,Rr24),(Rp8,Rq1,Rr25),(Rp8,Rq1,Rr26),(Rp8,Rq1,Rr27),(Rp
8,Rq1,Rr28),(Rp8,Rq1,Rr29),(Rp8,Rq1,Rr30),(Rp8,Rq1,Rr31),(Rp8,Rq1,Rr32),(Rp8,Rq1
,Rr33),(Rp8,Rq1,Rr34),(Rp8,Rq1,Rr35),(Rp8,Rq1,Rr36),(Rp8,Rq1,Rr37),(Rp8,Rq2,Rr1)
,(Rp8,Rq2,Rr2),(Rp8,Rq2,Rr3),(Rp8,Rq2,Rr4),(Rp8,Rq2,Rr5),(Rp8,Rq2,Rr6),(Rp8,Rq2,
Rr7),(Rp8,Rq2,Rr8),(Rp8,Rq2,Rr9),(Rp8,Rq2,Rr10),(Rp8,Rq2,Rr11),(Rp8,Rq2,Rr12),(R
p8,Rq2,Rr13),(Rp8,Rq2,Rr14),(Rp8,Rq2,Rr15),(Rp8,Rq2,Rr16),(Rp8,Rq2,Rr17),(Rp8,Rq
2,Rr18),(Rp8,Rq2,Rr19),(Rp8,Rq2,Rr20),(Rp8,Rq2,Rr21),(Rp8,Rq2,Rr22),(Rp8,Rq2,Rr2
3),(Rp8,Rq2,Rr24),(Rp8,Rq2,Rr25),(Rp8,Rq2,Rr26),(Rp8,Rq2,Rr27),(Rp8,Rq2,Rr28),(R
p8,Rq2,Rr29),(Rp8,Rq2,Rr30),(Rp8,Rq2,Rr31),(Rp8,Rq2,Rr32),(Rp8,Rq2,Rr33),(Rp8,Rq
2,Rr34),(Rp8,Rq2,Rr35),(Rp8,Rq2,Rr36),(Rp8,Rq2,Rr37),(Rp8,Rq3,Rr1),(Rp8,Rq3,Rr2)
,(Rp8,Rq3,Rr3),(Rp8,Rq3,Rr4),(Rp8,Rq3,Rr5),(Rp8,Rq3,Rr6),(Rp8,Rq3,Rr7),(Rp8,Rq3,
Rr8),(Rp8,Rq3,Rr9),(Rp8,Rq3,Rr10),(Rp8,Rq3,Rr11),(Rp8,Rq3,Rr12),(Rp8,Rq3,Rr13),(
Rp8,Rq3,Rr14),(Rp8,Rq3,Rr15),(Rp8,Rq3,Rr16),(Rp8,Rq3,Rr17),(Rp8,Rq3,Rr18),(Rp8,R
q
3,Rr19),(Rp8,Rq3,Rr20),(Rp8,Rq3,Rr21),(Rp8,Rq3,Rr22),(Rp8,Rq3,Rr23),(Rp8,Rq3,Rr2

4),(Rp8,Rq3,Rr25),(Rp8,Rq3,Rr26),(Rp8,Rq3,Rr27),(Rp8,Rq3,Rr28),(Rp8,Rq3,Rr29),(R
p8,Rq3,Rr30),(Rp8,Rq3,Rr31),(Rp8,Rq3,Rr32),(Rp8,Rq3,Rr33),(Rp8,Rq3,Rr34),(Rp8,Rq
3,Rr35),(Rp8,Rq3,Rr36),(Rp8,Rq3,Rr37),(Rp8,Rq4,Rr1),(Rp8,Rq4,Rr2),(Rp8,Rq4,Rr3),
(Rp8,Rq4,Rr4),(Rp8,Rq4,Rr5),(Rp8,Rq4,Rr6),(Rp8,Rq4,Rr7),(Rp8,Rq4,Rr8),(Rp8,Rq4,R
r9),(Rp8,Rq4,Rr10),(Rp8,Rq4,Rr11),(Rp8,Rq4,Rr12),(Rp8,Rq4,Rr13),(Rp8,Rq4,Rr14),(
Rp8,Rq4,Rr15),(Rp8,Rq4,Rr16),(Rp8,Rq4,Rr17),(Rp8,Rq4,Rr18),(Rp8,Rq4,Rr19),(Rp8,R
q4,Rr20),(Rp8,Rq4,Rr21),(Rp8,Rq4,Rr22),(Rp8,Rq4,Rr23),(Rp8,Rq4,Rr24),(Rp8,Rq4,Rr
25),(Rp8,Rq4,Rr26),(Rp8,Rq4,Rr27),(Rp8,Rq4,Rr28),(Rp8,Rq4,Rr29),(Rp8,Rq4,Rr30),(
Rp8,Rq4,Rr31),(Rp8,Rq4,Rr32),(Rp8,Rq4,Rr33),(Rp8,Rq4,Rr34),(Rp8,Rq4,Rr35),(Rp8,R
q4,Rr36),(Rp8,Rq4,Rr37),(Rp8,Rq5,Rr1),(Rp8,Rq5,Rr2),(Rp8,Rq5,Rr3),(Rp8,Rq5,Rr4),
(Rp8,Rq5,Rr5),(Rp8,Rq5,Rr6),(Rp8,Rq5,Rr7),(Rp8,Rq5,Rr8),(Rp8,Rq5,Rr9),(Rp8,Rq5,R
r10),(Rp8,Rq5,Rr11),(Rp8,Rq5,Rr12),(Rp8,Rq5,Rr13),(Rp8,Rq5,Rr14),(Rp8,Rq5,Rr15),
(Rp8,Rq5,Rr16),(Rp8,Rq5,Rr17),(Rp8,Rq5,Rr18),(Rp8,Rq5,Rr19),(Rp8,Rq5,Rr20),(Rp8,
Rq5,Rr21),(Rp8,Rq5,Rr22),(Rp8,Rq5,Rr23),(Rp8,Rq5,Rr24),(Rp8,Rq5,Rr25),(Rp8,Rq5,R
r26),(Rp8,Rq5,Rr27),(Rp8,Rq5,Rr28),(Rp8,Rq5,Rr29),(Rp8,Rq5,Rr30),(Rp8,Rq5,Rr31),
(Rp8,Rq5,Rr32),(Rp8,Rq5,Rr33),(Rp8,Rq5,Rr34),(Rp8,Rq5,Rr35),(Rp8,Rq5,Rr36),(Rp8,
Rq5,Rr37),(Rp9,Rq1,Rr1),(Rp9,Rq1,Rr2),(Rp9,Rq1,Rr3),(Rp9,Rq1,Rr4),(Rp9,Rq1,Rr5),
(Rp9,Rq1,Rr6),(Rp9,Rq1,Rr7),(Rp9,Rq1,Rr8),(Rp9,Rq1,Rr9),(Rp9,Rq1,Rr10),(Rp9,Rq1,
Rr11),(Rp9,Rq1,Rr12),(Rp9,Rq1,Rr13),(Rp9,Rq1,Rr14),(Rp9,Rq1,Rr15),(Rp9,Rq1,Rr16)
,(Rp9,Rq1,Rr17),(Rp9,Rq1,Rr18),(Rp9,Rq1,Rr19),(Rp9,Rq1,Rr20),(Rp9,Rq1,Rr21),(Rp9
,Rq1,Rr22),(Rp9,Rq1,Rr23),(Rp9,Rq1,Rr24),(Rp9,Rq1,Rr25),(Rp9,Rq1,Rr26),(Rp9,Rq1,
Rr27),(Rp9,Rq1,Rr28),(Rp9,Rq1,Rr29),(Rp9,Rq1,Rr30),(Rp9,Rq1,Rr31),(Rp9,Rq1,Rr32)
,(Rp9,Rq1,Rr33),(Rp9,Rq1,Rr34),(Rp9,Rq1,Rr35),(Rp9,Rq1,Rr36),(Rp9,Rq1,Rr37),(Rp9
,Rq2,Rr1),(Rp9,Rq2,Rr2),(Rp9,Rq2,Rr3),(Rp9,Rq2,Rr4),(Rp9,Rq2,Rr5),(Rp9,Rq2,Rr6),
(Rp9,Rq2,Rr7),(Rp9,Rq2,Rr8),(Rp9,Rq2,Rr9),(Rp9,Rq2,Rr10),(Rp9,Rq2,Rr11),(Rp9,Rq2
,Rr12),(Rp9,Rq2,Rr13),(Rp9,Rq2,Rr14),(Rp9,Rq2,Rr15),(Rp9,Rq2,Rr16),(Rp9,Rq2,Rr17
),(Rp9,Rq2,Rr18),(Rp9,Rq2,Rr19),(Rp9,Rq2,Rr20),(Rp9,Rq2,Rr21),(Rp9,Rq2,Rr22),(Rp
9,Rq2,Rr23),(Rp9,Rq2,Rr24),(Rp9,Rq2,Rr25),(Rp9,Rq2,Rr26),(Rp9,Rq2,Rr27),(Rp9,Rq2
,Rr28),(Rp9,Rq2,Rr29),(Rp9,Rq2,Rr30),(Rp9,Rq2,Rr31),(Rp9,Rq2,Rr32),(Rp9,Rq2,Rr33
),(Rp9,Rq2,Rr34),(Rp9,Rq2,Rr35),(Rp9,Rq2,Rr36),(Rp9,Rq2,Rr37),(Rp9,Rq3,Rr1),(Rp9
,Rq3,Rr2),(Rp9,Rq3,Rr3),(Rp9,Rq3,Rr4),(Rp9,Rq3,Rr5),(Rp9,Rq3,Rr6),(Rp9,Rq3,Rr7),
(Rp9,Rq3,Rr8),(Rp9,Rq3,Rr9),(Rp9,Rq3,Rr10),(Rp9,Rq3,Rr11),(Rp9,Rq3,Rr12),(Rp9,Rq
3,Rr13),(Rp9,Rq3,Rr14),(Rp9,Rq3,Rr15),(Rp9,Rq3,Rr16),(Rp9,Rq3,Rr17),(Rp9,Rq3,Rr1
8),(Rp9,Rq3,Rr19),(Rp9,Rq3,Rr20),(Rp9,Rq3,Rr21),(Rp9,Rq3,Rr22),(Rp9,Rq3,Rr23),(R
p9,Rq3,Rr24),(Rp9,Rq3,Rr25),(Rp9,Rq3,Rr26),(Rp9,Rq3,Rr27),(Rp9,Rq3,Rr28),(Rp9,Rq
3,Rr29),(Rp9,Rq3,Rr30),(Rp9,Rq3,Rr31),(Rp9,Rq3,Rr32),(Rp9,Rq3,Rr33),(Rp9,Rq3,Rr3
4),(Rp9,Rq3,Rr35),(Rp9,Rq3,Rr36),(Rp9,Rq3,Rr37),(Rp9,Rq4,Rr1),(Rp9,Rq4,Rr2),(Rp9
,Rq4,Rr3),(Rp9,Rq4,Rr4),(Rp9,Rq4,Rr5),(Rp9,Rq4,Rr6),(Rp9,Rq4,Rr7),(Rp9,Rq4,Rr8),
(Rp9,Rq4,Rr9),(Rp9,Rq4,Rr10),(Rp9,Rq4,Rr11),(Rp9,Rq4,Rr12),(Rp9,Rq4,Rr13),(Rp9,R
q4,Rr14),(Rp9,Rq4,Rr15),(Rp9,Rq4,Rr16),(Rp9,Rq4,Rr17),(Rp9,Rq4,Rr18),(Rp9,Rq4,Rr
19),(Rp9,Rq4,Rr20),(Rp9,Rq4,Rr21),(Rp9,Rq4,Rr22),(Rp9,Rq4,Rr23),(Rp9,Rq4,Rr24),(
Rp9,Rq4,Rr25),(Rp9,Rq4,Rr26),(Rp9,Rq4,Rr27),(Rp9,Rq4,Rr28),(Rp9,Rq4,Rr29),(Rp9,R
q4,Rr30),(Rp9,Rq4,Rr31),(Rp9,Rq4,Rr32),(Rp9,Rq4,Rr33),(Rp9,Rq4,Rr34),(Rp9,Rq4,Rr
35),(Rp9,Rq4,Rr36),(Rp9,Rq4,Rr37),(Rp9,Rq5,Rr1),(Rp9,Rq5,Rr2),(Rp9,Rq5,Rr3),(Rp9
,Rq5,Rr4),(Rp9,Rq5,Rr5),(Rp9,Rq5,Rr6),(Rp9,Rq5,Rr7),(Rp9,Rq5,Rr8),(Rp9,Rq5,Rr9),
(Rp9,Rq5,Rr10),(Rp9,Rq5,Rr11),(Rp9,Rq5,Rr12),(Rp9,Rq5,Rr13),(Rp9,Rq5,Rr14),(Rp9,
Rq5,Rr15),(Rp9,Rq5,Rr16),(Rp9,Rq5,Rr17),(Rp9,Rq5,Rr18),(Rp9,Rq5,Rr19),(Rp9,Rq5,R
r20),(Rp9,Rq5,Rr21),(Rp9,Rq5,Rr22),(Rp9,Rq5,Rr23),(Rp9,Rq5,Rr24),(Rp9,Rq5,Rr25),
(Rp9,Rq5,Rr26),(Rp9,Rq5,Rr27),(Rp9,Rq5,Rr28),(Rp9,Rq5,Rr29),(Rp9,Rq5,Rr30),(Rp9,
Rq5,Rr31),(Rp9,Rq5,Rr32),(Rp9,Rq5,Rr33),(Rp9,Rq5,Rr34),(Rp9,Rq5,Rr35),(Rp9,Rq5,R

r36),(Rp9,Rq5,Rr37),(Rp10,Rq1,Rr1),(Rp10,Rq1,Rr2),(Rp10,Rq1,Rr3),(Rp10,Rq1,Rr4),
(Rp10,Rq1,Rr5),(Rp10,Rq1,Rr6),(Rp10,Rq1,Rr7),(Rp10,Rq1,Rr8),(Rp10,Rq1,Rr9),(Rp10
,Rq1,Rr10),(Rp10,Rq1,Rr11),(Rp10,Rq1,Rr12),(Rp10,Rq1,Rr13),(Rp10,Rq1,Rr14),(Rp10
,Rq1,Rr15),(Rp10,Rq1,Rr16),(Rp10,Rq1,Rr17),(Rp10,Rq1,Rr18),(Rp10,Rq1,Rr19),(Rp10
,Rq1,Rr20),(Rp10,Rq1,Rr21),(Rp10,Rq1,Rr22),(Rp10,Rq1,Rr23),(Rp10,Rq1,Rr24),(Rp10
,Rq1,Rr25),(Rp10,Rq1,Rr26),(Rp10,Rq1,Rr27),(Rp10,Rq1,Rr28),(Rp10,Rq1,Rr29),(Rp10
,Rq1,Rr30),(Rp10,Rq1,Rr31),(Rp10,Rq1,Rr32),(Rp10,Rq1,Rr33),(Rp10,Rq1,Rr34),(Rp10
,Rq1,Rr35),(Rp10,Rq1,Rr36),(Rp10,Rq1,Rr37),(Rp10,Rq2,Rr1),(Rp10,Rq2,Rr2),(Rp10,R
q2,Rr3),(Rp10,Rq2,Rr4),(Rp10,Rq2,Rr5),(Rp10,Rq2,Rr6),(Rp10,Rq2,Rr7),(Rp10,Rq2,Rr
8),(Rp10,Rq2,Rr9),(Rp10,Rq2,Rr10),(Rp10,Rq2,Rr11),(Rp10,Rq2,Rr12),(Rp10,Rq2,Rr13
),(Rp10,Rq2,Rr14),(Rp10,Rq2,Rr15),(Rp10,Rq2,Rr16),(Rp10,Rq2,Rr17),(Rp10,Rq2,Rr18
),(Rp10,Rq2,Rr19),(Rp10,Rq2,Rr20),(Rp10,Rq2,Rr21),(Rp10,Rq2,Rr22),(Rp10,Rq2,Rr23
),(Rp10,Rq2,Rr24),(Rp10,Rq2,Rr25),(Rp10,Rq2,Rr26),(Rp10,Rq2,Rr27),(Rp10,Rq2,Rr28
),(Rp10,Rq2,Rr29),(Rp10,Rq2,Rr30),(Rp10,Rq2,Rr31),(Rp10,Rq2,Rr32),(Rp10,Rq2,Rr33
),(Rp10,Rq2,Rr34),(Rp10,Rq2,Rr35),(Rp10,Rq2,Rr36),(Rp10,Rq2,Rr37),(Rp10,Rq3,Rr1)
,(Rp10,Rq3,Rr2),(Rp10,Rq3,Rr3),(Rp10,Rq3,Rr4),(Rp10,Rq3,Rr5),(Rp10,Rq3,Rr6),(Rp1
0,Rq3,Rr7),(Rp10,Rq3,Rr8),(Rp10,Rq3,Rr9),(Rp10,Rq3,Rr10),(Rp10,Rq3,Rr11),(Rp10,R
q3,Rr12),(Rp10,Rq3,Rr13),(Rp10,Rq3,Rr14),(Rp10,Rq3,Rr15),(Rp10,Rq3,Rr16),(Rp10,R
q3,Rr17),(Rp10,Rq3,Rr18),(Rp10,Rq3,Rr19),(Rp10,Rq3,Rr20),(Rp10,Rq3,Rr21),(Rp10,R
q3,Rr22),(Rp10,Rq3,Rr23),(Rp10,Rq3,Rr24),(Rp10,Rq3,Rr25),(Rp10,Rq3,Rr26),(Rp10,R
q3,Rr27),(Rp10,Rq3,Rr28),(Rp10,Rq3,Rr29),(Rp10,Rq3,Rr30),(Rp10,Rq3,Rr31),(Rp10,R
q3,Rr32),(Rp10,Rq3,Rr33),(Rp10,Rq3,Rr34),(Rp10,Rq3,Rr35),(Rp10,Rq3,Rr36),(Rp10,R
q3,Rr37),(Rp10,Rq4,Rr1),(Rp10,Rq4,Rr2),(Rp10,Rq4,Rr3),(Rp10,Rq4,Rr4),(Rp10,Rq4,R
r5),(Rp10,Rq4,Rr6),(Rp10,Rq4,Rr7),(Rp10,Rq4,Rr8),(Rp10,Rq4,Rr9),(Rp10,Rq4,Rr10),
(Rp10,Rq4,Rr11),(Rp10,Rq4,Rr12),(Rp10,Rq4,Rr13),(Rp10,Rq4,Rr14),(Rp10,Rq4,Rr15),
(Rp10,Rq4,Rr16),(Rp10,Rq4,Rr17),(Rp10,Rq4,Rr18),(Rp10,Rq4,Rr19),(Rp10,Rq4,Rr20),
(Rp10,Rq4,Rr21),(Rp10,Rq4,Rr22),(Rp10,Rq4,Rr23),(Rp10,Rq4,Rr24),(Rp10,Rq4,Rr25),
(Rp10,Rq4,Rr26),(Rp10,Rq4,Rr27),(Rp10,Rq4,Rr28),(Rp10,Rq4,Rr29),(Rp10,Rq4,Rr30),
(Rp10,Rq4,Rr31),(Rp10,Rq4,Rr32),(Rp10,Rq4,Rr33),(Rp10,Rq4,Rr34),(Rp10,Rq4,Rr35),
(Rp10,Rq4,Rr36),(Rp10,Rq4,Rr37),(Rp10,Rq5,Rr1),(Rp10,Rq5,Rr2),(Rp10,Rq5,Rr3),(Rp
10,Rq5,Rr4),(Rp10,Rq5,Rr5),(Rp10,Rq5,Rr6),(Rp10,Rq5,Rr7),(Rp10,Rq5,Rr8),(Rp10,Rq
5,Rr9),(Rp10,Rq5,Rr10),(Rp10,Rq5,Rr11),(Rp10,Rq5,Rr12),(Rp10,Rq5,Rr13),(Rp10,Rq5
,Rr14),(Rp10,Rq5,Rr15),(Rp10,Rq5,Rr16),(Rp10,Rq5,Rr17),(Rp10,Rq5,Rr18),(Rp10,Rq5
,Rr19),(Rp10,Rq5,Rr20),(Rp10,Rq5,Rr21),(Rp10,Rq5,Rr22),(Rp10,Rq5,Rr23),(Rp10,Rq5
,Rr24),(Rp10,Rq5,Rr25),(Rp10,Rq5,Rr26),(Rp10,Rq5,Rr27),(Rp10,Rq5,Rr28),(Rp10,Rq5
,Rr29),(Rp10,Rq5,Rr30),(Rp10,Rq5,Rr31),(Rp10,Rq5,Rr32),(Rp10,Rq5,Rr33),(Rp10,Rq5
,Rr34),(Rp10,Rq5,Rr35),(Rp10,Rq5,Rr36),(Rp10,Rq5,Rr37),(Rp11,Rq1,Rr1),(Rp11,Rq1,
Rr2),(Rp11,Rq1,Rr3),(Rp11,Rq1,Rr4),(Rp11,Rq1,Rr5),(Rp11,Rq1,Rr6),(Rp11,Rq1,Rr7),
(Rp11,Rq1,Rr8),(Rp11,Rq1,Rr9),(Rp11,Rq1,Rr10),(Rp11,Rq1,Rr11),(Rp11,Rq1,Rr12),(R
p11,Rq1,Rr13),(Rp11,Rq1,Rr14),(Rp11,Rq1,Rr15),(Rp11,Rq1,Rr16),(Rp11,Rq1,Rr17),(R
p11,Rq1,Rr18),(Rp11,Rq1,Rr19),(Rp11,Rq1,Rr20),(Rp11,Rq1,Rr21),(Rp11,Rq1,Rr22),(R
p11,Rq1,Rr23),(Rp11,Rq1,Rr24),(Rp11,Rq1,Rr25),(Rp11,Rq1,Rr26),(Rp11,Rq1,Rr27),(R
p11,Rq1,Rr28),(Rp11,Rq1,Rr29),(Rp11,Rq1,Rr30),(Rp11,Rq1,Rr31),(Rp11,Rq1,Rr32),(R
p11,Rq1,Rr33),(Rp11,Rq1,Rr34),(Rp11,Rq1,Rr35),(Rp11,Rq1,Rr36),(Rp11,Rq1,Rr37),(R
p11,Rq2,Rr1),(Rp11,Rq2,Rr2),(Rp11,Rq2,Rr3),(Rp11,Rq2,Rr4),(Rp11,Rq2,Rr5),(Rp11,R
q2,Rr6),(Rp11,Rq2,Rr7),(Rp11,Rq2,Rr8),(Rp11,Rq2,Rr9),(Rp11,Rq2,Rr10),(Rp11,Rq2,R
r11),(Rp11,Rq2,Rr12),(Rp11,Rq2,Rr13),(Rp11,Rq2,Rr14),(Rp11,Rq2,Rr15),(Rp11,Rq2,R
r16),(Rp11,Rq2,Rr17),(Rp11,Rq2,Rr18),(Rp11,Rq2,Rr19),(Rp11,Rq2,Rr20),(Rp11,Rq2,R
r21),(Rp11,Rq2,Rr22),(Rp11,Rq2,Rr23),(Rp11,Rq2,Rr24),(Rp11,Rq2,Rr25),(Rp11,Rq2,R
r26),(Rp11,Rq2,Rr27),(Rp11,Rq2,Rr28),(Rp11,Rq2,Rr29),(Rp11,Rq2,Rr30),(Rp11,Rq2,R

r31),(Rp11,Rq2,Rr32),(Rp11,Rq2,Rr33),(Rp11,Rq2,Rr34),(Rp11,Rq2,Rr35),(Rp11,Rq2,Rr36),(Rp11,Rq2,Rr37),(Rp11,Rq3,Rr1),(Rp11,Rq3,Rr2),(Rp11,Rq3,Rr3),(Rp11,Rq3,Rr4),(Rp11,Rq3,Rr5),(Rp11,Rq3,Rr6),(Rp11,Rq3,Rr7),(Rp11,Rq3,Rr8),(Rp11,Rq3,Rr9),(Rp11,Rq3,Rr10),(Rp11,Rq3,Rr11),(Rp11,Rq3,Rr12),(Rp11,Rq3,Rr13),(Rp11,Rq3,Rr14),(Rp11,Rq3,Rr15),(Rp11,Rq3,Rr16),(Rp11,Rq3,Rr17),(Rp11,Rq3,Rr18),(Rp11,Rq3,Rr19),(Rp11,Rq3,Rr20),(Rp11,Rq3,Rr21),(Rp11,Rq3,Rr22),(Rp11,Rq3,Rr23),(Rp11,Rq3,Rr24),(Rp11,Rq3,Rr25),(Rp11,Rq3,Rr26),(Rp11,Rq3,Rr27),(Rp11,Rq3,Rr28),(Rp11,Rq3,Rr29),(Rp11,Rq3,Rr30),(Rp11,Rq3,Rr31),(Rp11,Rq3,Rr32),(Rp11,Rq3,Rr33),(Rp11,Rq3,Rr34),(Rp11,Rq3,Rr35),(Rp11,Rq3,Rr36),(Rp11,Rq3,Rr37),(Rp11,Rq4,Rr1),(Rp11,Rq4,Rr2),(Rp11,Rq4,Rr3),(Rp11,Rq4,Rr4),(Rp11,Rq4,Rr5),(Rp11,Rq4,Rr6),(Rp11,Rq4,Rr7),(Rp11,Rq4,Rr8),(Rp11,Rq4,Rr9),(Rp11,Rq4,Rr10),(Rp11,Rq4,Rr11),(Rp11,Rq4,Rr12),(Rp11,Rq4,Rr13),(Rp11,Rq4,Rr14),(Rp11,Rq4,Rr15),(Rp11,Rq4,Rr16),(Rp11,Rq4,Rr17),(Rp11,Rq4,Rr18),(Rp11,Rq4,Rr19),(Rp11,Rq4,Rr20),(Rp11,Rq4,Rr21),(Rp11,Rq4,Rr22),(Rp11,Rq4,Rr23),(Rp11,Rq4,Rr24),(Rp11,Rq4,Rr25),(Rp11,Rq4,Rr26),(Rp11,Rq4,Rr27),(Rp11,Rq4,Rr28),(Rp11,Rq4,Rr29),(Rp11,Rq4,Rr30),(Rp11,Rq4,Rr31),(Rp11,Rq4,Rr32),(Rp11,Rq4,Rr33),(Rp11,Rq4,Rr34),(Rp11,Rq4,Rr35),(Rp11,Rq4,Rr36),(Rp11,Rq4,Rr37),(Rp11,Rq5,Rr1),(Rp11,Rq5,Rr2),(Rp11,Rq5,Rr3),(Rp11,Rq5,Rr4),(Rp11,Rq5,Rr5),(Rp11,Rq5,Rr6),(Rp11,Rq5,Rr7),(Rp11,Rq5,Rr8),(Rp11,Rq5,Rr9),(Rp11,Rq5,Rr10),(Rp11,Rq5,Rr11),(Rp11,Rq5,Rr12),(Rp11,Rq5,Rr13),(Rp11,Rq5,Rr14),(Rp11,Rq5,Rr15),(Rp11,Rq5,Rr16),(Rp11,Rq5,Rr17),(Rp11,Rq5,Rr18),(Rp11,Rq5,Rr19),(Rp11,Rq5,Rr20),(Rp11,Rq5,Rr21),(Rp11,Rq5,Rr22),(Rp11,Rq5,Rr23),(Rp11,Rq5,Rr24),(Rp11,Rq5,Rr25),(Rp11,Rq5,Rr26),(Rp11,Rq5,Rr27),(Rp11,Rq5,Rr28),(Rp11,Rq5,Rr29),(Rp11,Rq5,Rr30),(Rp11,Rq5,Rr31),(Rp11,Rq5,Rr32),(Rp11,Rq5,Rr33),(Rp11,Rq5,Rr34),(Rp11,Rq5,Rr35),(Rp11,Rq5,Rr36),(Rp11,Rq5,Rr37)。

【０２１４】

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。

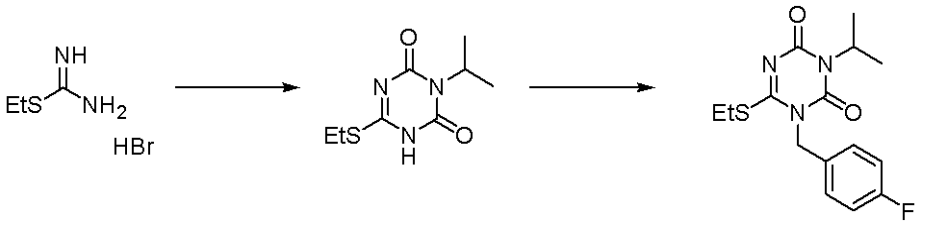
Ｍｅ：メチル
Ｅｔ：エチル
Ｂｕ：ブチル
Ａｃ：アセチル
ＴＭＳ：テトラメチルシラン
ＴＭＳ-Ｃｌ：トリメチルシリルクロライド
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＤＢＵ：１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン
ＮＭＰ：Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＨＯＡｔ：１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール
ＨＡＴＵ：ヘキサフルオロリン酸２－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム
ＰｙＢＯＰ：ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
ｒｔ：室温
Ｍ：mol/L

【実施例１】

【０２１５】

6-(エチルチオ)-1-(4-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製

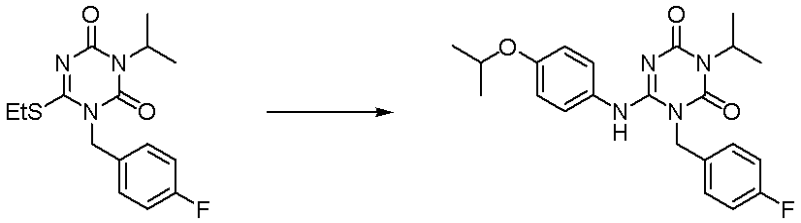
【化１０９】



S-エチルチオウレア臭化水素酸塩(14.8 g, 80 mmol)とＤＭＦ(75 mL) の混合液に、イソプロピルイソシアネート(8.2 mL, 84 mmol)とＤＢＵ(12.6 mL, 84 mmol)を氷冷下で加え、氷冷下で６時間攪拌した。反応液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(15.57 g, 96 mmol)とＤＢＵ(18.0 mL, 120 mmol)を氷冷下で加え、さらに２時間攪拌した。反応後、2mol/L 塩酸(240 mL)を氷冷下で約50分間にわたって加え、析出した固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して6-(エチルチオ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (12.29 g, 収率: 71%) を淡褐色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, t, J=7.2 Hz)), 1.33 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.05 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.81 (1H, sept, J=6.9 Hz).

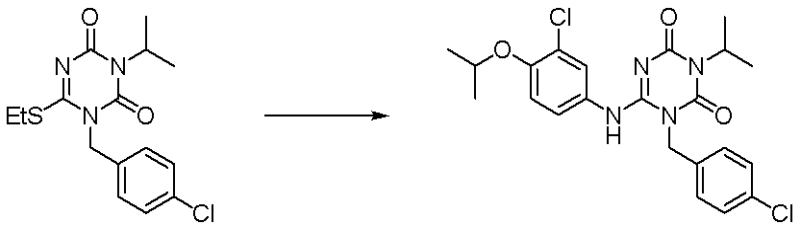
6-(エチルチオ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(4.09 g, 19 mmol)および炭酸カリウム(7.88 g, 57 mmol)とアセトニトリル(80 mL)の混合液に、4-フルオロベンジルブロミド(3.55 mL, 28.5 mmol)を加え、加熱還流下で1.5時間攪拌した。反応後、氷水(200 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで析出させて6-(エチルチオ)-1-(4-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(5.96 g, 収率: 97%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.47 (6H, d, J=6.9 Hz), 3.21 (2H, q, J=7.5 Hz), 5.02 (1H, sept, J=6.9), 5.06 (2H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m).

【実施例２】
【０２１６】
1-(4-フルオロベンジル)-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０１３３）の調製
【化１１０】

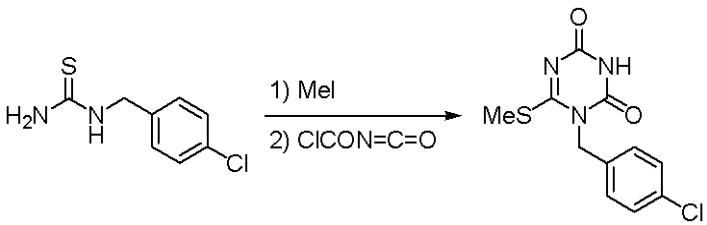


6-(エチルチオ)-1-(4-フルオロベンジル)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.323 g, 1 mmol)および4-イソプロポキシアニリン(0.907 g, 6 mmol)と1-メチル-2-ピロリドン(1 mL)の混合液をマイクロウェーブ照射下、230℃で30分間攪拌した。反応後、水(100 mL)を加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで析出させて1-(4-フルオロベンジル)-6-(4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.21 g, 収率: 51%) を無色固体として得た。

融点：176-177℃
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.34 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.44 (6H, d, J=6.9 Hz), 4.49 (1H, sept, J=6.0 Hz),4.96 (1H, sept, J=6.9 Hz), 5.18 (2H, s), 6.75-7.06 (6H, m), 7.53-7.57 (2H, m).
【実施例３】
【０２１７】
6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製（Ｉ－０２２８）
【化１１１】

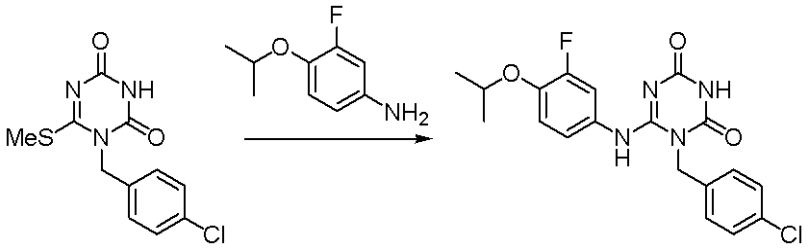


1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.60 g, 1.78 mmol)、3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン(0.99 g, 5.3 mmol)と酢酸(10 mL)の混合液を、90℃で６時間攪拌した。反応後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)に加え、酢酸エチル(100 mLで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)および飽和食塩水 (100 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を、ジエチルエーテルとヘキサンで析出させて、6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.605 g, 収率: 73%）を無色固体として得た。
融点：167℃
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.34 (6H, d, J=6.9 Hz), 4.62 (1H, m), 4.83 (1H, sept, J=6.9 Hz), 5.18 (2H, brs), 7.12-7.15 (2H, m), 7.34-7.37 (3H, m), 7.43 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.23 (1H, brs).
【実施例４】
【０２１８】
1-(4-クロロベンジル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
【化１１２】

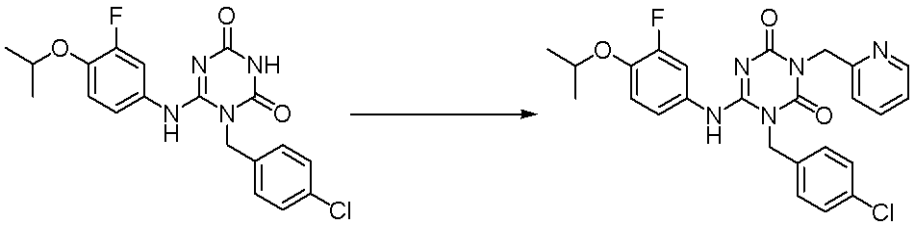


1-(4-クロロベンジル)チオウレア (11.19 g, 55.8 mmol)とメタノール(50 mL)の混合液に、ヨウ化メチル(4.18 ml, 66.9 mmol)を氷冷下で加え、室温で５時間攪拌した。反応後、減圧濃縮して得られた残渣にジクロロメタン(60 ml)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(29.2 ml, 167 mmol)を加え、N-(クロロカルボニル)イソシアネート(4.94 ml, 61.4 mmol)のジクロロメタン(20 ml)溶液を氷冷下で徐々に加え、室温で１時間攪拌した。反応後、析出した固体をろ取し、得られた固体を少量のジクロロメタンで洗浄し、減圧化で乾燥して1-(4-クロロベンジル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(9.19 g, 収率: 58%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 2.46 (3H, s), 5.04 (2H, s), 7.31-7.43 (4H, m), 11.60 (1H, brs).

【実施例５】
【０２１９】
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０２６９）の調製
【化１１３】

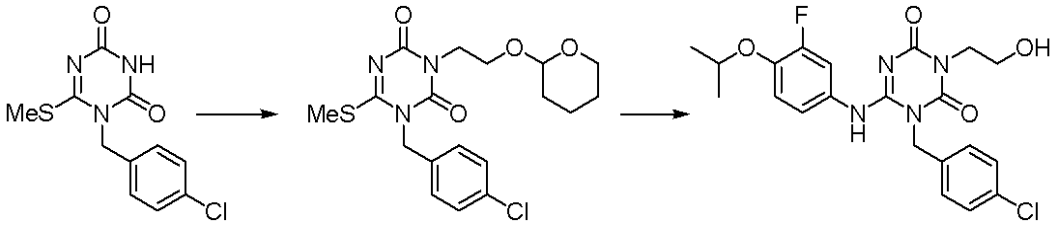


1-(4-クロロベンジル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(4.21 g, 14.8 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン (3.77 g, 22.3 mmol)、t-ブタノール(84 ml)と酢酸(17 mL)の混合液を、加熱還流下で８時間攪拌した。反応後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(300 mL)に加え、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)および飽和食塩水(100 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物をジイソプロピルエーテルで析出させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(4.54 g, 収率: 76%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.36 (6H, d, J=6.1 Hz), 4.49 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.47 (1H, m), 6.59 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.06 (1H, brs).
【実施例６】
【０２２０】
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-ピリジルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－３００）の調製
【化１１４】



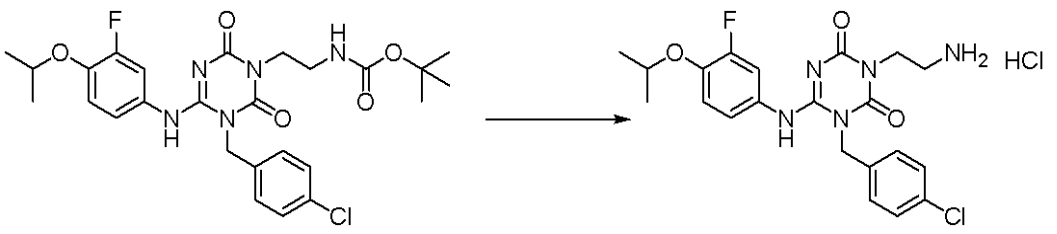
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.15 g, 0.37 mmol)とＤＭＦ(3 mL)の混合液に、カリウムt-ブトキシド(0.09 mg, 0.82 mmol)を加え、室温で5分間攪拌後、2-(ブロモメチル)ピリジン臭化水素酸塩(0.103 g, 0.41 mmol)を加え、60℃で２時間攪拌した。反応後、反応液に水(20 mL)に加え、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物をヘキサンで析出させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-ピリジルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.069 g, 収率: 37%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.36 (2H, d, J=6.2 Hz), 4.47 (1H, sept, J=6.2 Hz), 5.15 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.51 (1H, m), 6.62 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.17-7.48 (7H, m), 7.65 (1H, m), 8.53 (1H, m).

【実施例７】
【０２２１】
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０２７３）の調製
【化１１５】



1-(4-クロロベンジル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.28 g, 1 mmol)、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタノール(0.15 g, 1.000 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.53 g, 2 mmol)とＴＨＦ(5 mL)の混合液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(0.23 ml, 1.2 mmol)を氷冷下でゆっくり滴下後、室温で３時間攪拌した。反応液に水(20 mL)に加え、酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(メチルチオ)-3-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.32 g, 収率: 78%）を無色アモルファスとして得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.42-1.83 (6H, m), 2.58 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.74-4.32 (5H, m), 4.63 (1H, m), 5.10 (2H, s), 7.28-7.33 (4H, m).

1-(4-クロロベンジル)-6-(メチルチオ)-3-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.32 g, 0.78 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(0.40 g, 2.4 mmol)と酢酸(3 mL)の混合液を、100℃で３時間攪拌した。反応後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)に加え、クロロホルム(100 mL×2)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム）で精製して得られた目的物を、ジイソプロピルエーテルとヘキサンで析出させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.12 g, 収率: 33%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=5.9 Hz), 1.96 (1H, t, J=5.9 Hz), 3.83 (2H, m), 4.05 (2H, m), 4.47 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.17 (2H, s), 6.48 (1H, m), 6.58 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.5), 7.47 (2H, d, J=8.5), 7.56 (1H, brs).
【実施例８】
【０２２２】
3-(2-アミノエチル)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩（Ｉ－０２９０）の調製
【化１１６】



3-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエチル)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.44 g, 0.8 mmol)に4mol/L 塩酸ジオキサン溶液 (5 mL)を氷冷下で加え、室温で１時間攪拌した。反応後、析出した固体をろ取し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、3-(2-アミノエチル)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩(0.31 g, 収率: 81%）を無色固体として得た。

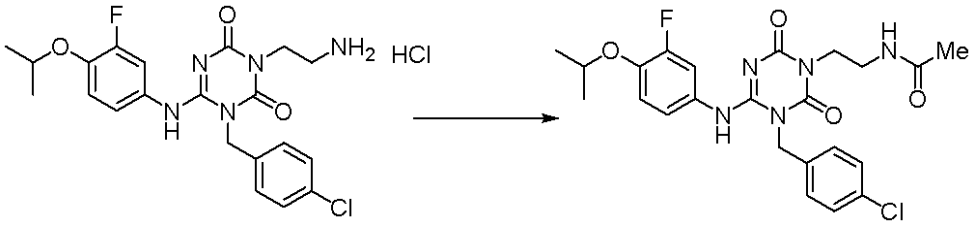
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J=5.9 Hz), 3.01 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.57 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.27 (2H, brs), 6.98-7.17 (3H, m), 7.42 (3H, s), 7.87 (2H, brs).

【実施例９】

【０２２３】

3-(2-アセチルアミノエチル)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０２９２）の調製

【化１１７】



3-(2-アミノエチル)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩 (0.104 g, 0.22 mmol)、トリエチルアミン(0.074 mL, 0.54 mmol)、ジメチルアミノピリジン(0.026 g, 0.22 mmol)とＴＨＦ(2 mL)の混合液に、アセチルクロリド(0.023 mL, 0.32 mmol)を氷冷下で滴下後、室温で30分間攪拌した。反応液に水(20 mL)に加え、酢酸エチル(10 mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、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、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物をジイソプロピルエーテルとヘキサンで析出させて、3-(2-アセチルアミノエチル)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.104 g, 収率: 99%）を無色固体として得た。

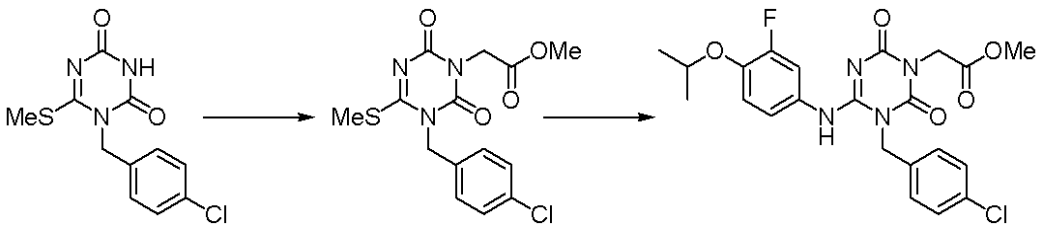
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.86 (3H, s), 3.51 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.47 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.16 (2H, s), 5.83 (1H, m), 6.51 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.27-7.51 (5H, m).

【実施例１０】

【０２２４】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(メトキシカルボニルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０３３８）の調製

【化１１８】

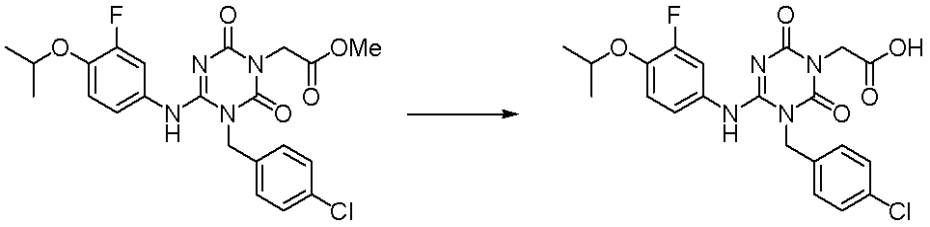


1-(4-クロロベンジル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.28 g, 1 mmol)とＴＨＦ(3 mL)の混合液に、ＤＢＵ(0.166 mL, 1.1 mmol)を加え、室温で5分間攪拌した。さらに、ブロモ酢酸メチル(0.104 mL, 1.1 mmol)を加えて室温で３時間攪拌し

た。反応液に水(20 mL)に加え、析出した固体をろ取して乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-3-(メトキシカルボニルメチル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（0.25 g, 収率: 69%）を無色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$): 2.59 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.27-7.35 (4H, m).

1-(4-クロロベンジル)-3-(メトキシカルボニルメチル)-6-(メチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（0.24 g, 0.68 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(0.17 mg, 1.03 mmol)、t-ブタノール（4.8 mL)と酢酸(0.4 mL)の混合液を加熱還流下で３２時間攪拌した。反応後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）に加え、酢酸エチル(10 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して得られた目的物を、ジイソプロピルエーテルで析出させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(メトキシカルボニルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.31 g, 収率: 95%）を無色アモルファスとして得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=5.9 Hz), 3.78 (3H, s), 4.47 (1H, sept, J=5.9 Hz), 4.58 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.50 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.28-7.47 (5H, m).

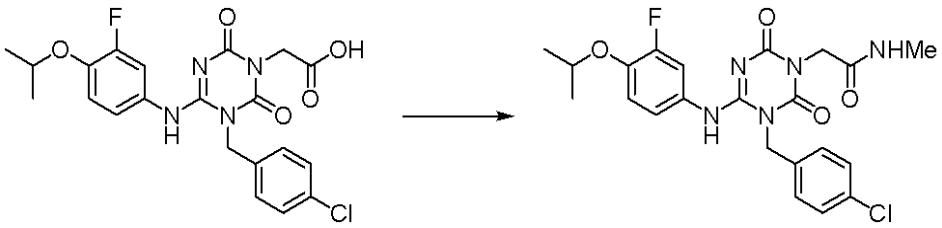
【実施例１１】
【０２２５】
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０２８４）の調製
【化１１９】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(メトキシカルボニルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.30 g, 0.63 mmol)、メタノール(3 mL)とＴＨＦ(3 mL)の混合液に、１mol/L 水酸化リチウム(3.8 mL)を氷冷下で加え、室温で１時間攪拌した。反応後、2mol/L 塩酸でpH2以下に調整して飽和食塩水(20 mL)に加え、クロロホルム(10 mL×3)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルとヘキサンで析出させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（0.28 g, 収率: 97%）を無色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.36 (6H, d, J=6.1 Hz), 4.47 (1H, sept, J=6.1 Hz), 4.62 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.51 (1H, m), 6.60 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.64 (1H, brs).

【実施例１２】
【０２２６】
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(メチルカルバモイルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０２９４）の調製

【化１２０】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(ヒドロキシカルボニルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.083 g, 0.19 mmol)とＤＭＦ(2 mL)の混合液に、メチルアミン塩酸塩(0.015 g, 0.21 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.03 g, 0.2 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.002 g, 0.02 mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.038 g, 0.2 mmol)およびトリエチルアミン(0.03 mL, 0.21 mmol)を加えて60℃で4時間攪拌した。反応後、反応液を水(20 mL)に加え、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(10 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を、ジイソプロピルエーテルで析出させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(メチルカルバモイルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.076 g, 収率: 89%）を無色固体として得た。

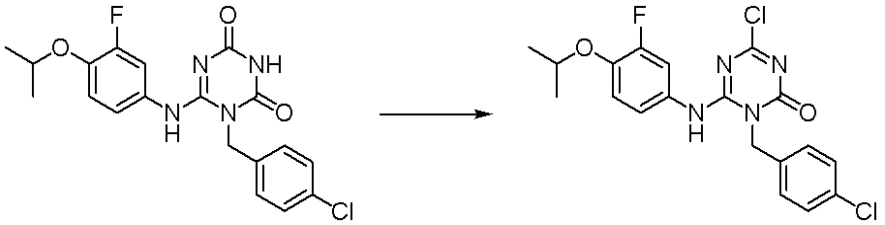
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.85 (3H, d, J=4.9 Hz), 4.37 (2H, s), 4.46 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.15 (2H, s), 5.78 (1H, d, J=4.7 Hz), 6.46 (1H, m), 6.57 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.27-7.46 (4H, m), 7.99 (1H, ms).

【実施例１３】

【０２２７】

4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンの調製

【化１２１】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.486 g, 1.2 mmol)にオキシ塩化リン(2.24 mL, 24 mmol)を加え、50℃で２時間攪拌した。反応後、減圧濃縮して得られた残渣を、酢酸エチル(30 mL)で溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)および飽和食塩水(10 mL)で洗浄した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(0.57 g）を粗製物として得た。

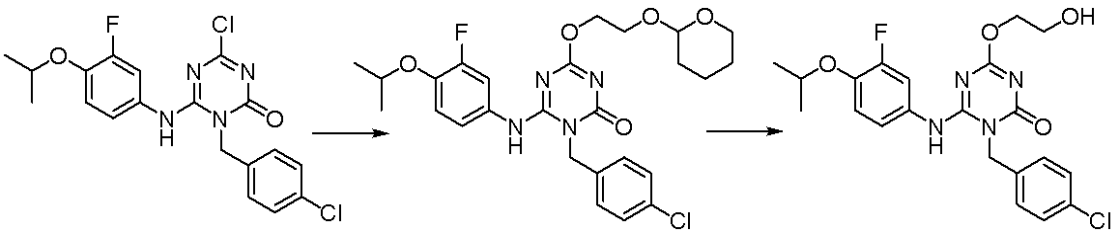
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.35 (6H, d, J=6.3 Hz), 4.51 (1H, sept, J=6.3 Hz), 5,28 (2H, s), 6.72 (1H, brs), 6.80 (1H, m), 6.91 (1H, m), 7.08 (1H, m), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz).

【実施例１４】

【０２２８】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン（Ｉ－０４３４）の調製

【化１２２】



2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エタノール(0.17 mL, 1.25 mmol相当)のＴＨＦ(5.6 mL)の混合液に、60%水素化ナトリウム(0.05 g, 1.25 mmol)を加え、室温で10分間攪拌後、4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンの粗製物(0.224 g, 0.5 mmol相当)のＴＨＦ(2 mL)溶液を氷冷下で加え、室温で５時間攪拌した。反応後、反応液に半飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)に加え、酢酸エチル(50 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、得られた目的物をヘキサンで析出させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(0.166 g, 収率: 62%）を無色油状物として得た。

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(0.15 g, 0.28 mmol)とメタノール(1.5 mL)の混合液に、p-トルエンスルホン酸水和物(0.08 g, 0.4 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応後、反応液を半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)に加え、酢酸エチル(20 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム）で精製した。得られた目的物を、ヘキサンで析出させて1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (0.104 g, 収率: 83%）を無色固体として得た。

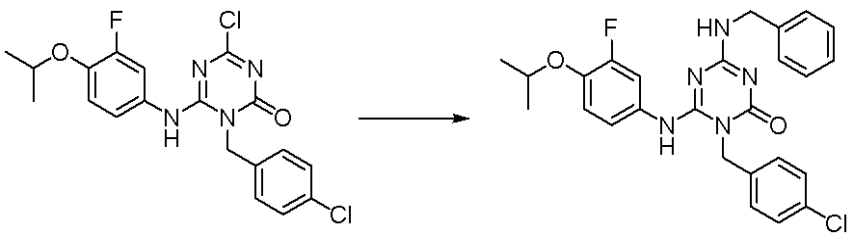
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.34 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.53 (1H, brs), 3.91 (2H, brs), 4.44-4.52 (3H, m), 5.30 (2H, s), 6.60 (1H, brs), 6.75-7.10 (3H, m), 7.27-7.43 (4H, m).

【実施例１５】

【０２２９】

4-ベンジルアミノ-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン（Ｉ－０４３５）の調製

【化１２３】



4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンの粗製物(0.19 g, 0.4 mmol相当)のＴＨＦ(4.7 mL)の混合液に、ベンジルアミン(0.108 mL, 1 mmol)を加え室温で6時間攪拌した。反応液に水(10 mL)

と酢酸エチル(10 mL)を加え、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、減圧下で乾燥して、4-ベンジルアミノ-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(0.102 g, 収率: 52%）を無色固体として得た。

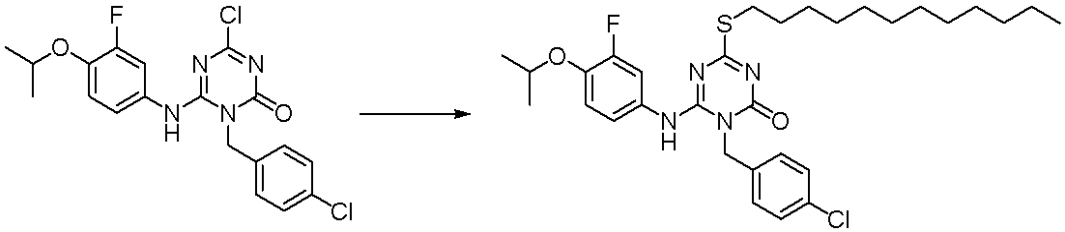
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.25 (6H, d, J=5.7 Hz), 4.28 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.54 (1H, sept, J=5.7 Hz), 5.22 (2H ,m), 7.08-7.52 (8H, m), 7.90 (1H, brs), 8.94 (1H, brs).

【実施例１６】

【０２３０】

1-(4-クロロベンジル)-4-(ドデシルチオ)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン（Ｉ－０４３６）の調製

【化１２４】



1-ドデカンチオール(0.24 mL, 1.0 mmol)のＴＨＦ(4.8 mL)の混合液に、60%水素化ナトリウム(0.045 g, 1.0 mmol)を加え、室温で10分間攪拌後、4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オンの粗製物(0.19 g, 0.4 mmol相当)のＴＨＦ(2 mL)溶液を氷冷下で加え、50℃で５時間攪拌した。反応液に半飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)を加え、酢酸エチル (50 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を、ヘキサンで析出させて1-(4-クロロベンジル)-4-(ドデシルチオ)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(0.092 g, 収率: 39%）を無色油状物として得た。

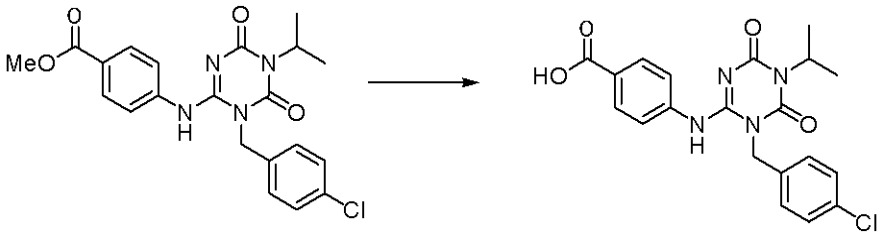
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 0.89 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.27 (14H, s), 1.34 (6H, d, J=6 Hz), 1.50-1.70 (6H, m), 3.02 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.48 (1H, sept, J=6 Hz), 5.26 (2H, s), 6.52 (1H, brs), 6.75 (1H, m), 6.88 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.28-7.50 (4H, m).

【実施例１７】

【０２３１】

1-(4-クロロベンジル)-6-(4-ヒドロキシカルボニルフェニルアミノ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０２５２）の調製

【化１２５】



1-(4-クロロベンジル)-6-(4-メトキシカルボニルフェニルアミノ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.70 g, 1.63 mmol)、メタノール(4 mL)とＴＨＦ (4 mL)の混合液に、2mol/L 水酸化リチウム (4.9 mL)を氷冷下で加え、室温で８時間攪拌し

た。反応液を、水(50 mL)に加え、2mol/L 塩酸でpH3以下に調整後、酢酸エチル(50 mL×2)で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄して、1-(4-クロロベンジル)-6-(4-ヒドロキシカルボニルフェニルアミノ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.60 g, 収率: 89%）を無色固体として得た。

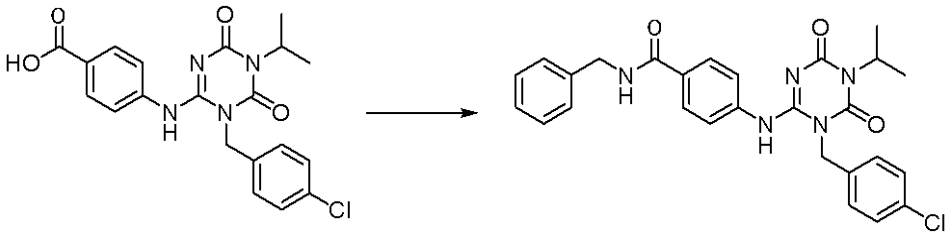
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.46 (6H, d, J=6.9 Hz), 4.98 (1H, sept, J=6.9 Hz), 5.19 (2H, s), 6.90 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.1 Hz).

【実施例１８】

【０２３２】

1-(4-クロロベンジル)-6-[4-(N-ベンジルカルバモイル)フェニルアミノ]-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０２５９）の調製

【化１２６】



1-(4-クロロベンジル)-6-(4-ヒドロキシカルボニルフェニルアミノ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.08 g, 0.19 mmol)とＴＨＦ(2 mL)の混合液に、ベンジルアミン(0.023 mL, 0.21 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.03 g, 0.21 mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.041 g, 0.2 mmol)およびトリエチルアミン(0.03 mL, 0.21 mmol)を氷冷下で加え、室温で4時間攪拌した。反応液を水(30 mL)に加え、酢酸エチル(30 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(30 mL)で洗浄後、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、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を、ジエチルエーテルで析出させて、1-(4-クロロベンジル)-6-[4-(N-ベンジルカルバモイル)フェニルアミノ]-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.07 g, 収率: 72%）を無色固体として得た。

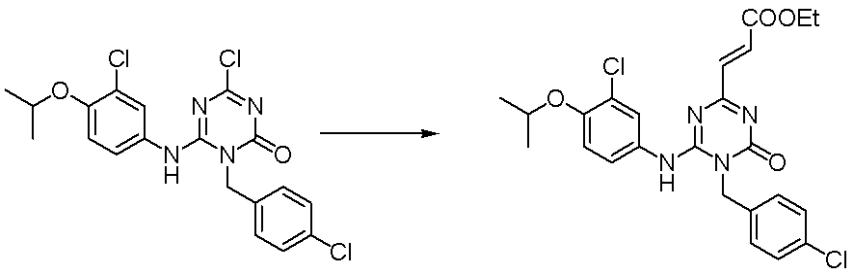
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.43 (6H, d, J=6.9 Hz), 4.67 (2H, d, J=4.0 Hz), 4.96 (1H, sept, J=6.9 Hz), 5.18 (2H, s), 6.34 (1H, m), 6.88 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, brs), 7.29-7.34 (6H, m), 7.50 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J=8.4 Hz).

【実施例１９】

【０２３３】

1-(4-クロロベンジル)6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-4-ヒドロキシカルボニルエチル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン（Ｉ－０５７９）の調製

【化１２７】

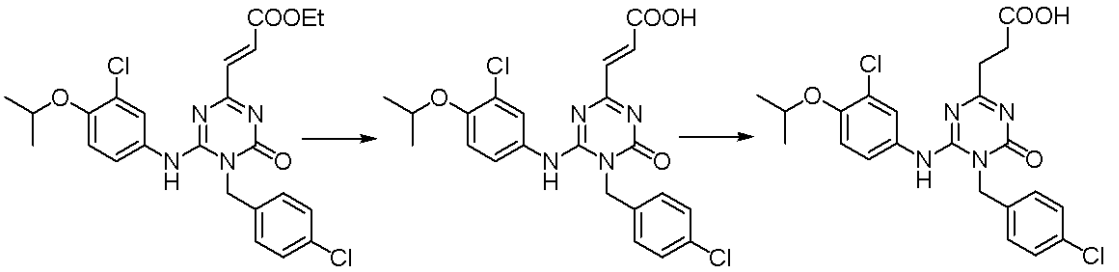


4-クロロ-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1,

3,5-トリアジン-2(1H)-オン(0.15 g, 0.34 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(ＩＩ)ジクロリド(22.23 mg, 0.034 mmol)およびＴＨＦ(3 mL)の混合液を窒素置換した後に、(E)-エチル- 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アクリレート(0.063.g, 0.49 mmol)および２ｍｏｌ／Ｌ炭酸カリウム(0.682 ml, 1.364 mmol)を加え、加熱還流下で7時間攪拌した。反応後、水(30 mL) に加え、クロロホルム(30 mL)で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣を、高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 50-80%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-エトキシカルボニルエテニル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(0.05 g, 収率: 30%)を淡橙色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.20-1.28 (9H, m), 4.17-4.22 (2H, m), 4.54 (1H, brs), 5.10 (2H, brs), 7.40 (8H, brs), 8.14 (1H, s), 9.77 (1H, s).

【化１２８】



1-(4-クロロベンジル)6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-エトキシカルボニルエテニル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (0.05 g, 0.1 mmol)、 THF (1 ml)、EtOH (1 ml)、 水 (0.3 ml)の混合液に、水酸化リチウム水和物 (12.5 mg, 0.3 mmol)を加え、室温で３日間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製し、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-4-ヒドロキシカルボニルエテニル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(27 mg, 収率: 57%）を淡橙色油状物として得た。

得られた中間体をメタノール (3 mL)に溶解し、H-Cube (10%Pt-C, H2 = 1atm)を用いて接触還元を行った後、高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 50-80%)で精製し、1-(4-クロロベンジル)6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-4-ヒドロキシカルボニルエチル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(2.3 mg, 収率: 8.5%）を無色油状物として得た。

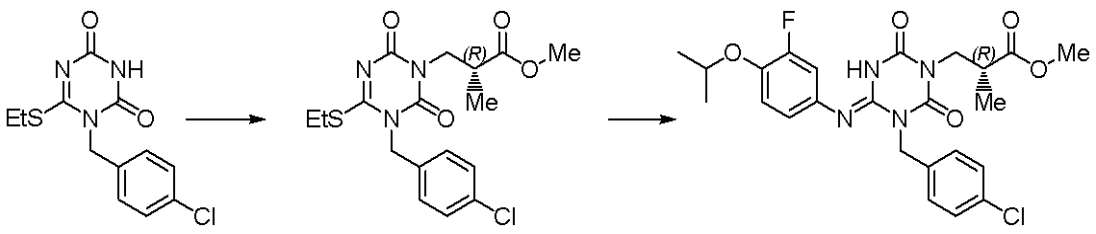
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.36 (6H, d, J=5.7 Hz), 2.22 (1H, t, J=7.8 Hz), 2.74 (3H, brs), 4.48 (1H, sept, J=5.7 Hz), 5.18 (2H, s), 6.88 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.4 Hz).

【実施例２０】

【０２３４】

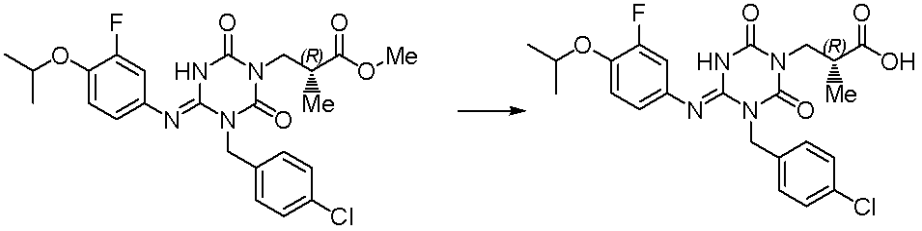
(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル) -1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０４６１）の調製

【化１２９】



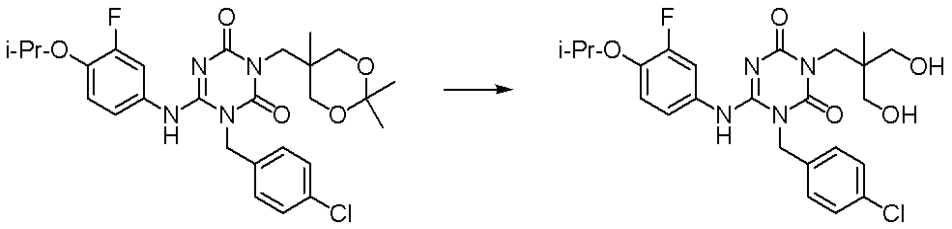
1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (1.00 g, 3.4 mmol)、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート (1.02 g, 4.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.15 g, 4.4 mmol)およびジオキサン (8 mL) の混合液に、(R)-(-)-3-ヒドロキシイソ酪酸メチル (0.52 g, 4.4 mmol)をゆっくり加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水 (40 mL) に加え、酢酸エチル (20 mL×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.98 g, 収率: 74%）を無色アモルファスとして得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.19 (3H, d, J=5.7 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.96 (1H, m), 3.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.60 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4.21 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.34 (4H, m).

(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.32 g, 0.8 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン (0.20 g, 1.2 mmol)、酢酸 (0.72 g, 12 mmol)およびt-ブタノール (6) の混合液を、加熱還流下で一夜攪拌した。反応後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) に加え、酢酸エチル (40 mL×2) で抽出した。抽出液を２ｍｏｌ／Ｌ塩酸水 (20 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して得られた目的物を、ジエチルエーテルで粉末化して、(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (0.29 g, 収率: 71%）を薄紫色粉末として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.19 (3H, d, J=5.7 Hz), 1.37 (6H, d, J=5.7 Hz), 2.90 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.91 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.47 (1H, sept, J=5.7 Hz), 5.16 (2H, m), 6.49-6.62 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.29-7.47 (5H, m).
【実施例２１】
【０２３５】
(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０４６４）の調製
【化１３０】



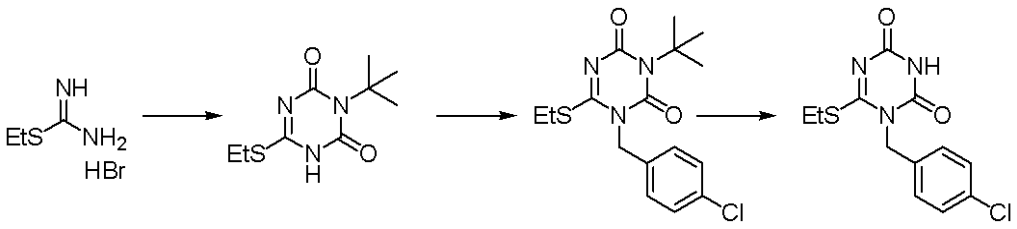
(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (0.26 g, 0.5 mmol)およびジオキサン (4 mL) の混合液に、１ｍｏｌ／Ｌ水酸化リチウム (1.6 mL)を加え、50℃で６時間攪拌した。反応後、水 (50 mL)を加え、２ｍｏｌ／Ｌ塩酸でpH3程度に調整し、析出した固体をろ取し、40℃で2時間乾燥して(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.21 g, 収率: 84%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.19 (3H, d, J=5.7 Hz), 1.34 (6H, d, J=5.7 Hz), 2.91 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.11 (1H, m), 4.44 (1H, sept, J=5.7 Hz), 5.16 (2H, s), 6.47-6.60 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.28-7.44 (4H, m), 7.94 (1H, brs).
【実施例２２】

【０２３６】
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-[2,2-ジ(ヒドロキシメチル)プロピル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（Ｉ－０２７４）の調製
【化１３１】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-(2,2,5-トリメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (7.9 g, 14.44 mmol)およびメタノール (160 mL) の混合液に、p-トルエンスルホン酸１水和物 (5.49 g, 28.9 mmol)を加え、室温で１時間攪拌した。反応後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) に加え、酢酸エチル (300 mL×2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (300 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を水で粉末化し、ろ取後70℃で6時間乾燥して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-3-[2,2-ジ(ヒドロキシメチル)プロピル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (5.12 g, 収率: 70%）を白色粉末として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.26-3.46 (6H, m), 3.99 (2H, s), 4.48 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.19 (2H, s), 6.49-6.64 (2H, m), 6.99 (1H, m), 7.30-7.51 (5H, m).

元素分析
計算値　C24H28ClFN4O5・1/3H2O,
　　C: 56.19, H: 5.63, Cl: 6.91, F: 3.70, N: 10.92
　　水分：1.18%
実測値 C: 56.33, H: 5.60, Cl: 6.79, F: 3.58, N: 11.06
　カールフィッシャー水分測定値：1.02%
【実施例２３】
【０２３７】
1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
【化１３２】



S-エチルチオウレア臭化水素酸塩(1.85 g, 10 mmol) とＤＭＦ(9.3 mL) の混合液に、t-ブチルイソシアネート (1.2 mL, 10.5 mmol) とＤＢＵ (1.9 mL, 12.8 mmol) を氷冷下で加え、氷冷下で６時間攪拌した。反応液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(1.95 g, 12 mmol)とＤＢＵ(1.9 mL, 12.8 mmol)を氷冷下で加え、さらに２時間攪拌した。2mol/L塩酸(80 mL) を氷冷下で約50分間にわたって加え、析出した固体をろ取した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して、6-(エチルチオ)-3-t-ブチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (1.15g, 収率: 50%）を淡褐色

固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.55 (9H, s), 3.03 (2H, q, J=7.3), 12.30 (1H, brs)

6-(エチルチオ)-3-t-ブチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (22.93 g, 100 mmol)、4-クロロベンジルブロミド (22.60 g, 110 mmol)およびアセトニトリル (200 mL) の混合液に、炭酸カリウム(17.97 g, 130 mmol)を加え, 加熱還流下で３時間攪拌した。反応液をろ過し、不溶物を除去した。ろ液を減圧濃縮して、3-t-ブチル-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの粗製物 39.9gを微褐色油状物として得た。

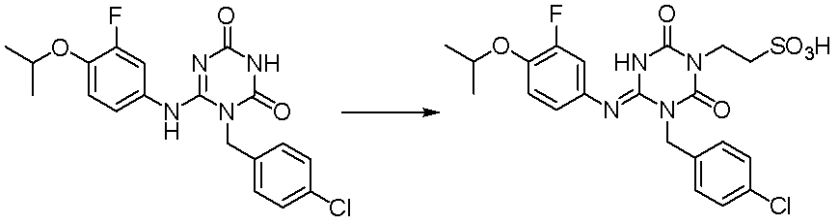
得られた粗製物にトリフルオロ酢酸 (100 mL) を氷冷下で加え、室温で１７時間攪拌した。反応液を減圧留去して得られた粗製物を固化させて、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (29.03 g, 収率: 97%) を微褐色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / d6-DMSO): 1.25 (3H, t, J=7.3 Hz), 3.08 (2H, q, J=7.3 Hz), 5.02 (2H, s), 7.30-7.33 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m), 11.61 (1H, s).

【実施例２４】

【０２３８】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-スルホエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６５４）の調製

【化１３３】



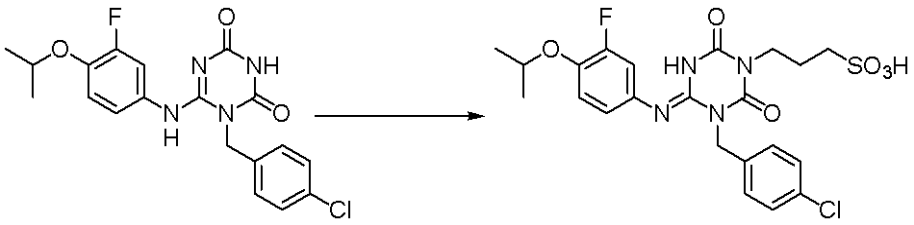
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (100 mg, 0.247 mmol)とＤＭＦ (2 mL) の混合液に、炭酸セシウム(105 mg, 0.321 mmol)を加え、室温で５分間攪拌した。さらに2-ブロモエタンスルホン酸ナトリウム (62.5 mg, 0.296 mmol)を加え、120℃で１時間攪拌した。反応液に1mol/L塩酸水を加えて酸性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-スルホエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (22 mg, 収率: 17%) を淡褐色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.62-2.67 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, m), 4.54 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.17 (2H, s), 6.90 (1H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.35-7.42 (4H, m).

【実施例２５】

【０２３９】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(3-スルホプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６４５）の調製

【化１３４】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジン(1H,3H)-2,4-ジオン (200 mg, 0.494 mmol)とＤＭＦ (4 mL) の混合液に、t-ブトキシドカリウム(83 mg, 0.741 mmol)を加え, 室温で１０分間攪拌した。さらに1,3-プロパンスルトン (91 mg, 0.741 mmol)を加え、90℃で２時間攪拌した。反応液に4mol/L塩酸ジオキサン溶液 (20 mL)を加えて酸性にした後、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製し、得られた目的物を酢酸エチルで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(3-スルホプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (96 mg, 収率: 37%) を無色固体として得た。

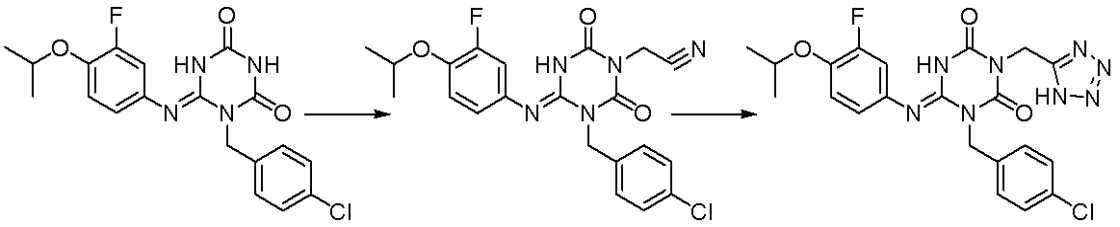
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.81 (2H, m), 2.35-2.40 (2H, m), 3.70-3.74 (2H, m), 4.54 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.19 (2H, s), 6.90 (1H, m), 7.07-7.13 (2H, m), 7.34-7.42 (4H, m).

【実施例２６】

【０２４０】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(5-テトラゾリルメチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（I-１２９７）の調製

【化１３５】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4(1H,3H)-ジオン (1.214 g, 3 mmol)、2-ブロモアセトニトリル (0.4 g, 3.3 mmol)とＤＭＦ (6 mL) の混合液に、炭酸カリウム(0.54 g, 3.9 mmol)を加え、60℃で１時間攪拌した。反応液に水 (150 mL)を加え、酢酸エチル (150 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-シアノメチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (0.78 g, 収率: 59%) を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=6.1 Hz), 4.47 (1H, sept, J=6.1 Hz), 4.69 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.49 (1H, m), 6.59 (1H, m), 6.99 (1H, m), 7.32 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.49 (2H, d, J=6.6 Hz), 7.74 (1H, s).

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-シアノメチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (0.10g, 0.23 mmol)、塩化アンモニウム (84 mg, 1.58 mmol)とＤＭＦ (2 mL) の混合液に、アジ化ナトリウム(73.2 mg, 1.13 mmol)を加え、95℃で２時間攪拌した。反応液に水 (150 mL)を加え、酢酸エチル (150 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮

した。得られた残渣をＨＰＬＣで精製して、得られた目的物をエチルエーテルで粉末化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(5-テトラゾリルメチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（60 mg，収率：55%）を無色粉末として得た。

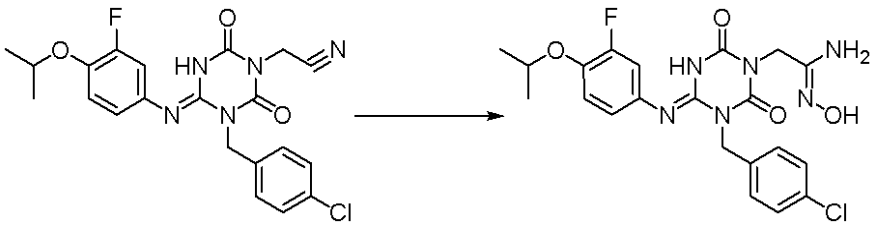
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6）：1.27（6H，d，J=5.9 Hz），4.59（1H，m），5.15-5.27（4H，m），6.60（1H，brs），7.00-7.45（7H，m），9.44（1H，mbrs）.

【実施例２７】

【０２４１】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-アミノ-2-ヒドロキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０５９９)の調製

【化１３６】



ナトリウムメトキシド（34.1 mg，0.63 mmol)とメタノール（2 mL）の混合液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（43.8 mg，0.631 mmol)を氷冷下で加えた。中和した後、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-シアノメチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（0.14 g，0.315 mmol)を加え、還流下で２時間攪拌した。水(150 mL)を加え、酢酸エチル（150 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水（150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をエチルエーテルで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-アミノ-2-ヒドロキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（91 mg，収率：61%）を無色固体として得た。

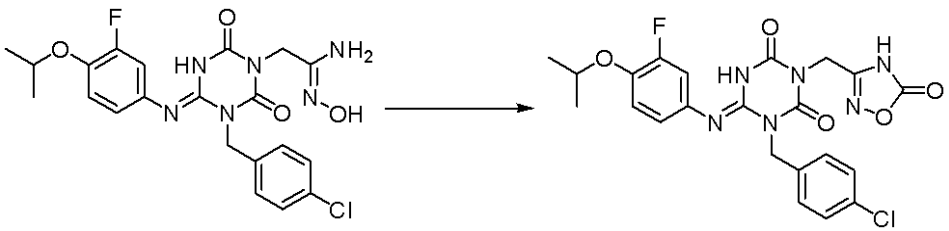
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6）：1.27（6H，d，J=5.9 Hz），4.34（2H，brs），4.58（1H，m），5.25（2H，brs），5.43（2H，brs），7.00-7.45（7H，m），8.99（1H，brs），9.28（1H，brs）.

【実施例２８】

【０２４２】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イルメチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６０１）の調製

【化１３７】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-アミノ-2-ヒドロキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（80 mg，0.17 mmol)とピリジン(2 mL)の混合液に、クロル炭酸エチル(20 mg，0.19 mmol)を加え、室温で一夜攪拌した。さらに反応液を還流下で7時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィー（0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル

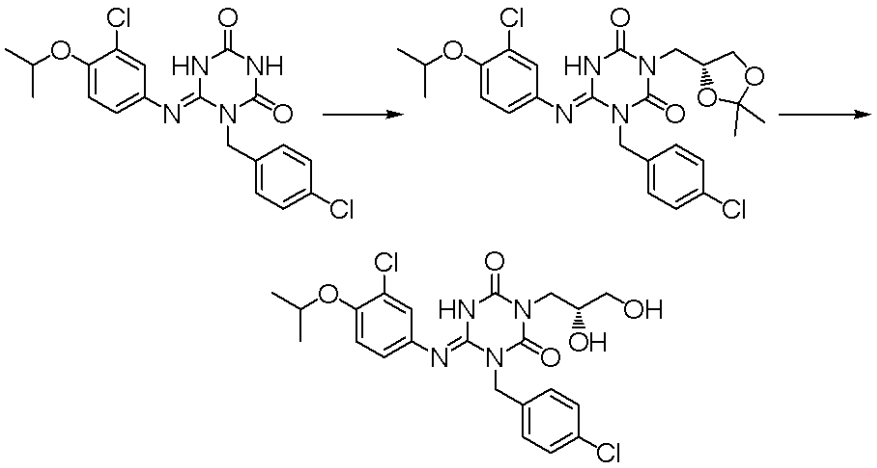
メチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（20 mg，収率：24％）を無色アモルファスとして得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6）：1,27（6H，d，J=5.9 Hz），4.60（1H，sept，J=5.9 Hz），4.86（2H，s），5.27（2H，s），7.00-7.50（7H，m），9.44（1H，brs），12.48（1H，brs）.

【実施例２９】

【０２４３】

(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６３８）の調製

【化１３８】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(300 mg，0.712 mmol)，(S)-4-(ブロモメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン(222 mg，1.14 mmol)、カリウム-t-ブトキシド(176 mg，1.57 mmol)とＤＭＦ(6 mL)の混合液を、60℃で16時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(116 mg，収率：30％）を無色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6）：1.23-1.32（12H，m），3.73-3.76（2H，m），3.94-3.98（2H，m），4.24-4.26（1H，m），4.64（1H，brs），5.25（2H，s），7.16-7.25（2H，m），7.38-7.47（5H，m），9.30（1H，s）.

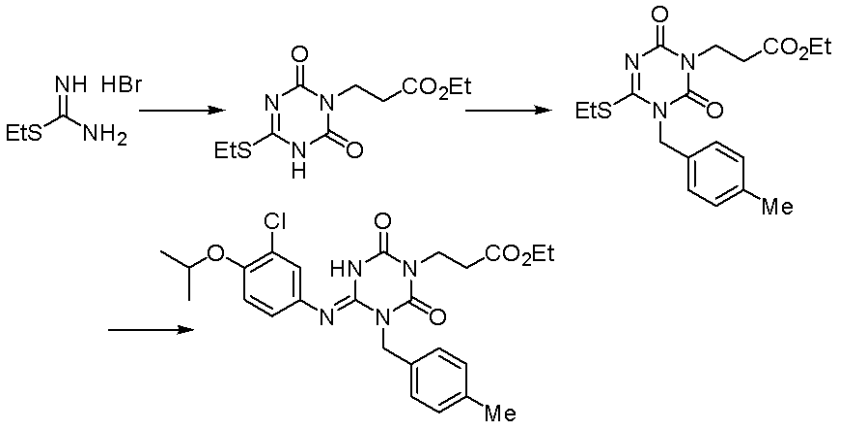
(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(110 mg，0.205 mmol)のメタノール(4 mL)溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物(59 mg，0.31 mmol)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレンとヘキサンで固化して、(R)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(88 mg，収率：86％）を無色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6）：1.28（6H，d，J=5.6 Hz），3.68-3.84（4H，m），4.54（1H，brs），4.73（1H，brs），5.25（2H，s），7.16-7.25（2H，m），7.38-7.46（5H，m），9.23（1H，s）.

【実施例３０】

【０２４４】

6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８６６）の調製

【化１３９】



S-エチルチオウレア臭化水素酸塩(6.00 g, 32.4 mmol) とＤＭＦ(30 mL) の混合液に、3-イソシアナトプロピオン酸エチル (4.48 mL, 34.0 mmol) とＤＢＵ (5.13 mL, 34.0 mmol) を氷冷下で加え、氷冷下で5時間攪拌した。反応液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(6.31 g, 38.9 mmol)とＤＢＵ(7.33 mL, 49.0 mmol)を氷冷下で加え、室温で1時間攪拌した。反応液に2mol/L塩酸(96 mL) を氷冷下で約15分間にわたって加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮して、6-(エチルチオ)-3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(7.86 g, 収率: 89%）を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.16 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.07-4.17 (4H, m).

6-(エチルチオ)-3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(4.00 g, 14.6 mmol)、4-メチルベンジルブロミド (3.25 g, 17.6 mmol)およびアセトニトリル (80 mL) の混合液に、炭酸カリウム(3.03 g, 22.0 mmol)を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応液をろ過し、不溶物を除去した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、6-(エチルチオ)-3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(5.10 g, 収率: 92%）を淡黄色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.35 (3H, s), 2.71 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.21 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.24 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.09 (2H, s), 7.16 (4H, d, J = 8.2 Hz), 7.23 (4H, d, J = 8.2 Hz).

6-(エチルチオ)-3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(398 mg, 1.05 mmol)、3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン(294 mg, 1.58 mmol)、酢酸(0.905 mL)およびt-ブタノール(4 mL)の混合液を、加熱還流下で5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(393 mg, 収率: 74%）を淡桃色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.13-1.20 (3H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.28 (3H, s), 2.55 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.33-3.39 (2H, m), 3.98-4.06 (2H, m), 4.60-4

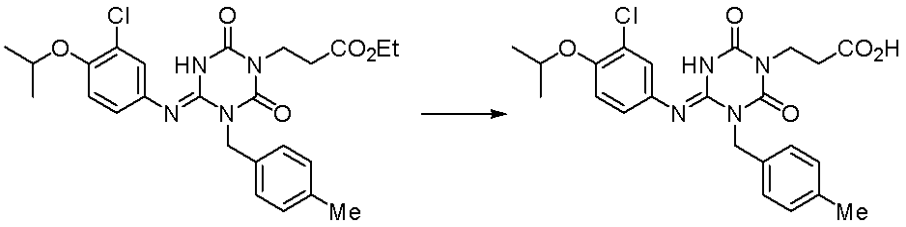
.62 (1H, m), 5.21 (2H, s), 7.12-7.23 (6H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 9.26 (1H, brs).

【実施例３１】

【０２４５】

6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-1-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８９６）の調製

【化１４０】



6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-エトキシカルボニルエチル)-1-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(371 mg, 0.741 mmol)、メタノール(2 mL)およびＴＨＦ(2 mL)の混合液に、1mol/L 水酸化リチウム(2.4 mL)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮後、反応液に2mol/L塩酸(1.3 mL)を加えた。析出した結晶をろ取し、酢酸エチル／ヘキサンから固化して、6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-1-(4-メチルベンジル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(247 mg, 収率: 71%）を無色固体として得た。

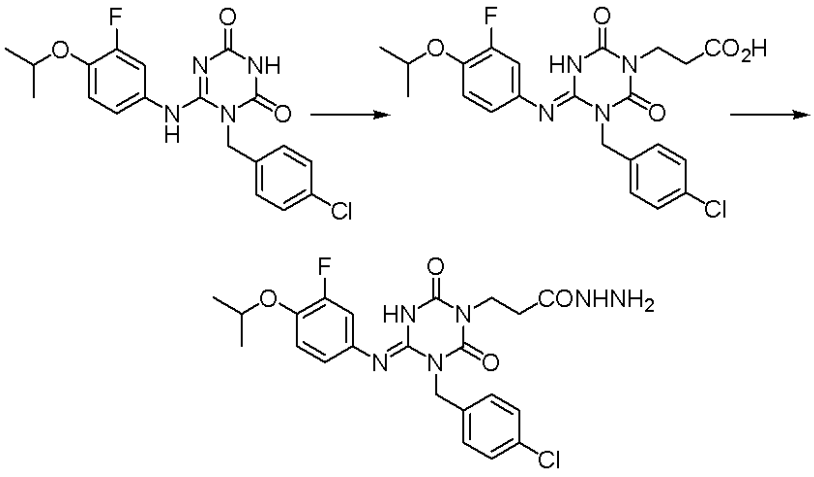
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (6H, d, J = 5.8 Hz), 2.28 (3H, s), 2.49-2.52 (2H, m), 3.93-3.95 (2H, m), 4.59-4.62 (1H, m), 5.19 (2H, s), 7.12-7.23 (7H, m).

【実施例３２】

【０２４６】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドラジンカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６４４）の調製

【化１４１】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (2 g, 4.94 mmol)とDMF (30 mL) の混合液に、t-ブトキシカリウム(1.331 g, 11.86 mmol)を加え、室温で５分間攪拌した。さらに反応液にメチル アクリレート (1.074 mL, 11.86 mmol)を加え、60℃で1.5時間攪拌した。反応液にt-ブトキシカリウム(0.554 g, 4.94 mmol)とメチル アクリレート (0.448 mL, 4.94 mmol)を追加し、60℃で２時間攪拌後、水 (0.5 mL)を加えて80℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に2mol/L塩酸水 (80 mL)を加え、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／クロロホルム）で精

製した。得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（1.64 g，収率：70％）を無色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.37（6H，d，J=6.1 Hz），2.71（2H，t，J=7.2 Hz），4.16（2H，t，J=7.2 Hz），4.47（1H，sept，J=6.1 Hz），5.17（2H，s），6.50（1H，br. d，J=8.8 Hz），6.60（1H，br. d，11.1 Hz），6.97（1H，t，J=8.8 Hz），7.31（2H，d，J=8.2 Hz），7.48（2H，d，J=8.2 Hz），7.57（1H，br. s）.

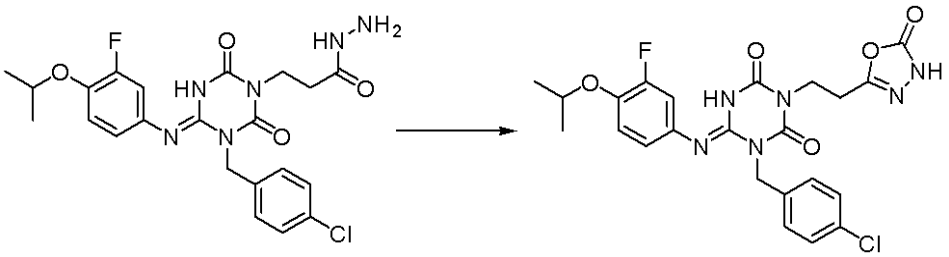
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（300 mg，0.629 mmol）、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（287 mg，0.755 mmol）、トリエチルアミン(0.13 mL，0.94 mmol)およびＤＭＦ(6 mL)の混合液に、ヒドラジン１水和物(0.015 g，0.21 mmol)を加えて室温で一夜攪拌した。水（200 mL）に加え、酢酸エチル（300 mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー（0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製した。得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドラジンカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（184 mg，収率：60％）を無色固体として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.31（6H，m），2.55（4H，m），4.08（2H，m），4.42（1H，m），5.16（1H，m），6.48（2H，m），6.90（2H，m），7.28（2H，m），7.40（1H，m）.

【実施例３３】

【０２４７】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６４６）の調製

【化１４２】



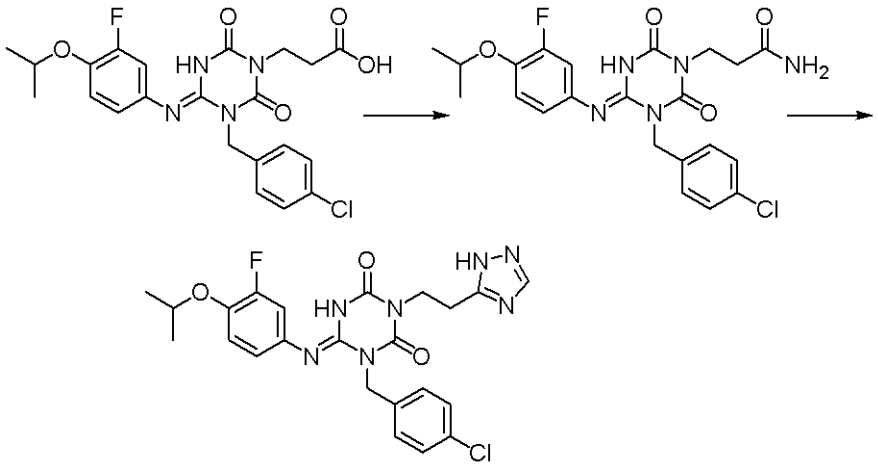
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドラジンカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（134.6 mg，0.274 mmol)とＤＭＦ(2 mL)の混合液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(53.3 mg，0.329 mmol)を加えて室温で一夜攪拌した。水（200 mL）に加え、酢酸エチル（300 mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をヘキサンで粉末化して1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（113 mg，収率：80％）を無色粉末として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）：1.37（6H，d，J=6.1 Hz），2.89（2H，m），4.16（2H，m），4.48（1H，sept，J=6.0 Hz），5.16（2H，s），6.49-6.62（2H，m），6.98（1H，t，J=9.0 Hz），7.31-7.48（4H，m），8.00-8.40（1H，m）.

【実施例３４】

【０２４８】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[2-(1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６７２）の調製

【化１４３】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (2.86 g, 6 mmol)とＤＭＦ(20 mL)の混合液に、塩化アンモニウム(0.385 g, 7.20 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(1.011 g, 6.60 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.073 g, 0.600 mmol)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(1.265 g, 6.60 mmol)およびトリエチルアミン(0.998 mL, 7.20 mmol)を加えて、室温で３時間攪拌した。反応液を水 (200 mL) に加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL)および飽和食塩水 (200 mL)で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-カルバモイルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (2.29 g, 収率: 84%) を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.34 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.90 (2H, t, J=7.6 Hz), 4.55 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.50 (1H, brs), 6.84 (brs), 7.00-7.40 (7H, m), 9.25 (1H, brs)

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-カルバモイルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (150 mg, 0.315 mmol)とN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (2 mL) の混合液を、80℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、酢酸 (1 mL) とヒドラジン１水和物 (0.046 mL, 0.944 mmol) を加え、90℃で0.5時間攪拌した。反応液を水 (200 mL) に加え、クロロホルム (200 mL×2) で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[2-(1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (75.3 mg, 収率: 48%) を無色粉末として得た。

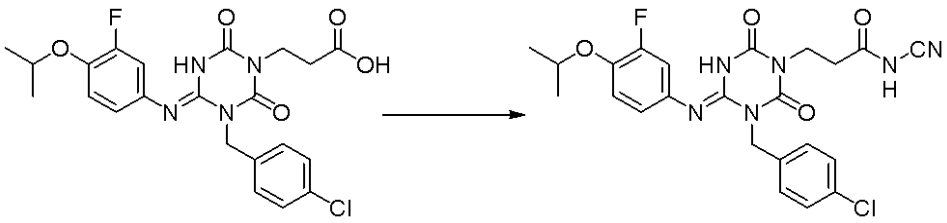
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=6.3 Hz), 3.20 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.24 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.47 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.14 (2H, s), 6.48-6.52 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J=11.7, 2.6 Hz), 6.97 (1H, t, 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.78-7.89 (1H, m), 11.2 (1H, brs).

【実施例３５】

【０２４９】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[2-(シアノカルバモイル)エチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０７５８）の調製

【化１４４】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (300 mg, 0.629 mmol)、トリエチルアミン(0.105 mL, 0.755 mmol)およびＤＭＦ(3 mL)の混合液に、クロロ炭酸メチル(0.063 mL, 0.755 mmol)を氷冷下で加えて０℃で２時間攪拌した。シアナミド モノナトリウム塩(121 mg, 1.89 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(23 mg, 0.19 mmol)を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を水 (200 mL) に加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[2-(シアノカルバモイル)エチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (20 mg, 収率: 6%) を無色固体として得た。

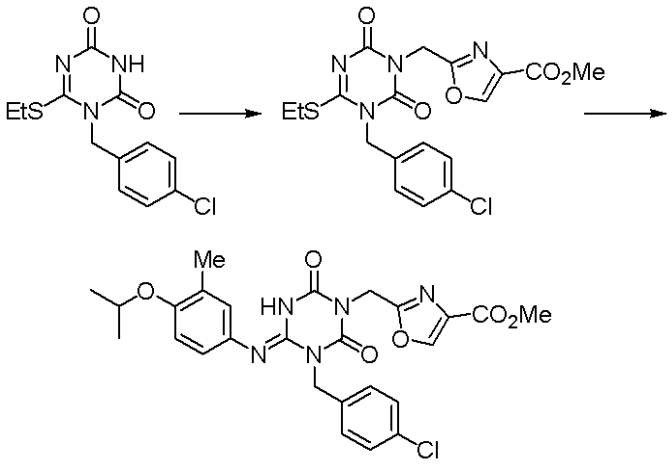
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (6H, d, J=5.8 Hz), 2.50 (2H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 4.42-4.64 (1H, m), 5.06, 5.23 (2H, s), 6.43-6.60 (1H, m), 7.01-7.10 (2H, m), 7.28-7.43 (4H, m), 9.26 (1H, s).

【実施例３６】

【０２５０】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-メトキシカルボニル-2-オキサゾリル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０７８０）の調製

【化１４５】



1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (300 mg, 1.01 mmol)とDMF (3 mL) の混合液に、炭酸カリウム(167 mg, 1.21 mmol)とメチル 2-(クロロメチル)オキサゾール-4-カルボキシレート (212 mg, 1.21 mmol)を加え、７０℃で２時間攪拌した。反応液を水 (200 mL)に加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮して、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(4-メトキシカルボニル-2-オキサゾリル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (520 mg) の粗製物を黄色アモルファスとして得た。

得られた1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(4-メトキシカルボニル-2-オキサゾリル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオンの粗製物に、3-メチル-4-イソプロポキシアニリン（248 mg, 1.5 mmol)、t-ブタノール（8 mL)および酢酸（0.86 mL)を加え、加熱還流下で５時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）に加え、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL)および飽和食塩水（100 mL)で洗浄し，無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-メトキシカルボニル-2-オキサゾリル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（535 mg ，収率: 99%）を無色アモルファスとして得た。

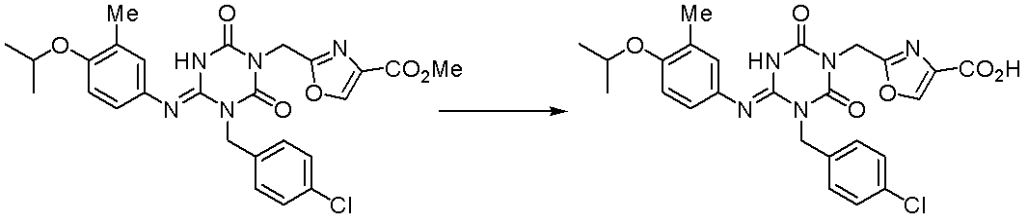
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.31, 1.35 (6H, d, J=6.1 Hz), 2.15, 2.20 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.47 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.17, 5.19, 5.23, 5.32 (4H, m), 6.57-6.63 (2H, m), 6.82-6.88 (1H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 8.17 (1H, s).

【実施例３７】

【０２５１】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-ヒドロキシカルボニル-2-オキサゾリル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８００）の調製

【化１４６】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-メトキシカルボニル-2-オキサゾリル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（520 mg, 0.963 mmol)、メタノール（5 mL）および水（2.5 mL）の混合液に、４mol/L水酸化リチウム（0.722 mL)を加え、室温で２時間攪拌した。水（100 mL）と２mol/L塩酸（10 mL）を加え、酢酸エチル（300 mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-ヒドロキシカルボニル-2-オキサゾリル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（370 mg, 収率: 73%）を無色固体として得た。

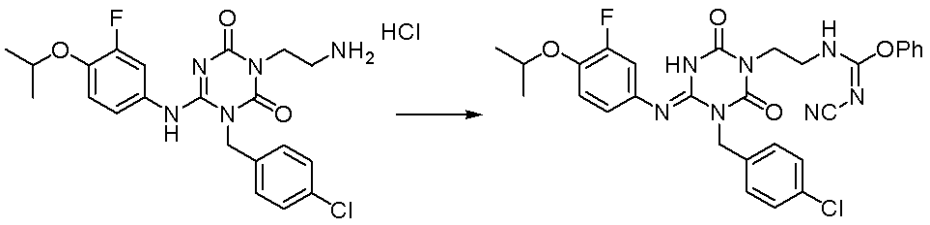
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.35 (6H, d, J=5.9 Hz), 2.19 (3H, s), 4.47 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.20 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.64-6.81 (3H, m), 7.31-7.59 (4H, m), 8.26 (1H, s).

【実施例３８】

【０２５２】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-シアノイミノ-4-フェノキシ-3-アザブチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６５２）の調製

【化１４７】



3-(2-アミノエチル)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン塩酸塩（200 mg, 0.413 mmol）とエチルエーテル（8 mL）の混合液に、トリエチルアミン（0.126 mL, 0.908 mmol）とジフェニル-N-シアノカーボンイミデート（216 mg, 0.908 mmol）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-シアノイミノ-4-フェノキシ-3-アザブチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（170 mg, 収率: 70%）を無色固体として得た。

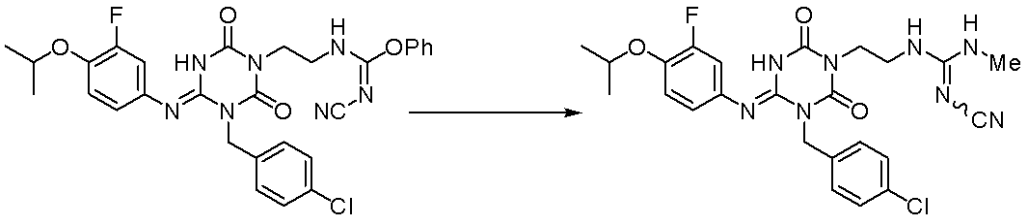
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.40 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.70 (2H, m), 4.07 (2H, m), 4.49 (1H, sept, J=6.0 Hz), 5.17 (2H, s), 6.47-6.61 (1H, m), 6.94 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.16-7.20 (4H, m), 7.30-7.46 (4H, m), 7.79 (1H, m), 8.25 (1H, s).

【実施例３９】

【０２５３】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-シアノイミノ-4-メチルアミノ-3-アザブチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６５３）の調製

【化１４８】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-シアノイミノ-4-フェノキシ-3-アザブチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（155 mg, 0.262 mmol)、2-プロパノール（2 mL)および酢酸エチル（1 mL)の混合液に、2mol/L メチルアミンＴＨＦ溶液（1.964 mL, 3.93 mmol）を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-シアノイミノ-4-メチルアミノ-3-アザブチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（135 mg, 収率: 98%）を無色固体として得た。

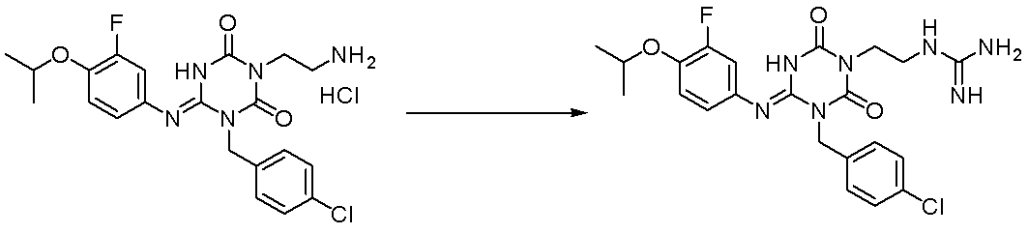
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=5.9 Hz), 2.71-2.84 (3H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 4.01-4.16 (2H, m), 4.48 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.18-5.27 (2H, m), 5.40-5.46 (1H, m), 6.57-6.68 (1H, m), 6.80-7.02 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.73 (1H, br. s).

【実施例４０】

【０２５４】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-イミノ-4-アミノ-3-アザブチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６５９）の調製

【化１４９】



3-(2-アミノエチル)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン塩酸塩（150 mg，0.31 mmol)とＤＭＦ（3 mL)の混合液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.270 mL，1.548 mmol）と1H-ピラゾール-1-カルボキシイミデート塩酸塩(136 mg，0.929 mmol)を加え、室温で１時間攪拌した。反応液を水（200 mL）に加え、酢酸エチル（300 mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（200 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー（0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製した。得られた目的物を酢酸エチルで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(4-イミノ-4-アミノ-3-アザブチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（96 mg，収率: 63%）を肌色固体として得た。

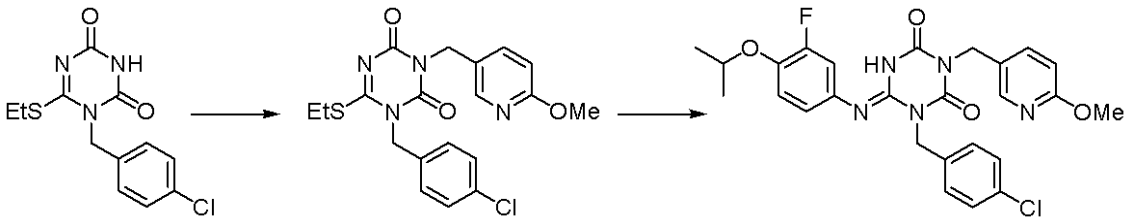
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.22 (6H, d, J=6.1 Hz), 3.19 (2H, m), 3.70 (2H, t, J=6.25 Hz), 4.35 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.09 (2H, s), 6.65-6.68 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.07 (1H, dd, J=14.3, 2.4 Hz), 7.17 (2H, brs), 7.30-7.38 (4H, m), 7.59 (1H, m).

【実施例４１】

【０２５５】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６４１）の調製

【化１５０】



1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（0.5 g，1.68 mmol)，(6-メトキシ-3-ピリジル)メタノール（0.3 g，2.18 mmol)、トリフェニルホスフィン（0.57 g，2.18 mmol)およびジオキサン（10 mL）の混合液に、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート（0.57 g，2.18 mmol)をゆっくり加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水（200 mL）に加え、酢酸エチル（200 mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（0.64 g，収率: 91%）を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.40 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.25 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.96 (3H, s), 5.06 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=8.66 Hz), 7.29-7.38 (4H, m), 7.82 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 8.39 (1H, m).

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（0.32 g，0.76 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン（0.19 g，1.15 mmol)、t-ブタノール（6.4 mL)および酢酸（0.66 mL)の混合液を、加熱還流下で２４時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）に加え、酢酸エチル（100 mL）で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）および飽和食塩水（100 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物をヘキサンで粉末化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（0.33 g，収率: 82%）を無色粉末として得た。

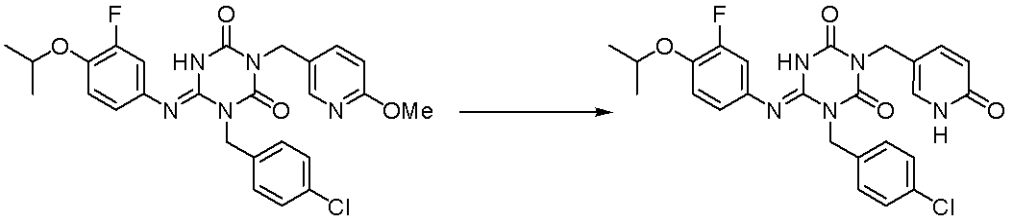
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (6H, d, J=6.1 Hz), 3.93 (3H, s), 4.74 (1H, sept, J=6.1 Hz), 4.93 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.47 (1H, m), 6.58 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.29-7.49 (4H, m), 7.71 (1H, m), 8.30 (1H, m).

【実施例４２】

【０２５６】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６４９）の調製

【化１５１】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (245 mg, 0.466 mmol)、ヨウ化ナトリウム (209 mg, 1.397 mmol)、アセトニトリル (5 mL)およびクロロトリメチルシラン (0.179 mL, 1.397 mmol)の混合液を、加熱還流下で１時間攪拌した。反応液を水 (200 mL) に加え、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮して得られた残渣を、酢酸エチルで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (237 mg, 収率: 99%）を無色固体として得た。

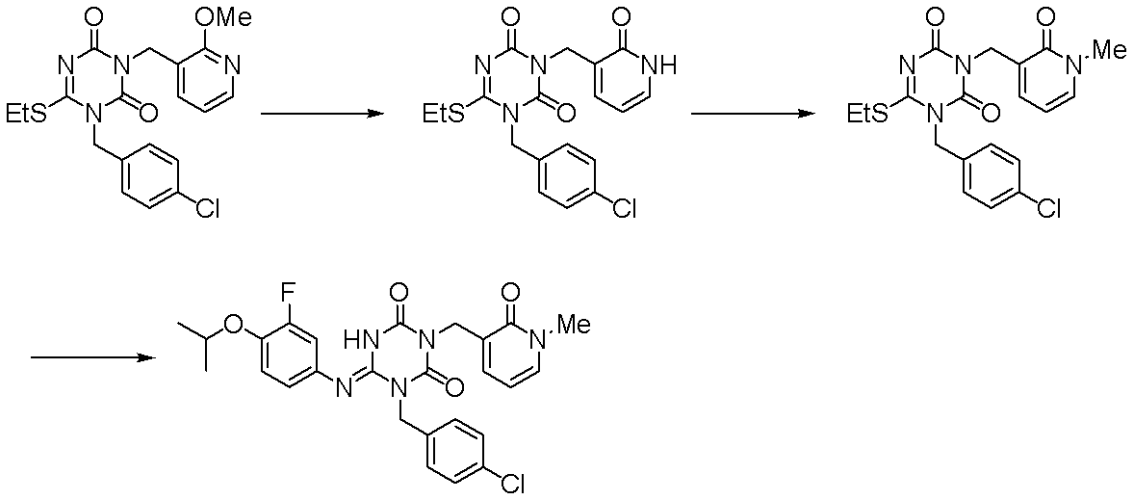
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (6H, d, J=6.0 Hz), 4.62 (3H, m), 5.22 (2H, m), 6.26 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.31-7.42 (5H, m), 9.31 (1H, m), 11.5 (1H, m).

【実施例４３】

【０２５７】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６８９）の調製

【化１５２】



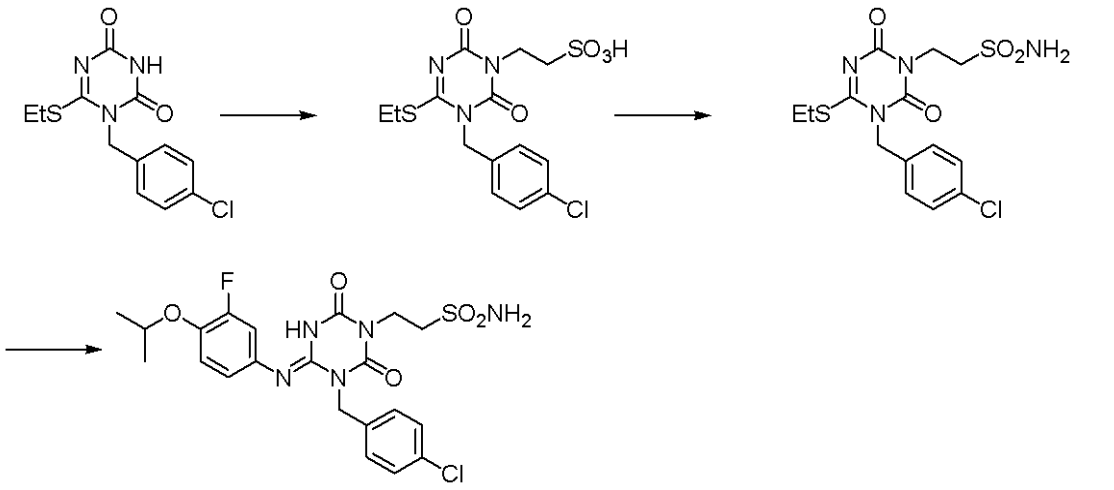
1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジ

ル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(340 mg, 0.812 mmol)、よう化ナトリウム(365 mg, 2.44 mmol)、クロロトリメチルシラン(0.311 mL, 2.44 mmol)およびアセトニトリル(14 mL)の混合液を、100℃で1時間攪拌した。反応液に10%硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルおよびＴＨＦで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで固化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(260 mg, 収率: 79%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.13 (2H, q, J=7.6 Hz), 4.70 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.14 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.31 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.37-7.43 (4H, m), 11.71 (1H, s).

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(150 mg, 0.370 mmol)、60%水素化ナトリウム(21 mg, 0.52 mmol)、メチルトリフラート(0.049 mL, 0.45 mmol)およびＤＭＦ(3 mL)の混合液を、室温で3時間攪拌した。10%クエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(130 mg, 収率: 84%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.13 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.46 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.17 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.37-7.43 (4H, m), 7.63 (1H, d, J=6.0 Hz).

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(125 mg, 0.298 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(76 mg, 0.45 mmol), 酢酸(0.256 mL)およびt-ブタノール(2.4 mL)の混合液を、加熱還流下で9時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(50 mg, 収率: 32%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 3.45 (3H, s), 4.57 (1H, brs), 4.68 (2H, s), 5.24 (2H, brs), 5.09 (2H, s), 6.17 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.11-7.14 (3H, m), 7.42 (4H, brs), 7.62 (1H, d, J=6.0 Hz).
【実施例４４】
【０２５８】
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-スルファモイルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０６９３）の調製

【化１５３】



1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (500 mg, 1.679 mmol)とN-メチル-2-ピロリドン (2.5 mL) の混合液に、炭酸セシウム(1094 mg, 3.36 mmol)と2-ブロモエタンスルホン酸ナトリウム (709 mg, 3.36 mmol)を加え、マイクロウェーブ照射下140℃で１時間攪拌した。2mol/L塩酸水(2.5 mL)を加えた反応液を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-スルホエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (120 mg, 収率: 18%）を淡黄色アモルファスとして得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.04, 1.24 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.63-2.72 (2H, m), 3.09, 3.42 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.91-4.03 (2H, m), 4.83 (2H, s), 7.35-7.38 (4H, m), 11.7 (1H, s).

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-スルホエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (120 mg, 0.296 mmol)に、オキシ塩化リン (2.5 mL)を加え、加熱還流下で２時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にジオキサン (5 mL) を加えて溶解させた。残渣を溶解させたジオキサン溶液を、0.5mol/L アンモニアジオキサン溶液 (5.9 mL)に氷冷下でゆっくり加え、室温で一夜攪拌した。析出した不溶物をろ取後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をＨＰＬＣで精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-スルファモイルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (7.4 mg, 収率: 6%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.37 (3H, t, J=7.5 Hz), 3.22 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.48-3.51 (2H, m), 4.43-4.49 (2H, m), 5.12 (1H, s), 5.20 (2H, s), 7.25-7.35 (4H, m).

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-スルファモイルエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (6.9 mg, 0.017 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン (4.33 mg, 0.026 mmol)、t-ブタノール (1 mL)および酢酸 (0.015 mL)の混合液を、加熱還流下で２４時間攪拌した。反応液を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-スルファモイルエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (5 mg, 収率: 57%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.25 (6H, d, J=5.8 Hz), 3.19-3.26 (2H, m), 4.06-4.12 (2H, m), 4.50 (1H, sept, J=5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 6.83-7.38 (9H, m).

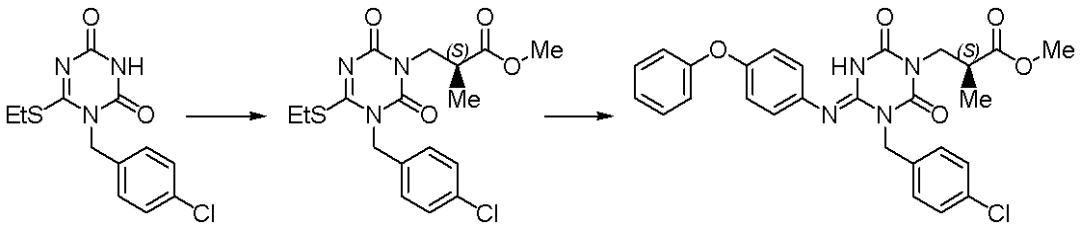
【実施例４５】

【０２５９】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-6-(4-フェノキシフェニ

ルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９８９）の調製

【化１５４】



1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (5.96 g, 20 mmol)、トリフェニルホスフィン (6.29 g, 24 mmol)、(S)-3-ヒドロキシイソ酪酸メチル (2.84 g, 24 mmol)およびジオキサン (40 mL) の混合液に、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート (5.62 g, 24 mmol)を10分間にわたって加え、室温で３時間攪拌した。反応液を水 (250 mL) に加え、酢酸エチル (250 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (250 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで固化して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (6.0 g, 収率: 75%）を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.19 (3H, d, J=5.7 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.96 (1H, m), 3.12 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.60 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4.21 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.29-7.34 (4H, m).

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.279 g, 0.7 mmol)、4-フェノキシアニリン (0.194 g, 1.05 mmol)、酢酸(0.6 mL)およびt-ブタノール(6 mL) の混合液を、加熱還流下で５時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) に加え、酢酸エチル (150 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-6-(4-フェノキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (0.34 g, 収率: 93%）を微褐色アモルファスとして得た。

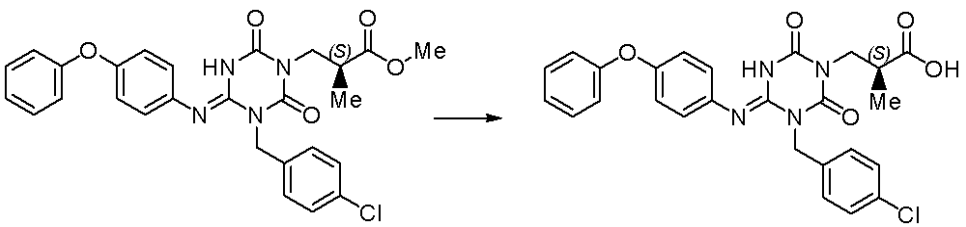
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.19 (3H, d, J=7.1 Hz), 2.90 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.90 (1H, m), 4.12 (1H, m), 5.15 (1H, d, J=14.3 Hz), 5.23 (1H, d, J=14.3 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.01-7.40 (10H, m), 7.50 (2H, d, J=8.5 Hz).

【実施例４６】

【０２６０】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-6-(4-フェノキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９９１）の調製

【化１５５】



(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-6-(4-フェノキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (0.313 g, 0.6 mmol)、メタノール (1 mL)およびＴＨＦ (1 mL) の混合液に、４mol/L 水酸化リチウム (0.75 mL)を加え、60℃で１

時間攪拌した。反応液に水 (100 mL)と２mol/L塩酸 (2 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-6-(4-フェノキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (0.29 g, 収率: 95%) を非褐色粉末として得た。

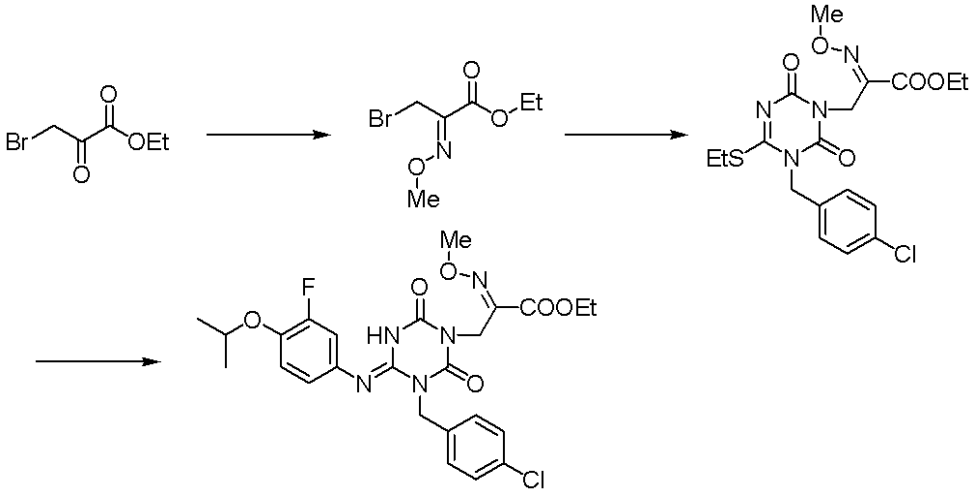
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.20 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.95 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.10 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.98-7.36 (9H, m), 7.47 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.80 (1H, s).

【実施例４７】

【０２６１】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-エトキシカルボニル-2-メトキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０７３５）の調製

【化１５６】



エチル 3-ブロモ-2-オキソプロピオネート (5.85 g, 30 mmol)とエタノール (30 mL)の混合液に、O-メトキシアミン塩酸塩 (5.01 g, 60.0 mmol)を加え、室温で３時間攪拌した。反応液に水 (200 mL)を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗製のエチル 3-ブロモ-2-メトキシイミノプロピオネート 6.02gを無色油状物として得た。

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (1.49 g, 5 mmol)、エチル 3-ブロモ-2-メトキシイミノプロピオネート (1.34 g, 6.00 mmol), およびＤＭＦ (10 mL) の混合液に、炭酸カリウム(0.898 g, 6.50 mmol)を加え、60℃で２時間攪拌した。反応液に水 (200 mL)を加え、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-エトキシカルボニル-2-メトキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (2.10 g, 収率: 95%) を無色油状物として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.28-1.38 (6H, m), 3.21 (2H, q, J=7.4 Hz), 4.03 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.97 (2H, s). 5.11 (2H, s), 7.26-7.34 (4H, m).

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-エトキシカルボニル-2-メトキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.35 g, 0.8 mmol)、3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン (0.20 g, 1.2 mmol)、酢酸(0.72 g, 12 mmol)およびt-ブタノール(7 mL)の混合液を、加熱還流下で一夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10

0 mL）に加え、酢酸エチル（200 mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-エトキシカルボニル-2-メトキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（0.31 g，収率：70%）を無色アモルファスとして得た。

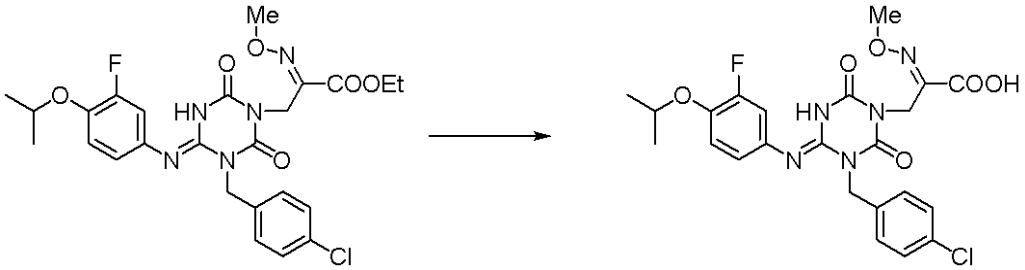
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$）: 1.30 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.37 (6H, d, J=6.1 Hz), 4.04 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.48 (1H, sept, J=6.1 Hz), 4.89 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.48-6.52 (1H, m), 6.60 (1H, dd, J=11.7, 2.6 Hz), 6.97 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.28-7.47 (5H, m).

【実施例４８】

【０２６２】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-メトキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０７３７）の調製

【化１５７】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-エトキシカルボニル-2-メトキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（0.29 g，0.53 mmol)、メタノール（3 mL)および水（1.5 mL）の混合液に、４mol/L水酸化リチウム（0.4 mL)を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水（100 mL)を加え、２mol/L塩酸でpH3程度に調整し、酢酸エチル（200 mL）で抽出した。抽出液を飽和食塩水（200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-メトキシイミノエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（0.27 g，収率：99%）を無色粉末として得た。

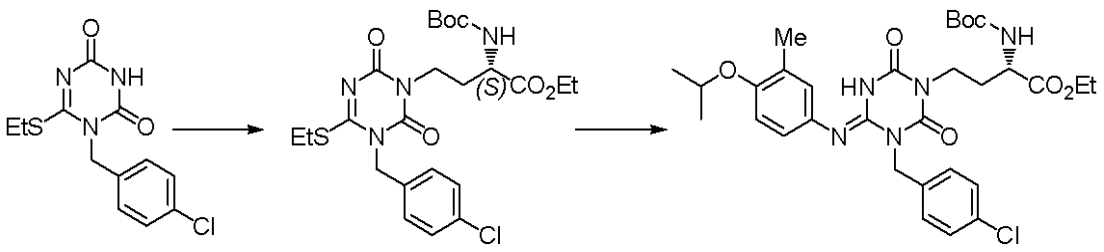
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6）: 1.28 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.53 (1H, sept, J=6.0 Hz), 4.68 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.05 (3H, m), 7.41 (4H, m).

【実施例４９】

【０２６３】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０７１７）の調製

【化１５８】



1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (1.2 g, 4.03 mmol)、(S)-4-ヒドロキシ-2-t-ブトキシカルボニルアミノ酪酸エチル (1.034 g, 4.18 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.268 g, 4.84 mmol)とジオキサン (12 mL) の混合液に、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート (1.133 g, 4.84 mmol)をゆっくり加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水 (200 mL) に加え、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (2.15 g, 収率: 100%）を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.23 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.33 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.42 (9H, s), 2.10-2.16 (2H, m), 3.17 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.97-4.02 (2H, m), 4.05-4.14 (2H, m), 4.34 (1H, m), 5.06 (2H, m), 5.49 (1H, m), 7.28-7.35 (4H, m).

(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (500 mg, 0.949 mmol)、3-メチル-4-イソプロポキシアニリン (235 mg, 1.423 mmol)、酢酸(0.814 mL)およびt-ブタノール(10 mL)の混合液を、加熱還流下で一夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) に加え、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物をメタノールで粉末化して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (550 mg, 収率: 92%）を薄紫色粉末として得た。

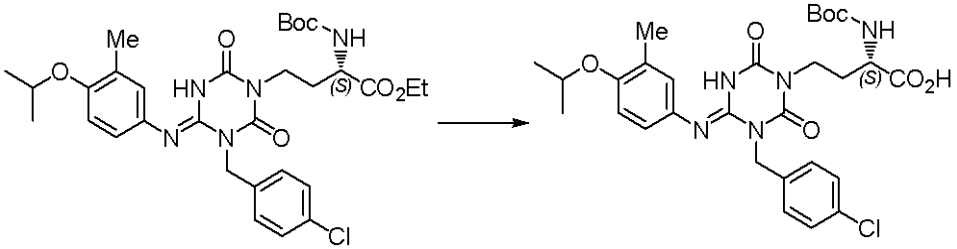
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.24-1.32 (3H, m), 1.35 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.45 (9H, s), 2.05-2.14 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.09-4.18 (2H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 4.46 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.17 (2H, s), 5.31 (1H, m), 6.54-6.60 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29-7.53 (5H, m).

【実施例５０】

【０２６４】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０７３２）の調製

【化１５９】



(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-エトキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (530 mg, 0.841 mmol)、メタノール (5 mL) および水 (2.5 mL) の混合液に、4 mol/L水酸化リチウム (0.63 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (100 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)を加え、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (474 mg, 収率: 94%）を薄紫色ア

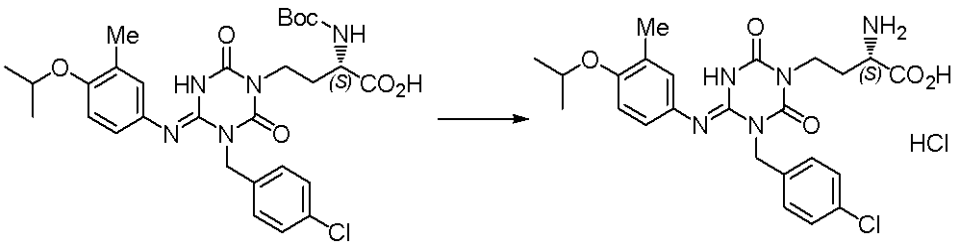
モルファスとして得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.33 (6H, d, J=5.8 Hz), 1.44 (9H, s), 2.17 (5H, m), 3.97 (2H, m), 4.32 (1H, m), 4.45 (1H, sept, J=5.8 Hz), 5.17 (2H, s), 5.40 (1H, m), 6.60-6.81 (3H, m), 7.33-7.46 (4H, m).

【実施例５１】

【０２６５】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-アミノ-3-ヒドロキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン塩酸塩（Ｉ－０７３６）の調製

【化１６０】



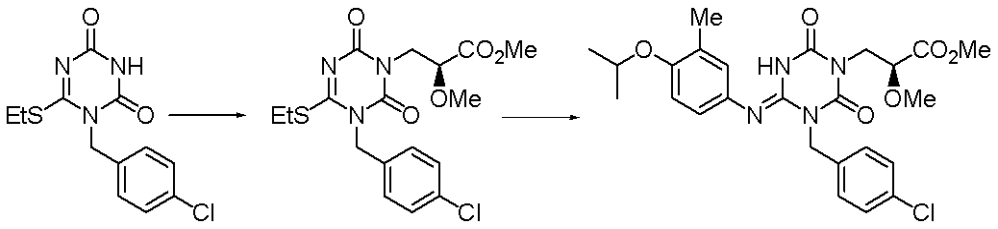
(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシカルボニルプロピル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン (460 mg, 0.764 mmol) とジオキサン (2.3 mL) の混合液に、４mol/L塩酸ジオキサン溶液 (3.82 mL)を氷冷下で加え、室温で２時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (2 mL) とヘキサン (10 mL)を加えた。析出した固体をろ取し、得られた固体をヘキサンで洗浄した。得られた固体を減圧化で乾燥して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-3-(3-アミノ-3-ヒドロキシカルコニルプロピル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン塩酸塩(403 mg, 収率: 98%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.94-2.14 (2H, m), 2.10 (3H, s), 3.86-3.96 (3H, m), 4.54 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.25 (2H, s), 6.90-7.03 (3H, m), 7.36 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.30 (3H, brs), 9.28 (1H, brs).

【実施例５２】

【０２６６】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メトキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８０６)の調製

【化１６１】



1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(550 mg, 1.85 mmol)、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート(606 mg, 2.59 mmol)、トリフェニルホスフィン (969 mg, 3.69 mmol)およびジオキサン (11 mL) の混合液に、(S)-3-ヒドロキシ-2-メトキシプロピオン酸メチル(297 mg, 2.22 mmol)をゆっくり加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(

エチルチオ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メトキシエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(559 mg, 収率: 73%）を無色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.12 (2H, q, J=7.6 Hz), 3.27 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.99-4.10 (3H, m), 5.08 (2H, s), 7.32 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz).

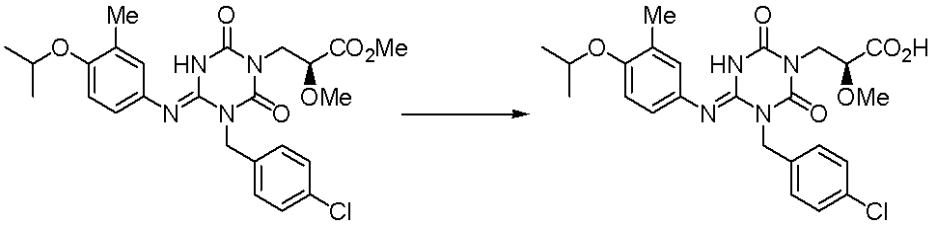
(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メトキシエチル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(300 mg, 0.725 mmol)、3-メチル-4-イソプロポキシアニリン(180 mg, 1.09 mmol)、酢酸(0.622 mL)およびt-ブタノール(6 mL)の混合液を、加熱還流下で8時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メトキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(365 mg, 収率: 97%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.11 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.98-4.05 (3H, m), 4.56 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.26 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.25 (1H, s).

【実施例５３】

【０２６７】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-メトキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８０７)の調製

【化１６２】



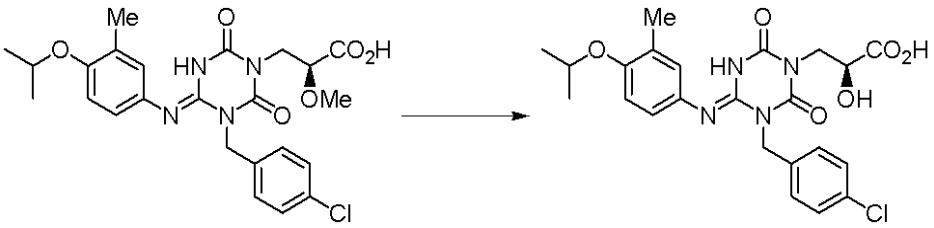
(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-メトキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(340 mg, 0.658 mmol)、メタノール(2 mL) およびＴＨＦ(2 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム(2 mL)を加え、60℃で30分間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレンとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-メトキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(243 mg, 収率: 74%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.11 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.94-4.05 (3H, m), 4.55 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.27 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.20 (1H, s), 12.89 (1H, brs).

【実施例５４】

【０２６８】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８５２）の調製

【化１６３】



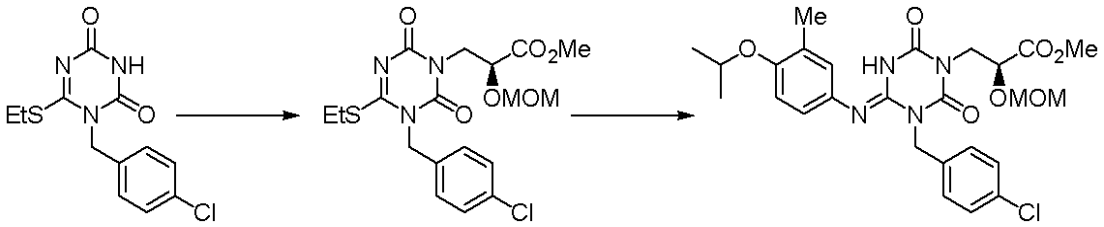
よう化ナトリウム(119 mg, 0.795 mmol)のアセトニトリル(3.2 mL)溶液に、クロロトリメチルシラン(0.102 mL, 0.795 mmol)および(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-メトキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(80 mg, 0.16 mmol)を加え、加熱還流下で4時間攪拌した。反応液を10%硫酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(23 mg, 収率: 30%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.11 (3H, s), 3.93-3.95 (2H, m), 4.24-4.28 (1H, m), 4.55 (1H, sept, J=5.9 Hz), 5.27 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.34 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.15 (1H, s), 12.57 (1H, brs).

【実施例５５】

【０２６９】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[2-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９９３)の調製

【化１６４】



1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(440 mg, 1.48 mmol)、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート(485 mg, 2.07 mmol)、トリフェニルホスフィン (775 mg, 2.96 mmol)およびジオキサン (9 mL) の混合液に、(S)-3-ヒドロキシ-2-メトキシメチルオキシプロピオン酸メチル(291 mg, 1.77 mmol)をゆっくり加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-[2-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(650 mg, 収率: 99%）を無色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.26 (3H, t, J=7.6 Hz), 3.07-3.15 (5H, m), 3.63 (3H, s), 4.01-4.21 (2H, m), 4.38-4.4.42 (1H, m), 4.58 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.33 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0 Hz).

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-[2-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(650 mg, 1.46 mmol)、3-メチル-4-イソプロポキシアニリン(363 mg, 2.20 mmol)、酢酸(1.26 mL)およびt-ブタノール(

6.5 mL)の混合液を、加熱還流下で6時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[2-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(590 mg, 収率: 74%）を無色固体として得た。

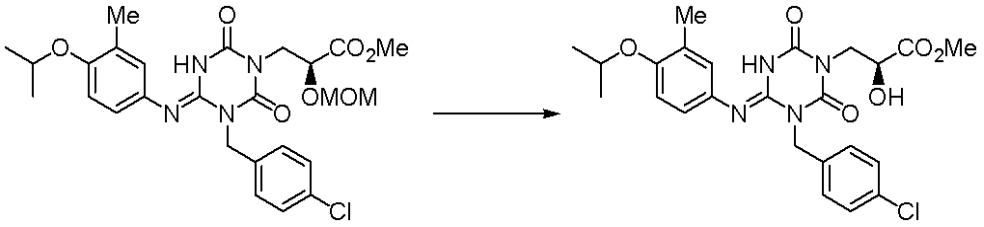
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.11 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.97-4.12 (2H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 4.56 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04 (2H, brs), 7.35 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.25 (1H, s).

【実施例５６】

【０２７０】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９９４）の調製

【化１６５】



(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-[2-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(585 mg, 1.07 mmol)の4mol/L塩酸／ジオキサン溶液(6 mL)を、室温で15分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を減圧濃縮して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(537 mg, 収率: 100%）を淡紫色固体として得た。

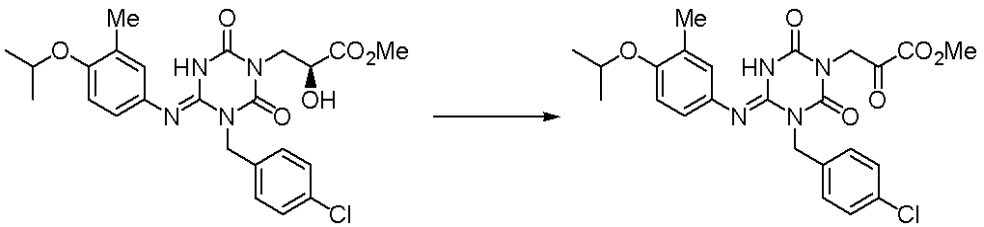
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.11 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.94-3.96 (2H, m), 4.27-4.30 (1H, m), 4.54-4.57 (1H, m), 5.26 (2H, s), 5.72-5.79 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.35 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.46 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.20 (1H, s).

【実施例５７】

【０２７１】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-オキソエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９９６）の調製

【化１６６】



(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(150 mg, 0.298 mmol)の塩化メチレン(6 mL)溶液に、氷冷下で0.3mol/Lデス－マーチン試薬の塩化メチレン

溶液(1.19 mL, 0.358 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に10%硫酸水素ナトリウム水溶液および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 50-80%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-オキソエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(17 mg, 収率: 11%）を無色固体として得た。

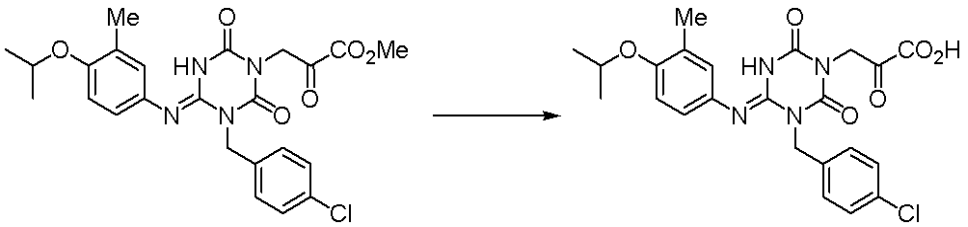
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.12 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.54-4.57 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05 (2H, brs), 7.35 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.37 (1H, s).

【実施例５８】

【０２７２】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-オキソエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－１００９）の調製

【化１６７】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニル-2-オキソエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(15 mg, 0.030 mmol)、メタノール(0.3 mL)およびＴＨＦ(0.3 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム(0.09 mL)を加え、50℃で3時間撹拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮た。得られた残渣を塩化メチレンとヘキサンで粉末化して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニル-2-オキソエチル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(5 mg, 収率: 34%）を無色固体として得た。

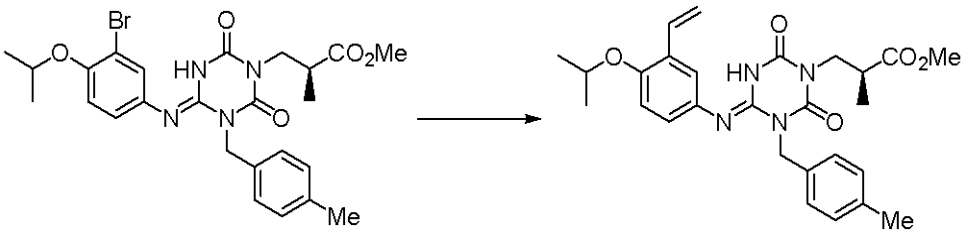
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.11 (3H, s), 4.53-4.57 (1H, m), 4.98 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05 (2H, brs), 7.35 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.35 (1H, s).

【実施例５９】

【０２７３】

(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-ビニル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９０７）の調製

【化１６８】



(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-ブロモ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(350 mg, 0.642 mmol)、ビニルボロン酸ピナコールエステル(0.163 mL, 0.963 mmol)、[1,1′-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(42 mg, 0.064 mmol)、ＴＨＦ (7 mL)およ

び2mol/L炭酸カリウム水溶液 (1.28 mL) の混合液を、加熱還流下で40分間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-ビニル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(302 mg, 収率: 96%）を無色固体として得た。

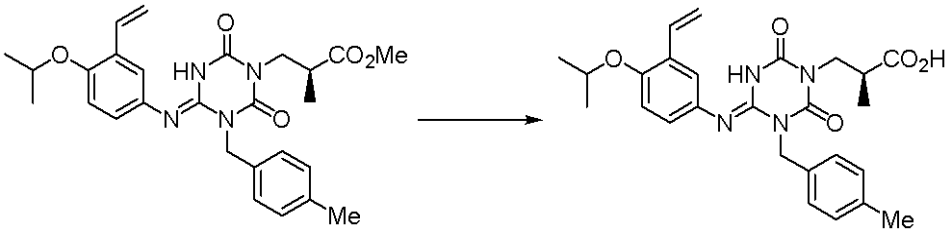
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.04-1.07 (3H, m), 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.80-2.83 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.78-3.97 (2H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 5.24-5.28 (3H, m), 5.70 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.39 (1H, s), 9.24 (1H, s).

【実施例６０】

【０２７４】

(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-ビニル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９１０）の調製

【化１６９】



(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-ビニル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(85 mg, 0.17 mmol)、メタノール(0.6 mL)およびＴＨＦ(0.6 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム(0.52 mL)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-ビニル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(59 mg, 収率: 71%）を無色固体として得た。

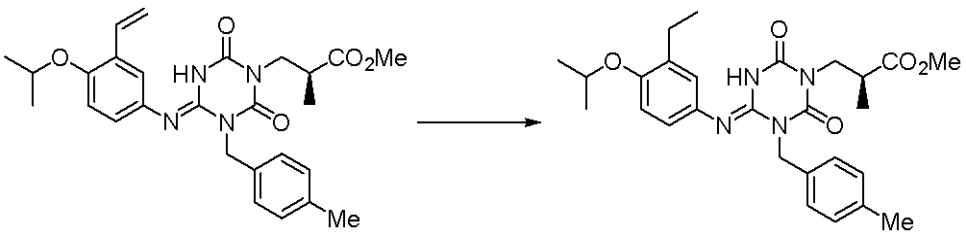
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.04-1.07 (3H, m), 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.80-2.83 (1H, m), 3.78-3.97 (2H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 5.24-5.28 (3H, m), 5.70 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.90-7.04 (2H, m), 7.20-7.38 (5H, m), 7.47 (1H, s), 9.24 (1H, brs).

【実施例６１】

【０２７５】

(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-エチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９０８）の調製

【化１７０】



(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-ビニル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(200 mg, 0.406 mmol)のメタ

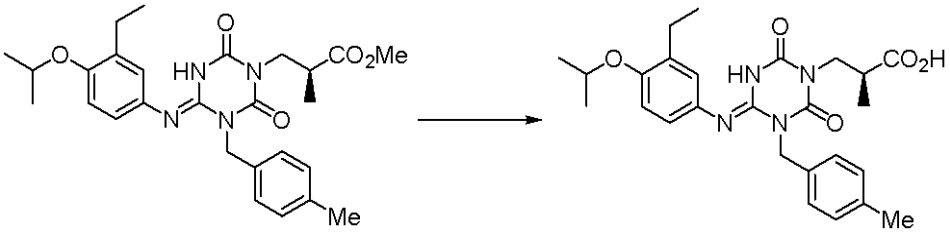
ノール(20 mL)溶液に、5%Pt/C存在下で水素添加を行った。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を、酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-エチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(188 mg, 収率: 94%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.03-1.12 (6H, m), 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.50-2.53 (2H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.78-3.96 (2H, m), 4.56-4.58 (1H, m), 5.20 (2H, m), 6.93-7.11 (3H, m), 7.20 (4H, s), 9.16 (1H, s).

【実施例６２】

【０２７６】

(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-エチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０９１１）の調製

【化１７１】



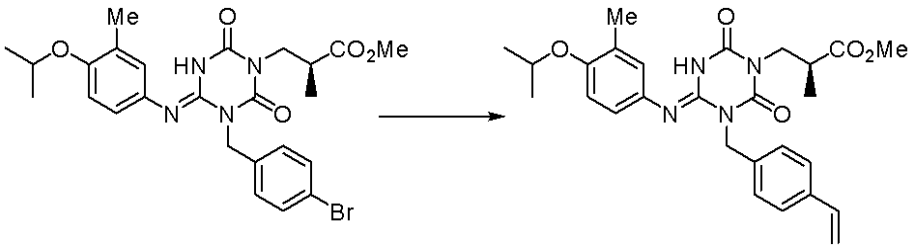
(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-エチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(160 mg, 0.324 mmol)、メタノール(1 mL)およびＴＨＦ(1 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム(1 mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-メチルベンジル)-6-(3-エチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(122 mg, 収率: 79%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.01 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.10 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.28 (3H, s), 2.50-2.53 (2H, m), 2.80-2.83 (1H, m), 3.78-3.96 (2H, m), 4.56-4.58 (1H, m), 5.24 (2H, m), 6.81-7.19 (3H, m), 7.28 (4H, s), 9.11 (1H, s), 12.30 (1H, brs).

【実施例６３】

【０２７７】

(S)-1-(4-ビニルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８９２）の調製

【化１７２】



(S)-1-(4-ブロモベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(300 mg, 0.550 mmol)、ビニルボロン酸ピナコールエステル(0.140 mL, 0.825 mmol)、[1,1'-ビス(ジ-t-ブチルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(36 mg, 0.055 mmol)、ＴＨＦ(6 mL)および2mol/L炭酸カリウム水溶液 (1.10 mL) の混合液を、加熱還流下で1時間攪拌した。反応

液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-ビニルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(256 mg, 収率: 95%）を無色固体として得た。

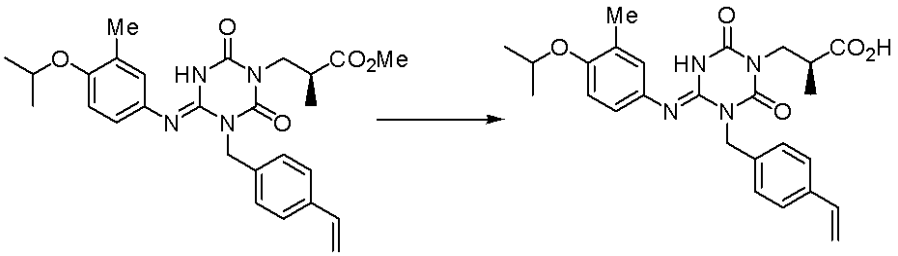
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.04 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.11 (3H, s), 2.80-2.83 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.79-3.96 (2H, m), 4.53-4.56 (1H, m), 5.24-5.27 (3H, m), 5.83 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.69-6.76 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.19 (1H, s).

【実施例６４】

【０２７８】

(S)-1-(4-ビニルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８９７)の調製

【化１７３】



(S)-1-(4-ビニルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(50 mg, 0.10 mmol)、メタノール(0.4 mL)およびＴＨＦ(0.4 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム(0.3 mL)を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-ビニルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(36 mg, 収率: 74%）を無色固体として得た。

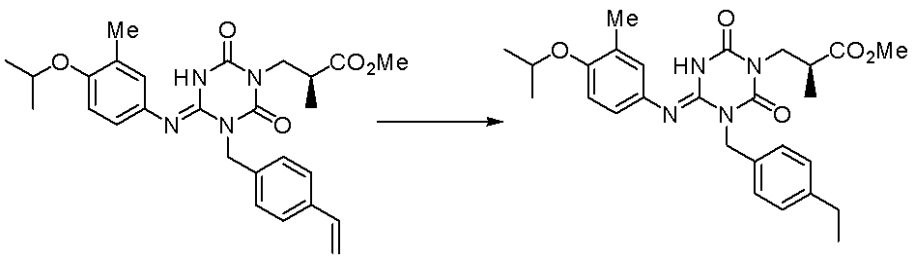
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.01 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.26 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.10 (3H, s), 2.76-2.80 (1H, m), 3.78-3.97 (2H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 5.24-5.27 (3H, m), 5.83 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.69-6.76 (1H, m), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 7.28 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.0 Hz), 9.14 (1H, s), 12.29 (1H, brs).

【実施例６５】

【０２７９】

(S)-1-(4-エチルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８９４）の調製

【化１７４】



(S)-1-(4-ビニルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒド

ロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(190 mg, 0.386 mmol)のメタノール(19 mL)溶液に、5%Pt/C存在下で水素添加を行った。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-エチルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(99 mg, 収率: 52%）を無色固体として得た。

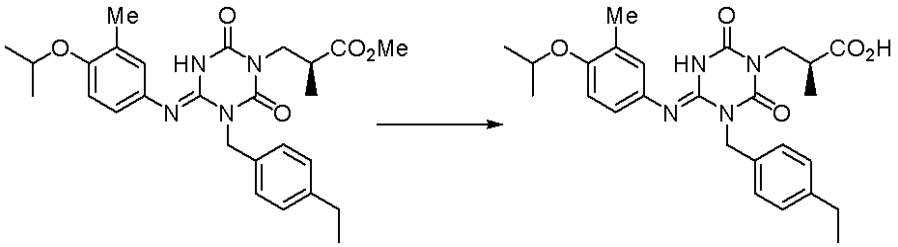
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.04 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.15 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.27 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.11 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.79-2.84 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.78-3.96 (2H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05-7.08 (2H, m), 7.22 (4H, s), 9.18 (1H, s).

【実施例６６】

【０２８０】

(S)-1-(4-エチルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８９８）の調製

【化１７５】



(S)-1-(4-エチルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(94 mg, 0.19 mmol)、メタノール(1 mL)およびＴＨＦ(1 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム(0.57 mL)を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-エチルベンジル)-6-(3-メチル-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(78 mg, 収率: 85%）を無色固体として得た。

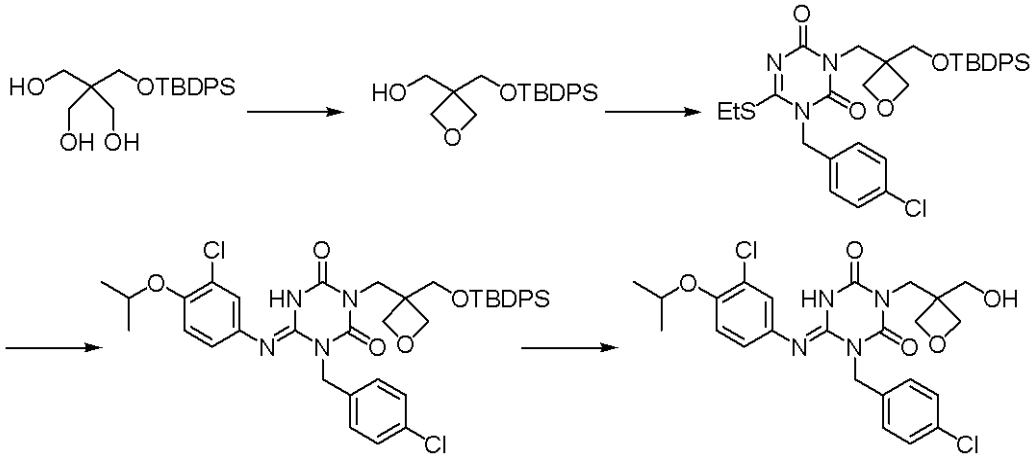
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.01 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.16 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.26 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.10 (3H, s), 2.58 (2H, q, J=7.6 Hz), 2.79-2.84 (1H, m), 3.74-3.97 (2H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.05-7.08 (2H, m), 7.22 (4H, s), 9.12 (1H, s), 12.31 (1H, brs).

【実施例６７】

【０２８１】

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(1-ヒドロキシメチル-3-オキサシクロブチル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－１０１０）の調製

【化１７６】



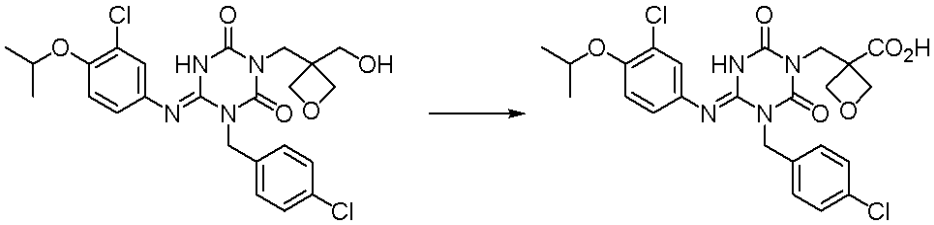
2-(t-ブチル-ジフェニルシリルオキシメチル)-2-ヒドロキシメチルプロパン-1,3-ジオール(441 mg, 1.18 mmol)のＴＨＦ(9 mL)の溶液に、氷冷下で1.67mol/L n-ブチルリチウム／n-ヘキサン溶液(1.55 mL, 2.59 mmol)および塩化p-トルエンスルホニル(247 mg, 1.30 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(t-ブチル-ジフェニルシリルオキシメチル)-1-ヒドロキシメチル-3-オキサシクロブタン(148 mg, 収率: 35%）を無色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.01 (9H, s), 3.67 (2H, d, J = 4.8 Hz), 3.80 (2H, s), 4.33-4.36 (4H, m), 4.90-4.93 (1H, m), 7.42-7.47 (6H, m), 7.63 (4H, d, J = 6.8 Hz).

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(150 mg, 0.504 mmol)、1-(t-ブチル-ジフェニルシリルオキシメチル)-1-ヒドロキシメチル-3-オキサシクロブタン(198 mg, 0.554 mmol)、トリフェニルホスフィン(198 mg, 0.756 mmol)およびジオキサン(2 mL)の混合液に、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート(165 mg, 0.705 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-[1-(t-ブチル-ジフェニルシリルオキシメチル)-3-オキサシクロブチル]メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(273 mg, 収率: 85%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 0.99 (9.0H, s), 1.26 (3.0H, t, J = 7.2 Hz), 3.11 (2.0H, q, J = 7.2 Hz), 3.86 (2.0H, s), 4.11 (2.0H, s), 4.20 (2.0H, d, J = 6.1 Hz), 4.47 (2.0H, d, J = 6.1 Hz), 5.06 (2.0H, s), 7.32-7.37 (4.0H, m), 7.41-7.47 (6.0H, m), 7.61 (4.0H, d, J = 7.3 Hz).

1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)-3-[1-(t-ブチル-ジフェニルシリルオキシメチル)-3-オキサシクロブチル]メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(273 mg, 0.429 mmol)、3-クロロ-4-イソプロポキシアニリン(119 mg, 0.644 mmol)、酢酸(0.368 mL)およびt-ブタノール(3 mL)の混合液を、加熱還流下で7時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)- 3-[1-(t-ブチル-ジフェニルシリルオキシメチル)-3-オキサシクロブチル]メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(248 mg, 収率: 76%）を無色固

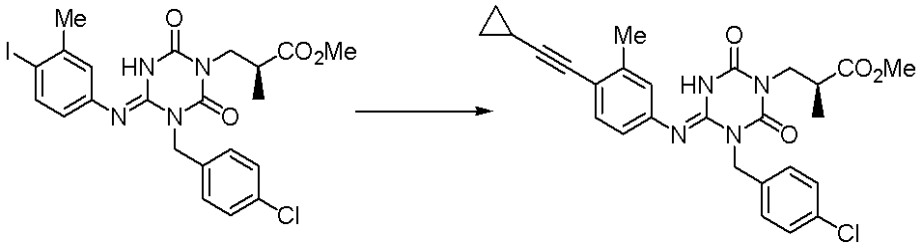
体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.00 (9H, s), 1.29 (6H, d, J = 5.8 Hz), 3.83 (2H, s), 4.05 (2H, s), 4.19 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.44 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.57-4.66 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.10-7.50 (13H, m), 7.61 (4H, d, J = 7.1 Hz), 9.35 (1H, brs).

1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)- 3-[1-(t-ブチル-ジフェニルシリルオキシメチル)-3-オキサシクロブチル]メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(240 mg, 0.316 mmol)のＴＨＦ(3 mL)溶液に、1mol/L フッ化テトラブチルアンモニウム／ＴＨＦ溶液(0.88 mL, 0.88 mmol)を加え、45℃で3時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(1-ヒドロキシメチル-3-オキサシクロブチル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(120 mg, 収率: 73%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.29 (6H, d, J = 5.8 Hz), 3.61 (2H, d, J = 4.5 Hz), 3.95 (2H, s), 4.18 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.40 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.60-4.62 (1H, m), 4.93-4.95 (1H, m), 5.22 (2H, s), 7.12-7.44 (7H, m).
【実施例６８】
【０２８２】
1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(1-ヒドロキシカルボニル-3-オキサシクロブチル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－１０１１）の調製
【化１７７】



1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(1-ヒドロキシメチル-3-オキサシクロブチル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(50 mg, 0.096 mmol)のアセトン(0.8 mL)溶液に、2.67mol/L ジョーンズ試薬(0.079 mL, 0.21 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にイソプロパノールおよび水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H2O/MeCN 40-70%)で精製して、1-(4-クロロベンジル)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(1-ヒドロキシカルボニル-3-オキサシクロブチル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(8 mg, 収率: 16%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.36 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.43 (2H, s), 4.44-4.52 (1H, m), 4.67 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.76 (2H, d, J = 6.7 Hz), 5.16 (2H, s), 6.65-6.67 (1H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz).
【実施例６９】
【０２８３】
(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-シクロプロピルエチニルフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－１０４１)の調製

【化１７８】



(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(4-ヨード-3-メチルフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(268 mg, 0.471 mmol)、エチニルシクロプロパン(0.080 mL, 0.94 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(ＩＩ)ジクロリド(8.3 mg, 0.012 mmol)、よう化銅(Ｉ)(4.5 mg, 0.024 mmol)、トリエチルアミン(0.131 mL, 0.942 mmol)およびＤＭＦ(3 mL)の混合液を、60℃で2時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-シクロプロピルエチニルフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(200 mg, 収率: 84%）を褐色固体として得た。

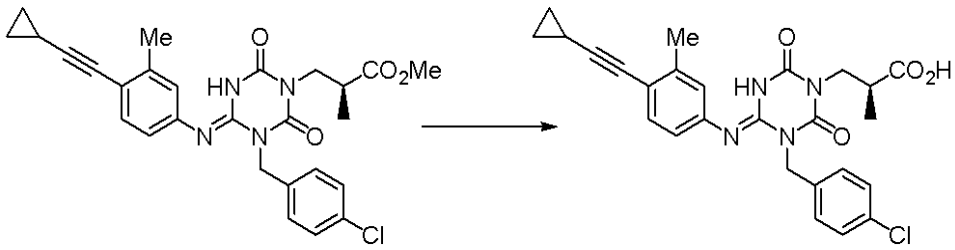
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 0.75-0.95 (4H, m), 1.18 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.49 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.89 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.87 (1H, dd, J=6.0, 13.8 Hz), 4.09 (1H, m), 5.10-5.24 (2H, m), 6.57 (1H, m), 6.63 (1H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.48 (2H, d, J=8.4 Hz).

【実施例７０】

【０２８４】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-シクロプロピルエチニルフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－１０４２）の調製

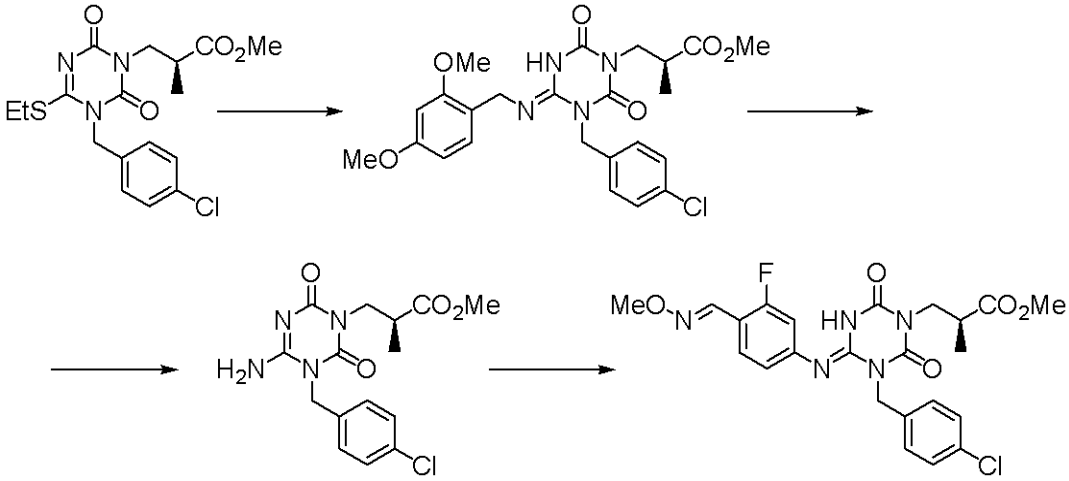
【化１７９】



(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-シクロプロピルエチニルフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(180 mg, 0.355 mmol)、メタノール(1 mL)およびＴＨＦ(1 mL)の混合液に、1mol/L水酸化ナトリウム(1.1 mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に2mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-メチル-4-シクロプロピルエチニルフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(78 mg, 収率: 85%）を淡褐色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 0.75-0.95 (4H, m), 1.19 (3H, d, J=6.9 Hz), 1.48 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.92 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J=6.3, 13.5 Hz), 4.10 (1H, dd, J=7.2, 13.2 Hz), 5.16 (2H, s), 6.55 (1H, m), 6.61 (1H, s), 7.24-7.34 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1H, s).

【実施例７１】
【０２８５】
(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシイミノメチルフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８８１）の調製
【化１８０】



(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(エチルチオ)- 3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(1.00 g, 2.51 mmol)、2,4-ジメトキシベンジルアミン(630 mg, 3.77 mmol)、酢酸(2.16 mL)およびt-ブタノール(20 mL)の混合液を、加熱還流下で15時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を2mol/L塩酸および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(2,4-ジメトキシベンジルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(1.19 g, 収率: 94%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.04 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.82 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.48 (3H, s), 3.72 (6H, s), 3.77-3.82 (1H, m), 3.90-3.95 (1H, m), 4.37 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.51 (1H, s), 6.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.44 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.94 (1H, brs).

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(2,4-ジメトキシベンジルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(1.15 g, 2.29 mmol)のトリフルオロ酢酸(11 mL)溶液を、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-6-アミノ-1-(4-クロロベンジル)- 3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.80 g, 収率: 99%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.04 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.81 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.49 (3H, s), 3.74-3.81 (1H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 5.03 (2H, s), 7.27 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.86 (2H, brs).

(S)-6-アミノ-1-(4-クロロベンジル)- 3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(80 mg, 0.35 mmol)、3-フルオロ-4-メトキシイミノメチルアニリン(146 mg, 0.414 mmol)、酢酸パラジウム(7.7 mg, 0.034 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(30 mg, 0.052 mmol)、炭酸セシウム(157 mg, 0.483 mmol)およびジオキサン(2.4 mL)の混合液を、加熱還流下で24時間攪拌した

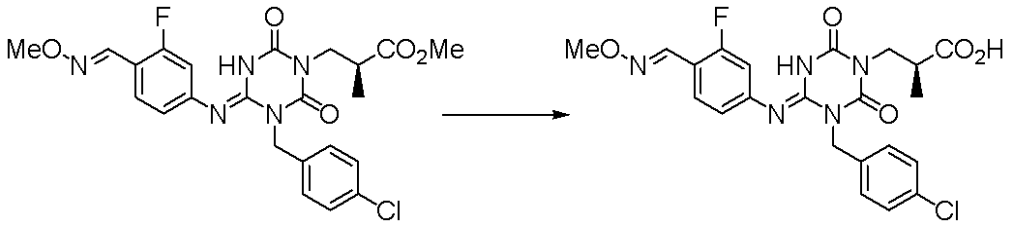
。反応液に水を加え、酢酸エチルおよびＴＨＦで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシイミノメチルフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(53 mg, 収率: 31%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.07 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.81 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.50 (3H, s), 3.83 (1H, brs), 3.90 (4H, brs), 5.09 (2H, s), 6.65-6.69 (1H, m), 7.41 (5H, brs), 7.63 (1H, brs), 8.25 (1H, s), 10.97 (1H, brs).

【実施例７２】

【０２８６】

(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシイミノメチルフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－０８９３）の調製

【化１８１】



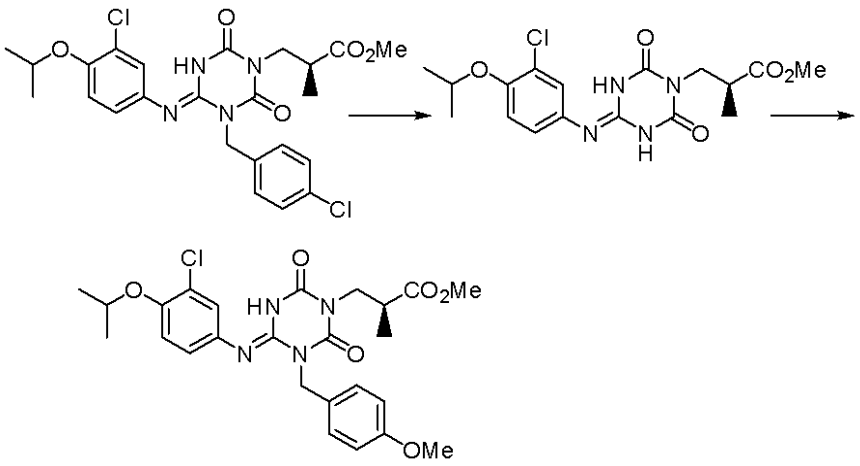
(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシイミノメチルフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(50 mg, 0.099 mmol)、メタノール(1 mL)およびＴＨＦ(1 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム(0.3 mL)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-1-(4-クロロベンジル)-6-(3-フルオロ-4-メトキシイミノメチルフェニルイミノ)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(44 mg, 収率: 91%）を無色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.04 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.76 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.81 (1H, brs), 3.90 (4H, brs), 5.12 (2H, s), 6.67 (1H, brs), 7.40 (5H, s), 7.65 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 10.92 (1H, brs), 12.36 (1H, brs).

【実施例７３】

【０２８７】

(S)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－１１４３）の調製

【化１８２】



(S)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(800 mg, 1.53 mmol)のメタノール(75 mL)およびＤＭＦ(5 mL)の混合溶液に、10%Pd/C存在下で水素添加を行った。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣を高速液体クロマトグラフィー (0.3% HCO2H H20/MeCN 40-70%)で精製して、(S)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(498 mg, 収率: 82%）を無色固体として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.05 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.29 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.81 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.56 (3H, s), 3.77-3.82 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.62 (1H, sept, J=5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.69 (1H, s), 8.14 (1H, s).

(S)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(480 mg, 1.21 mmol)、4-メトキシベンジルクロリド(341 mg, 2.18 mmol)およびＤＭＦ(10 mL) の混合液に、炭酸カリウム(301 mg, 2.18 mmol)を加え、室温で12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、(S)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(190 mg, 収率: 30%）を無色固体として得た。

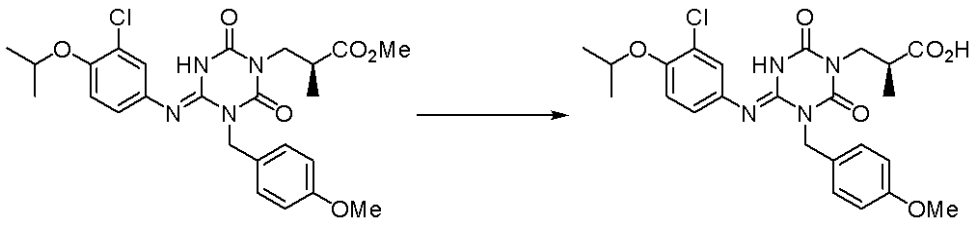
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.05 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.29 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.81 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.49 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.77-3.82 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.64 (1H, sept, J=5.6 Hz), 5.20 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.16-7.28 (4H, m), 7.47 (1H, s), 9.28 (1H, s).

【実施例７４】

【０２８８】

(S)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－１１５９）の調製

【化１８３】



(S)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-メトキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(180 mg, 0.348 mmol)、メタノール(2 mL)およびＴＨＦ(2 mL)の混合液に、1mol/L水酸化リチウム(1 mL)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、(S)-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-(4-メトキシベンジル)-3-(2-ヒドロキシカルボニルプロピル)メチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン(160 mg, 収率: 91%）を無色固体として得た。

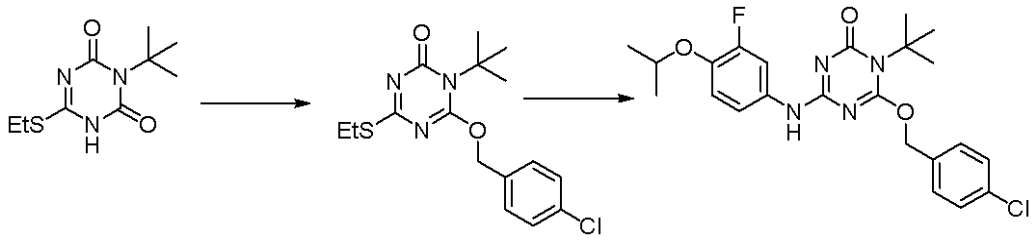
1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.02 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.29 (6H, d, J=5.6 Hz), 2.76 (1H, q, J=6.8 Hz), 3.73 (3H, s), 3.77-3.82 (1H, m), 3.87-3.92 (1H, m), 4.63 (1H, sept, J=5.6 Hz), 5.21 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.15-7.28 (4H, m), 7.47 (1H, s), 9.23 (1H, s), 12.33 (1H, brs).

【実施例７５】

【０２８９】

6-(4-クロロロベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-t-ブチル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン（Ｉ－１２９６）の調製

【化１８４】



6-(エチルチオ)-3-t-ブチル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン (1.0 g, 4.4 mmol)、4-クロロベンジルアルコール (1.02 g, 4.4 mmol)、トリフェニルホスフィン(1.49 g, 5.7 mmol)およびＴＨＦ (10 mL) の混合液に、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート(1.33 g, 5.7 mmol)を氷冷下でゆっくり加え、室温で１時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) に加え、酢酸エチル(200 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、6-(4-クロロロベンジルオキシ)-4-エチルチオ-1-t-ブチル-1,3,5-トリアジン－2(1H)－オン の粗製物を得た。得られた粗製物に3-フルオロ-4-イソプロポキシアニリン(0.18 g, 1.09 mmol)および酢酸(10 mL)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)に加え、酢酸エチル(300 mL)で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた目的物を酢酸エチルとヘキサンで粉末化して、6-(4-クロロロベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-t-ブチル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン (0.12 g, 収率: 6%）を白色粉末として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.35(6H, d, J=6.1 Hz), 1.66 (9H, s), 4.48 (1H, sept

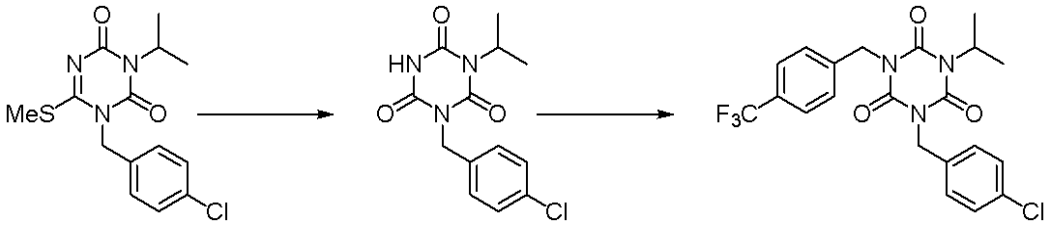
, J=6.1 Hz), 5.37 (2H, s), 6.93 (1H, m), 7.26-7.43 (7H, m).

【実施例７６】

【０２９０】

1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-5-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン（Ｉ－１２８９）の調製

【化１８５】



1-(4-クロロベンジル)-6-(メチルチオ)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.2 g, 0.6 mmol)と酢酸(10 mL)の混合液に、氷冷下で30％過酸化水素水(0.7 g, 6 mmol)を加え、室温で１８時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(30 mL) に加え、ジクロロメタン (30 mL×２）で抽出した。抽出液を飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンで粉末化して、1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン (0.2 g) を白色粉末として得た。

1H-NMR (δ ppm TMS / DMSO-d6): 1.35 (6H, d, J = 6.9 Hz), 4.81 (1H, q, J = 6.9 Hz), 4.84 (2H,s), 7.36 (4H, d, J = 8.7 Hz), 11.66 (1H, s).

1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン(80 mg, 0.27 mmol)、4-トリフルオロベンジルアルコール (52.4 mg, 0.3 mmol)、トリフェニルホスフィン(92 mg, 0.35 mmol)およびＴＨＦ(2 mL)の混合液に、ジ-2-メトキシエチルアゾジカルボキシレート(82 mg, 0.35 mmol)を氷冷下でゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、得られた目的物をヘキサンで粉末化して、1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-5-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン (65 mg, 収率: 53%）を白色粉末として得た。

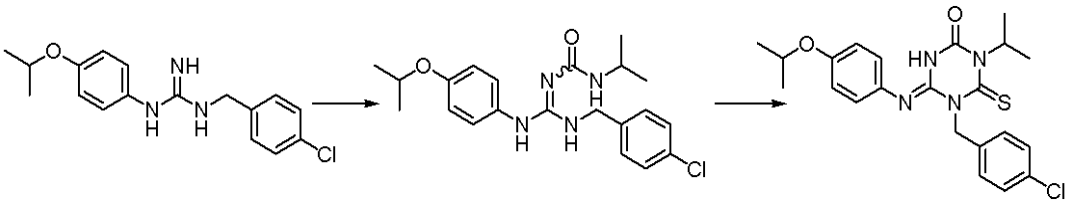
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.45 (6H, d, J = 6.9 Hz), 4.96 (1H, m), 4.98 (2H, s), 5.05 (2H, s), 7.26-7.32 (2H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.52-7.62 (4H, m).

【実施例７７】

【０２９１】

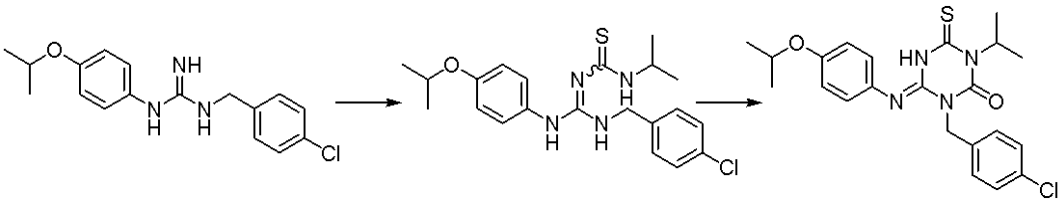
1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2-チオキソ-1,3,5-トリアジナン-4-オン（Ｉ－２２５３）の調製

【化１８６】



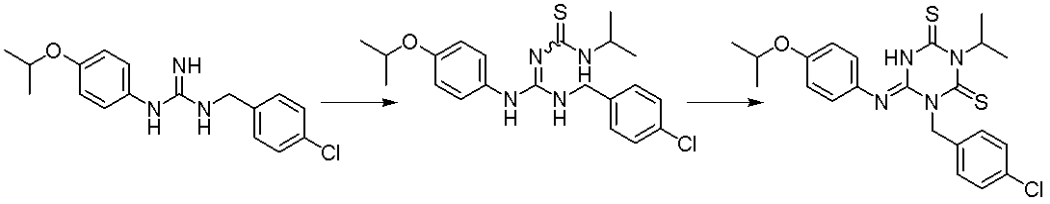
1-(4-クロロベンジル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)グアニジン(500 mg, 1.57 mmol)のトルエン(5.0 mL)懸濁液に2-イソシアネートプロパン(0.187 mL, 1.89 mmol)を氷冷下加え、室温で17時間攪拌した。得られた薄黄色溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-((4-クロロベンジルアミノ)(4-イソプロポキシフェニルアミノ)メチレン)-3-イソプロピルウレア(629 mg, 収率:99%)を

無色ガム状物質として得た。
次に、イソプロピルウレア体(201 mg, 0.500 mmol)をTHF(2.2 mL)に溶解させ、チオホスゲン(0.042 mL, 0.550 mmol)を加え、16時間加熱還流下攪拌した。その後炭酸カリウム(152 mg, 1.10 mmol)を加え、更に加熱還流下2.5時間攪拌した。得られた溶液に酢酸エチル(50 mL)を加え水(20 mL)で二回、食塩水(10 mL)で一回洗い、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮し得られた残渣を逆相HPLC(0.1%ギ酸含有アセトニトリル／水)、続いてシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-2-チオキソ-1,3,5-トリアジナン-4-オン(0.32 mg, 収率: 0.1%)を無色油状物として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.34 & 1.37 (d x 2, 6H), 1.53 (d, 6H), 4.52-4.64 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.86-5.97 (m, 1H), 6.85 & 7.39 (s x 2, 1H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.45 (d, 2H).
【実施例７８】
【０２９２】
1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-4-チオキソ-1,3,5-トリアジナン-2-オン（Ｉ－２２５４）の調製
【化１８７】



1-(4-クロロベンジル)-3-(4-イソプロポキシフェニル)グアニジン(654 mg, 2.06 mmol)のトルエン(6.5 mL)懸濁液にイソプロピルイソシアネート (0.307 mL, 2.88 mmol)を氷冷下加え、室温で18時間、60℃で2時間、70℃で2.5時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、1-((4-クロロベンジルアミノ)(4-イソプロポキシフェニルアミノ)メチレン)-3-イソプロピルチオウレア(619 mg, 収率:72%)を白色固体として得た。
このチオウレア体（200 mg, 0.477mmol）をTHF(2.0 mL)に溶解させ、氷冷下カルボジイミダゾール(77 mg, 0.477 mmol)加え、窒素雰囲気下22時間加熱還流した。その後更にカルボジイミダゾール(77mg, 0.477 mmol)とトリエチルアミン(0.066 mL, 0.477 mmol)を加え、3.5時間加熱還流した。酢酸エチル(50 mL)を加え、水(20 mL)で二回、飽和食塩水(10 mL)で一回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、酢酸エチル／ヘキサンで粉末化し、目的物の1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-4-チオキソ-1,3,5-トリアジナン-2-オン(8.3 mg, 収率: 3.9%)を白色粉末として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.35 (d, 6H), 1.49 (d, 6H), 4.45-4.55 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.65-5.80 (m, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 8.48 (br, s, 1H).
【実施例７９】
【０２９３】
1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジチオン（Ｉ－２２５６）の調製

【化１８８】



上記と同様の方法で1-((4-クロロベンジルアミノ)(4-イソプロポキシフェニルアミノ)メチレン)-3-イソプロピルチオウレアを調製し、そのチオウレア体(199 mg, 0.475 mmol)をTHF (2.0 mL)に溶解させた。その無色透明溶液にチオホスゲン(0.040 mL, 0.522 mmol)を氷冷下加え、氷浴上で2時間攪拌した。得られた黄色溶液に酢酸エチル(50 mL)を加え飽和重曹水(20 mL)で二回、5%クエン酸溶液(20 mL)で二回、飽和食塩水(10 mL)で一回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、酢酸エチル／ヘキサンで結晶化し、1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジチオン(14.8 mg; 収率6.8%)を、黄色結晶として得た。

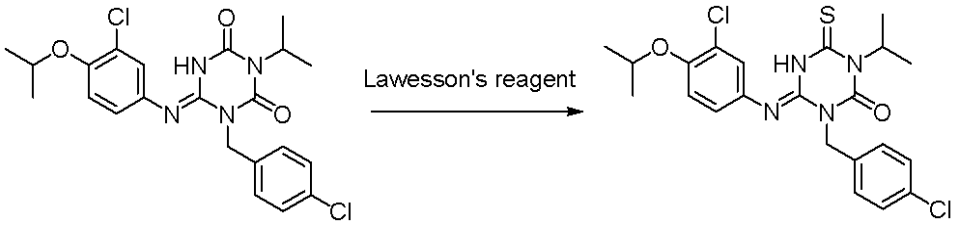
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.16 (d, 6H), 1.32 (d, 6H), 4.00 & 4.61 (br, s x 2, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.46 (d, 2H).

【実施例８０】

【０２９４】

1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-4-チオキソ-1,3,5-トリアジナン-2-オン（Ｉ－２２５７）の調製

【化１８９】



6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルアミノ)-1-(4-クロロベンジル)-3-1,3,5-トリアジン-2,4-ジオン(95.4 mg, 0.206 mmol)をトルエン(2.0 mL)に懸濁させ、そこにローソンズ試薬(666 mg, 1.65 mmol)を加え、10時間加熱還流した。得られた黄色懸濁液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いて濾別した。濾液(約100 mL)を飽和重曹水で二回(30 mL)、飽和食塩水(15 mL)で一回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、熱ヘキサンから結晶化し1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-4-チオキソ-1,3,5-トリアジナン-2-オン(73.7 mg, 収率：75%)を白色固体として得た。

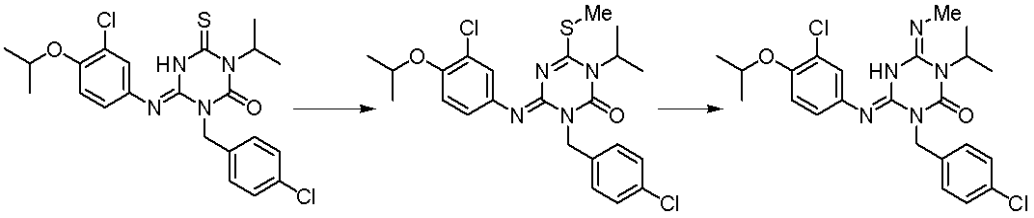
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.39 (d, 6H), 1.50 (d, 6H), 4.43-4.57 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.65-5.81 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.41 (br, s, 1H).

【実施例８１】

【０２９５】

1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-4-メチルイミノ-1,3,5-トリアジナン-2-オン（Ｉ－２２５９）の調製

【化１９０】



4-チオカルボニル体(37.5 mg, 0.078 mmol)のアセトン溶液(0.8 mL)にヨウ化メチル(0.0073 mL, 0.117 mmol)を加え、1.5時間加熱還流した。その後減圧濃縮によりヨウ化メチルと溶媒を除去し、メタノール(0.36 mL)に続いて、40%メチルアミン－メタノール溶液(0.04 mL, 0.391 mmol)を加えた。8.5時間加熱還流後、減圧濃縮し、残渣を直接シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、目的物である1-(4-クロロベンジル)-3-イソプロピル-6-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニルイミノ)-4-メチルイミノ-1,3,5-トリアジナン-2-オン(23.6 mg, 収率: 63%)を淡黄色油状物として得た。

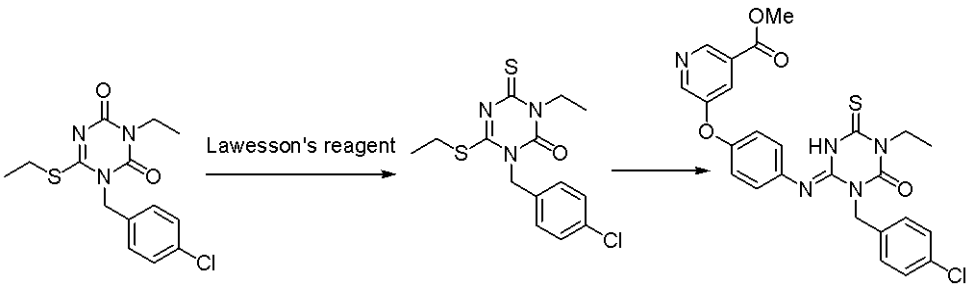
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.35 (d, 6H), 1.47 (d, 6H), 2.90 (d, 3H), 4.45 (sept. 1H), 4.70 (br, s, 1H), 4.82 (sept. 1H), 5.20 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (d, 2H).

【実施例８２】

【０２９６】

1-(4-クロロベンジル)-3-エチル-6-[4-(5-メトキシカルボニル-3-ピリジルオキシ)フェニルイミノ]-4-チオキソ-1,3,5-トリアジナン-2-オン（Ｉ－２２６２）の調製

【化１９１】



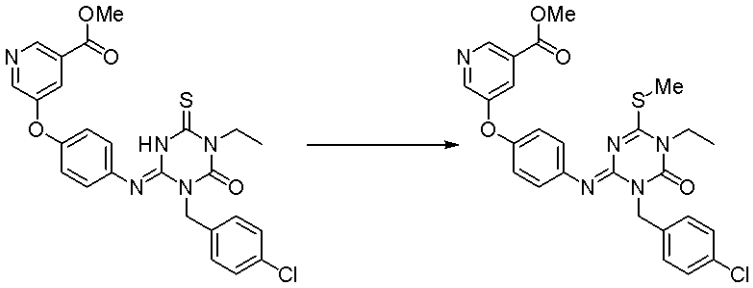
1-(4-クロロベンジル)-3-エチル-6-(エチルチオ)-1,3,5-トリアジン-2,4-(1H, 3H)-ジオン(1.02g, 3.13 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解させ、ローソンズ試薬(2.53 g, 6.26 mmol)を加え、3時間加熱還流した。得られた黄色懸濁液に酢酸エチル(200 mL)を加え、水(100 mL)で一回、飽和食塩水(50 mL)で一回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、1-(4-クロロベンジル)-3-エチル-6-(エチルチオ)-4-チオキソ-3,4-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2 (1H)-オン(939 mg, 収率: 88%)を黄色固体として得た。

4-チオキソ体(257 mg, 0.752 mmol)と5-(-4-アミノフェノキシ)ニコチン酸メチルエステル(257 mg, 1.05 mmol)をt-ブタノール(2.5 mL)に懸濁させ、5時間加熱還流した。得られた反応溶液に酢酸エチル(60 mL)を加え、飽和重曹水(25 mL)で二回、飽和食塩水(15 mL)で一回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を直接シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、1-(4-クロロベンジル)-3-エチル-6-[4-(5-メトキシカルボニル-3-ピリジルオキシ)フェニルイミノ]-4-チオキソ-1,3,5-トリアジナン-2-オン(258 mg, 収率: 66%)を白色固体として得た。

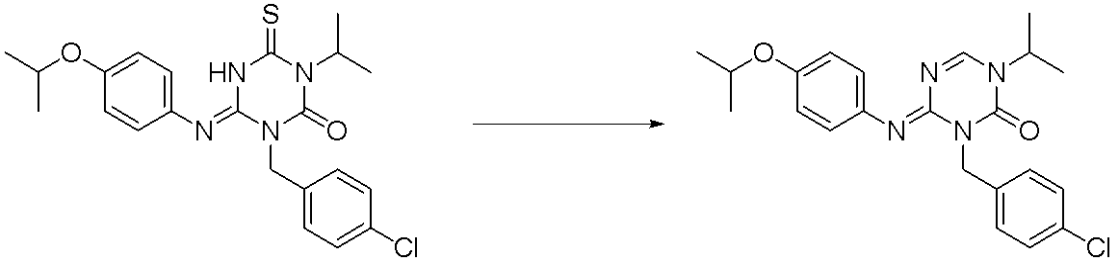
1H-NMR (δ ppm TMS / CDCl3): 1.30 (t, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.87 (dt, 2H), 7.07 (dt, 2H), 7.32 (dt, 2H), 7.51 (dt, 2H), 7.85 (dd, 1H), 8.40 (br, s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.96 (d, 1H).

【実施例８３】

【０２９７】
1-(4-クロロベンジル)-3-エチル-4-メチルチオ-6-[4-(5-メトキシカルボニル-3-ピリジルオキシ)フェニルイミノ]-1,3,5-トリアジン-2-(1H)-オン（Ｉ－２２６４）の調製
【化１９２】

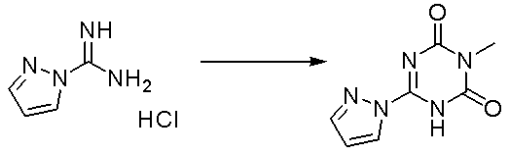


チオカルボニル体(50 mg, 0.095 mmol)をアセトン(1.0 mL)に懸濁させ、そこにヨウ化メチル(0.009 mL, 0.143 mmol)を加え、1.5時間室温で、1.5時間40℃で攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(30 mL)を加え、飽和重曹水(10 mL)で二回、飽和食塩水(10 mL)で一回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し、1-(4-クロロベンジル)-3-エチル-4-メチルチオ-6-[4-(5-メトキシカルボニル-3-ピリジルオキシ)フェニルイミノ]-1,3,5-トリアジン-2-(1H)-オン(40.5 mg, 収率:79%)を白色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.30 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (q, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.73-7.79 (m ,1H), 8.54 (d, 1H), 8.89 (s, 1H).
【実施例８４】
【０２９８】
(E)-3-(4-クロロベンジル)-4-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン（Ｉ－２２７６）の調製
【化１９３】

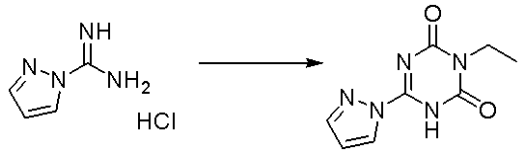


(参考文献：Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7197-7199.)
チオカルボニル体(49.3 mg, 0.111 mmol)のメタノール溶液(1.0 mL)に過酸化水素ウレア(52.1 mg, 0.554 mmol)を加え、室温で5.5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル(30 mL)を加え、5%クエン酸水溶液(15 mL)で二回、飽和重曹水(15 mL)で二回、飽和食塩水(10 mL)で一回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン)で精製し(E)-3-(4-クロロベンジル)-4-(4-イソプロポキシフェニルイミノ)-1-イソプロピル-3,4-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(31.6 mg, 収率: 69%)を褐色固体として得た。
1H-NMR (δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.32 (d, 6H, J = 6.1 Hz), 1.37 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 4.44-4.50 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.84 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.55 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.61 (s, 1H).
【実施例８５】

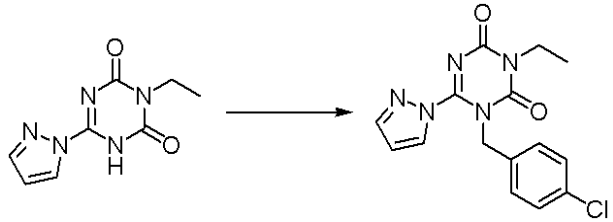
【０２９９】
2-メチル-6-(1-ピラゾリル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
【化１９４】



メチルアミン塩酸塩（276 g, 4.09 mol）とＤＭＡ(2 L）の混合液にＤＢＵ(679 mL, 4.50 mol)を10℃で４分間かけて加えた後、1,1'-カルボニルジイミダゾール(730 g, 4.50 mol)を20℃で加え、0℃で２時間攪拌した。反応液に、1-アミジノピラゾール塩酸塩（500 g, 3.41 mol)を－5℃で3分間かけて加えた後、ＤＢＵ(540 mL, 3.58 mol)を10℃で25分間かけて加え、45℃で7.5時間攪拌した。さらに、反応液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(830 g, 5.11 mol)を加えた後に、ＤＢＵ(771 mL, 5.11 mol）を6℃で２時間かけて滴下し，0℃で40分間攪拌した。反応液に、2.8 mol/L 塩酸（10 L)を20℃で１時間かけて滴下した。析出した固体をろ取し、2-メチル-6-(1-ピラゾリル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（421 g，収率: 64%）を微褐色粉末として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / DMSO-d6): 3.16 (3H, s), 6.71 (1H, dd, J= 3.0, 1.5 Hz), 8.04 (1H, d, J= 1.0 Hz), 8.57 (1H, d, = 3.0 Hz).
【実施例８６】
【０３００】
2-エチル-6-(1-ピラゾリル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオンの調製
【化１９５】



1-アミジノピラゾール塩酸塩（58.6 g, 400 mmol)、エチルイソシアネート(33.2 mL, 420 mmol)とＤＭＡ(240 mL）の混合液にＤＢＵ(63.3 mL, 420 mmol)を－10℃で15分間かけて滴下し、氷冷下で30分間攪拌した。反応液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール(30 g, 600 mmol)を氷冷下で加えた後、ＤＢＵ(93 mL, 620 mmol)を－5℃で30分間かけて加え、氷冷下で１時間攪拌し、さらに室温で１時間攪拌した。反応後、2 mol/L 塩酸（1.16 L)を20℃で１時間かけて加えた。析出した固体をろ取し、2-エチル-6-(1-ピラゾリル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（73.0 g，収率: 88%）を微褐色粉末として得た。
1H-NMR（δ ppm TMS / CDCl3): 1.30 (6H, t, J=7.0 Hz), 4.02 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.59 (1H, m), 7.34 (1H, m), 8.48 (1H, m), 9.79 (1H, brs).
【実施例８７】
【０３０１】
1-(4-クロロベンジル)-2-エチル-6-(1-ピラゾリル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（ＩＩ－３)の調製



2-エチル-6-(1-ピラゾリル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（89 g，480 mmol）、4-クロロベンジルブロミド（108 g，528 mmol)とＤＭＡ（400 mL)の混合液に、ジイソプロピルエチルアミン（92 mL，528 mmol)を室温で10分間かけて滴下し、60℃で２時間攪拌した。反応液に氷冷下で水（800 mL)を40分間かけて滴下した後、ヘキサン（200 mL)を加えた。析出した固体をろ取し、1-(4-クロロベンジル)-2-エチル-6-(1-ピラゾリル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（ＩＩ－３,156 g，収率: 97.6%）を微褐色粉末として得た。

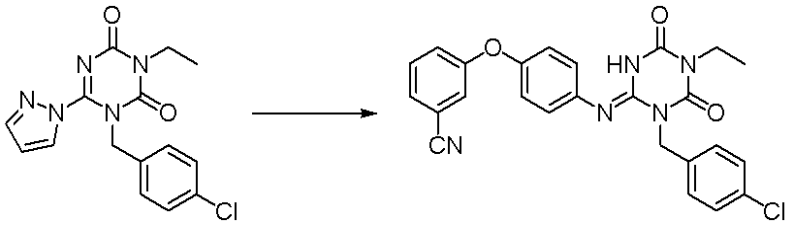
1H-NMR（δ ppm TMS / $CDCl_3$): 1.30 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.04 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.86 (2H, s), 6.48 (1H, m), 7.02 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 7.84 (1H, m), 8.33 (1H, m).

【実施例８８】

【０３０２】

1-(4-クロロベンジル)-6-[4-(3-シアノフェノキシ)フェニルイミノ]-3-エチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－２３０５)の調製

【化１９６】



1-(4-クロロベンジル)-2-エチル-6-(1-ピラゾリル)-1,3,5-トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン（0.30 g，0.9 mmol)、4-(3-シアノフェノキシ)アニリン(0.209 g，1 mmol)とt-ブタノール（6 mL)の混合液を90℃で1.5時間攪拌した。反応液に50%酢酸エチル／ヘキサン（6 mL)を加え、析出した固体をろ取し、1-(4-クロロベンジル)-6-[4-(3-シアノフェノキシ)フェニルイミノ]-3-エチル-1,3,5-トリアジナン-2,4-ジオン（Ｉ－２３０５，0,385 g，収率: 89.8%）を淡褐色粉末として得た。

1H-NMR（δ ppm TMS / CDCl3): 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.91 (2H, q, J=7. 2Hz), 5.20 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.04 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.2-7.46 (6H, m), 7.51 (2H, d, J=8.4 Hz).

【０３０３】

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本発明化合物および中間体化合物を得た。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２つの条件（メソッド１、および２）のいずれかで測定し、保持時間および［Ｍ＋Ｈ］$^+$を示した。

（メソッド１）

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

流速：３　ｍＬ／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。

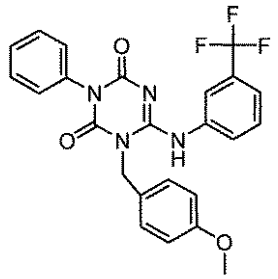
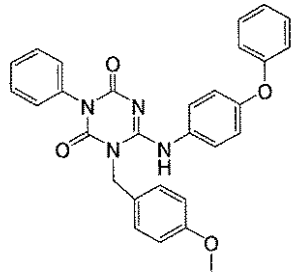
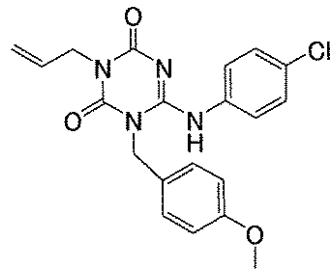
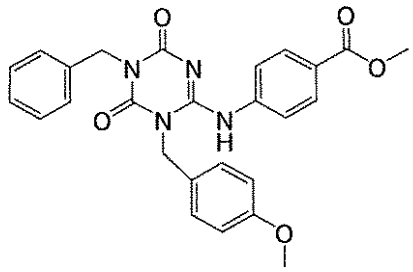
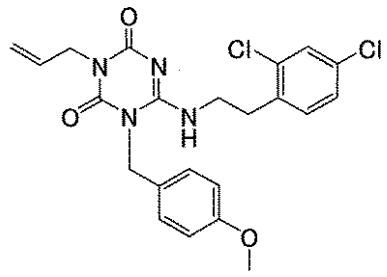
（メソッド２）

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

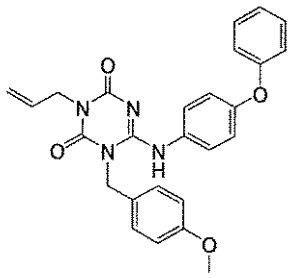
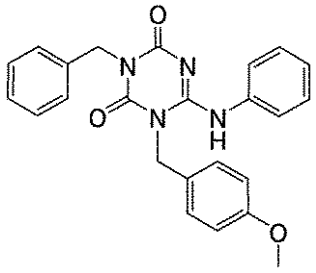
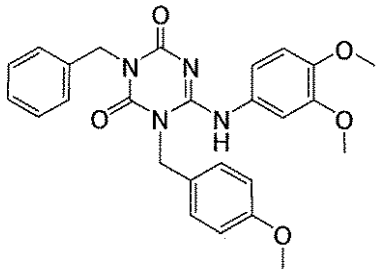
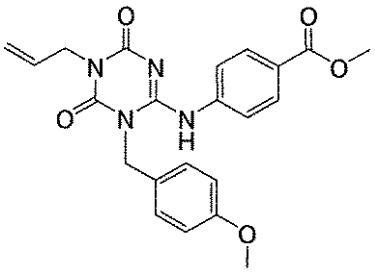
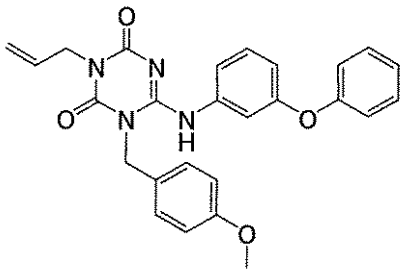
流速：３　ｍＬ／分

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３）
カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ　（２．２μｍ、ｉ．ｄ．５０ｘ３．０ｍｍ）　（Ｓｈｉｍａｄｚｕ）
流速：１．６　ｍＬ／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４）
カラム：Ｄｅｖｅｌｏｓｉｌ　ＲＰＡｑ，　（５０ｘ４．６ｍｍ）
流速：１．５　ｍＬ／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
０．５分間６０％溶媒［Ｂ］を維持し、４．５分間６０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、１．０分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。
（メソッド５）
カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ　Ｃ１８　（１．７μｍ　ｉ．ｄ．２．１ｘ５０ｍｍ）
流速：０．８　ｍＬ／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
３．５分間で１０％－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。
【０３０４】

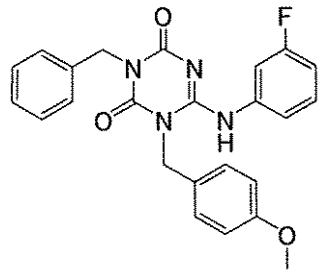
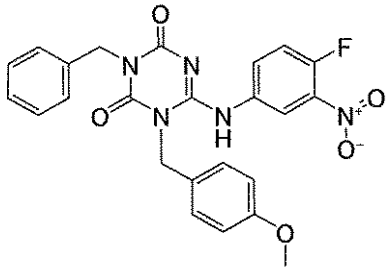
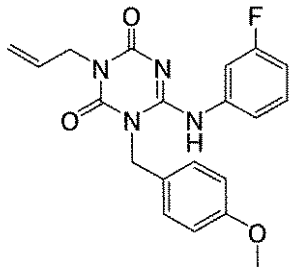
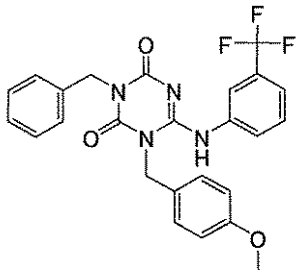
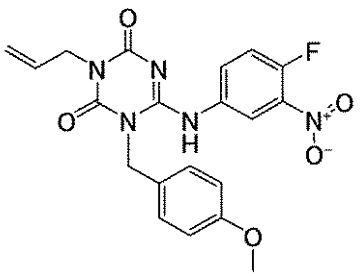
【表４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0001	2.46	469	3
	I-0002	2.49	493	3
	I-0003	2.31	399	3
	I-0004	2.47	473	3
	I-0005	2.37	461	3

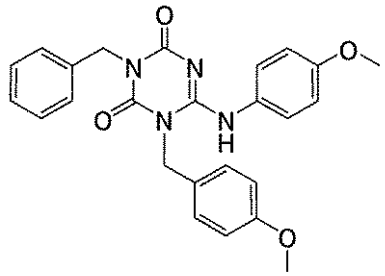
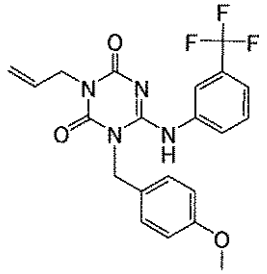
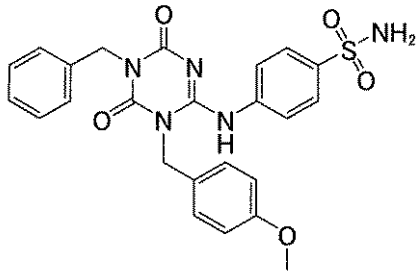
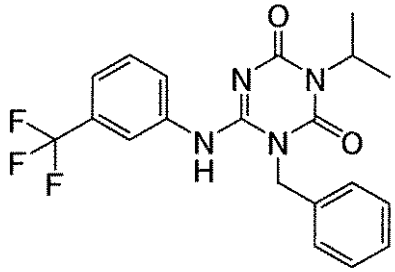
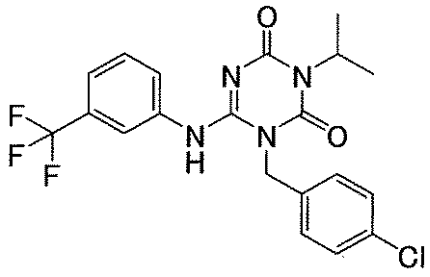
【表５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0006	2.48	457	3
	I-0007	2.34	415	3
	I-0008	2.22	475	3
	I-0009	2.23	423	3
	I-0010	2.48	457	3

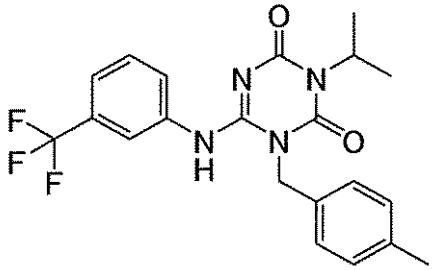
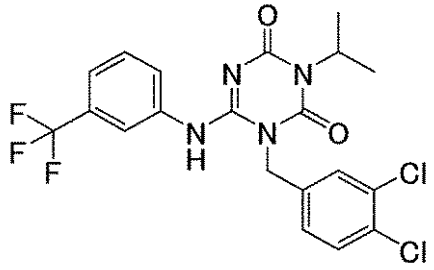
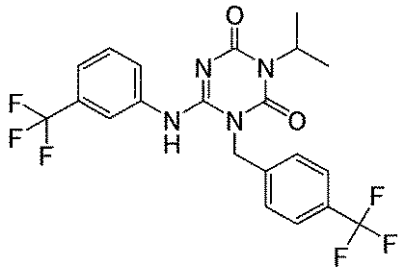
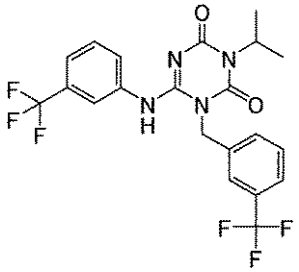
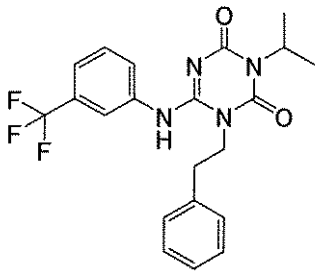
【表６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0011	2.47	433	3
	I-0012	2.51	478	3
	I-0013	2.23	383	3
	I-0014	2.65	483	3
	I-0015	2.29	428	3

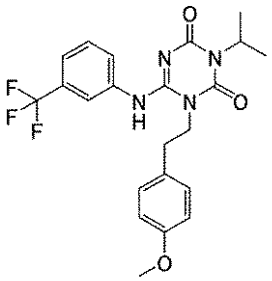
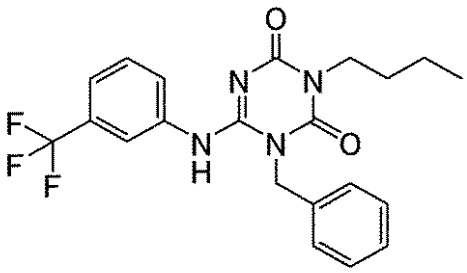
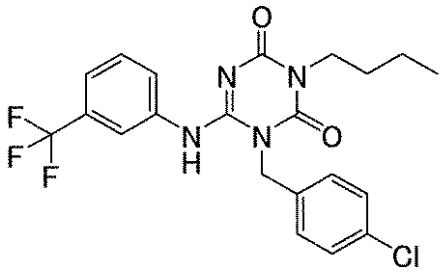
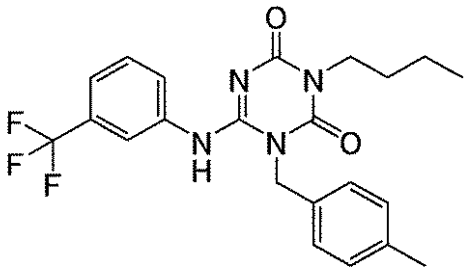
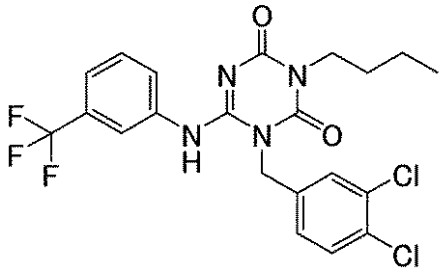
【表７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0016	2.29	445	3
	I-0017	2.45	433	3
	I-0018	2.09	494	3
	I-0019	2.16	405	4
	I-0020	3.88	439	4

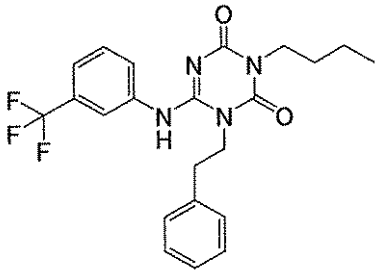
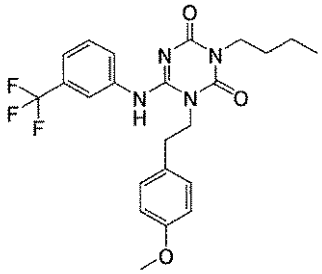
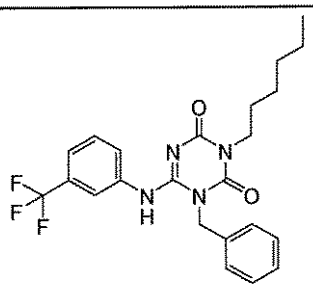
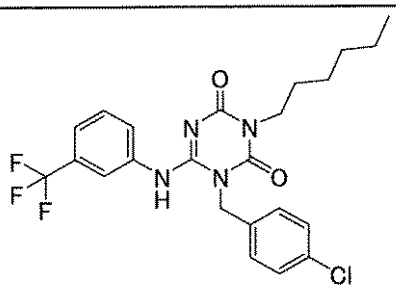
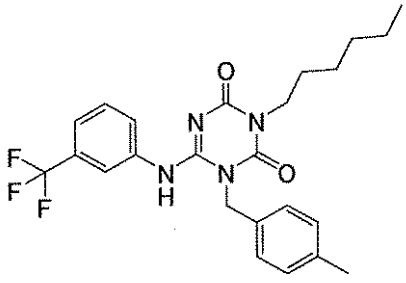
【表８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0021	3.63	419	4
	I-0022	4.43	474	4
	I-0023	3.91	473	4
	I-0024	3.93	473	4
	I-0025	3.33	419	4

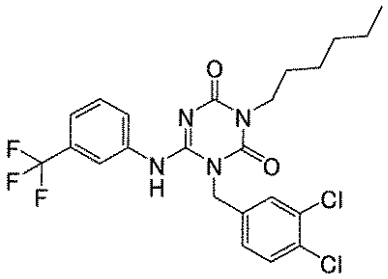
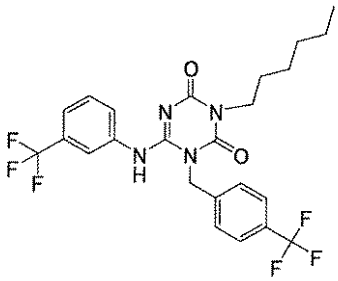
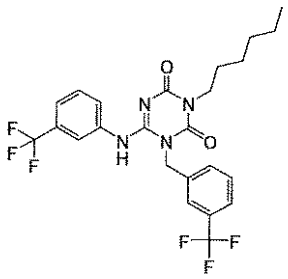
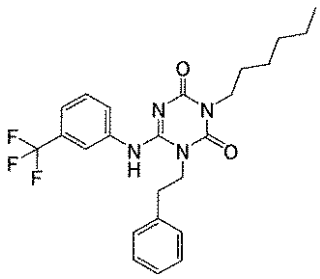
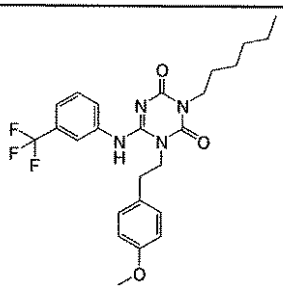
【表９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0026	3.16	449	4
	I-0027	2.46	419	4
	I-0028	3.27	453	4
	I-0029	2.95	433	4
	I-0030	3.94	488	4

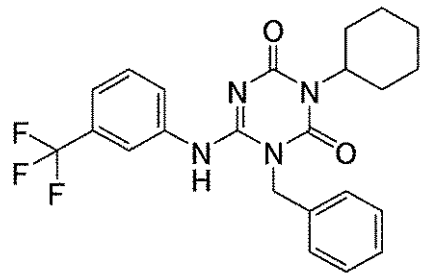
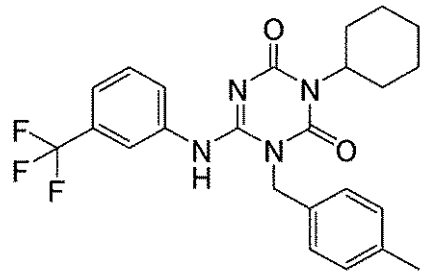
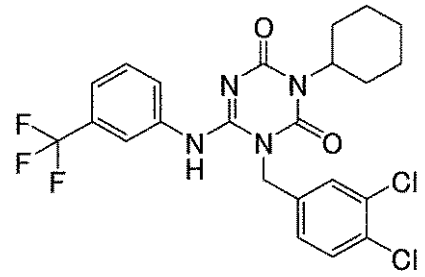
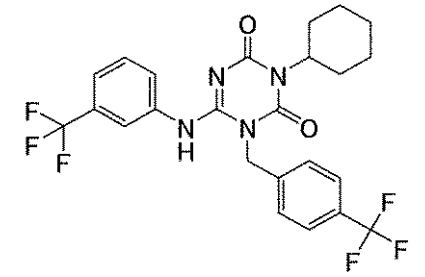
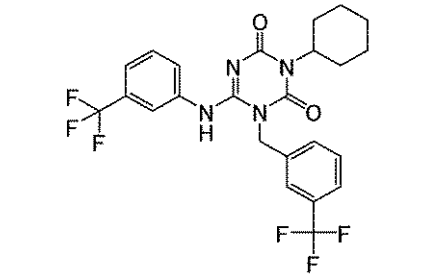
【表１０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0031	2.61	433	4
	I-0032	2.39	463	4
	I-0033	4.31	447	4
	I-0034	4.86	481	4
	I-0035	4.68	461	4

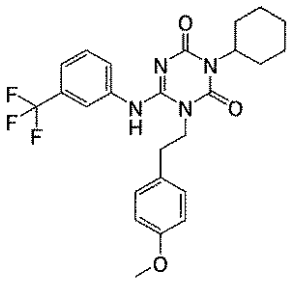
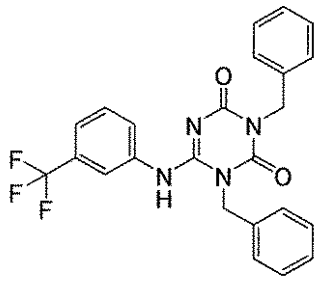
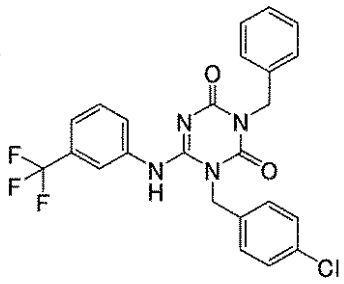
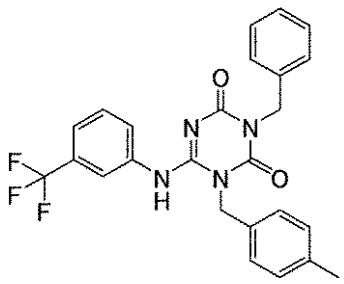
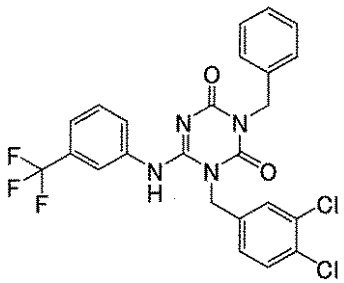
【表１１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0036	3.73	516	4
	I-0037	4.80	515	4
	I-0038	4.83	515	4
	I-0039	3.67	461	4
	I-0040	3.47	491	4

【表１２】

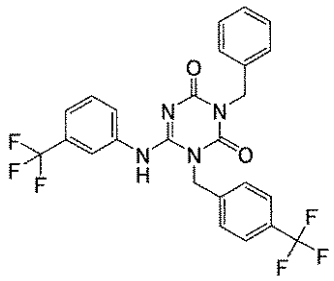
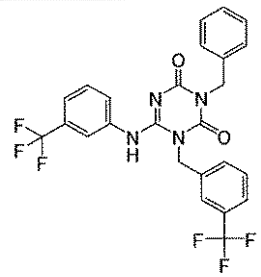
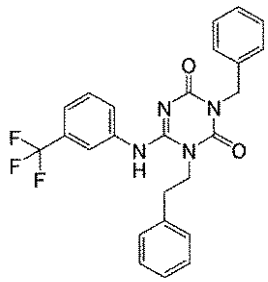
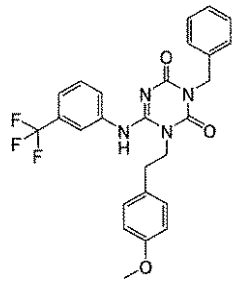
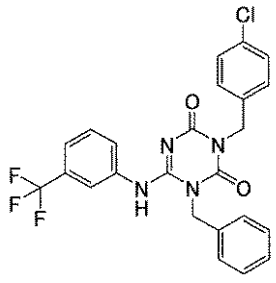
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0041	4.09	445	4
	I-0042	4.45	459	4
	I-0043	3.51	514	4
	I-0044	4.62	513	4
	I-0045	4.65	513	4

【表１３】

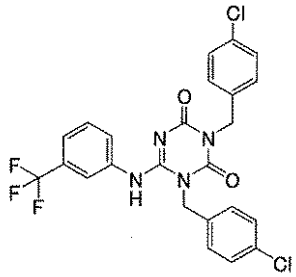
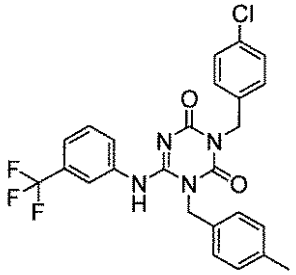
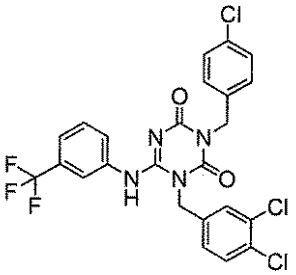
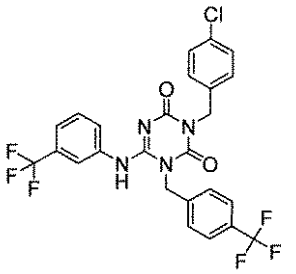
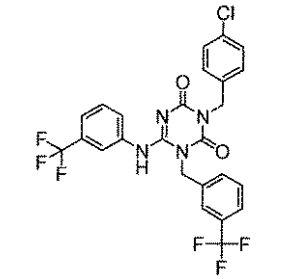
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0046	3.17	489	4
	I-0047	3.46	453	4
	I-0048	4.09	487	4
	I-0049	3.83	467	4
	I-0050	4.56	522	4

【０３０５】

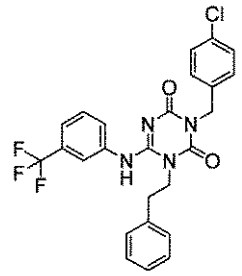
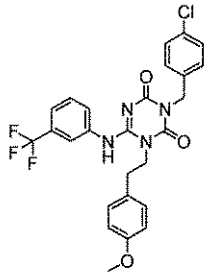
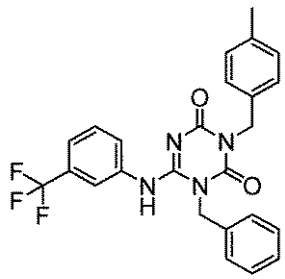
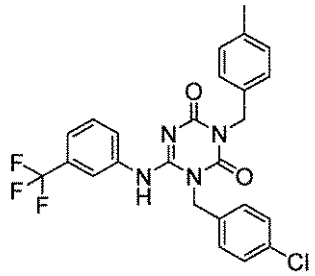
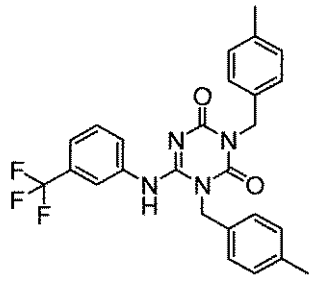
【表１４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0051	4.09	521	4
	I-0052	4.12	521	4
	I-0053	3.57	467	4
	I-0054	3.42	497	4
	I-0055	3.90	487	4

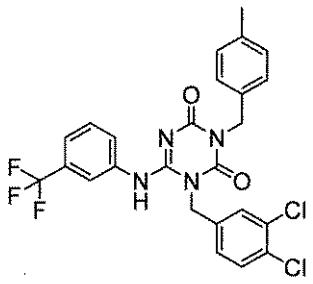
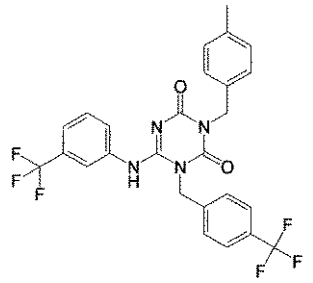
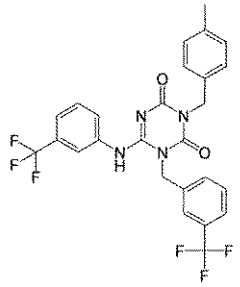
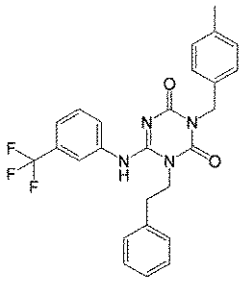
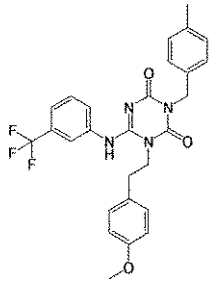
【表１５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0056	4.49	522	4
	I-0057	4.26	501	4
	I-0058	4.94	556	4
	I-0059	4.45	555	4
	I-0060	4.50	555	4

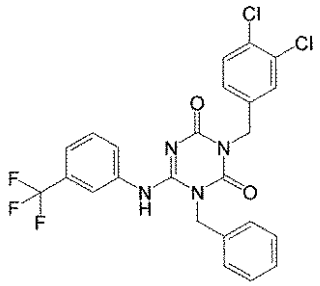
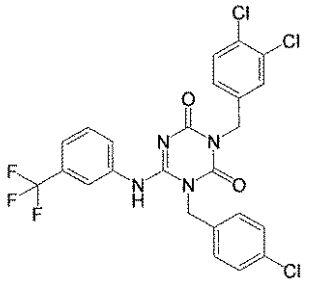
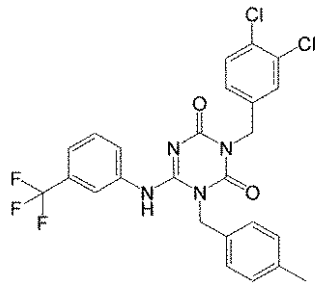
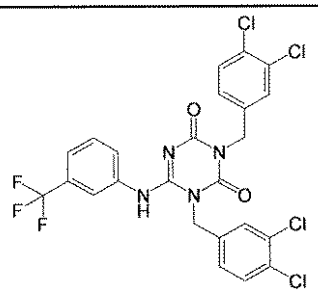
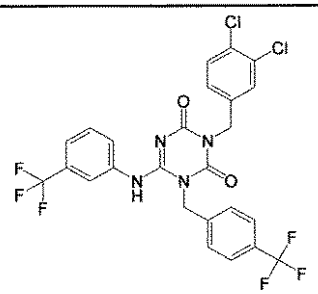
【表１６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0061	3.99	501	4
	I-0062	3.86	531	4
	I-0063	2.81	467	4
	I-0064	2.40	501	4
	I-0065	3.32	481	4

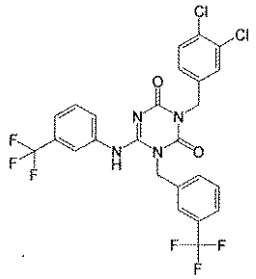
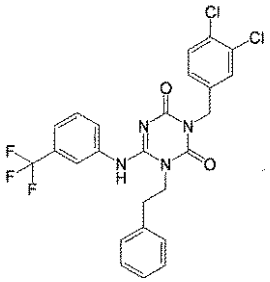
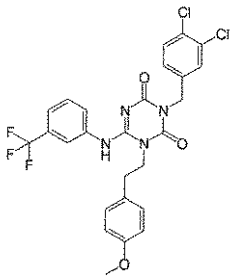
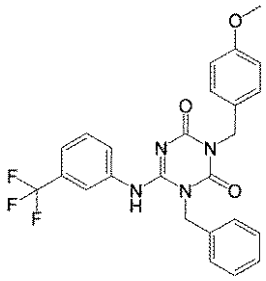
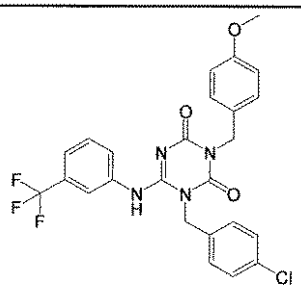
【表１７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0066	4.30	534	4
	I-0067	3.60	535	4
	I-0068	3.60	535	4
	I-0069	3.91	481	4
	I-0070	2.76	511	4

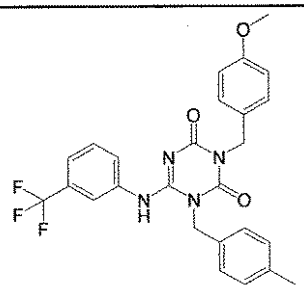
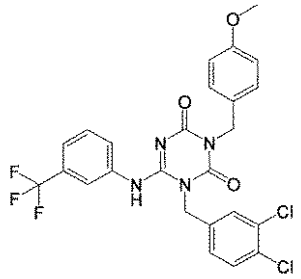
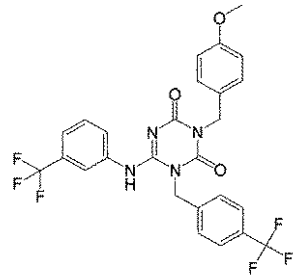
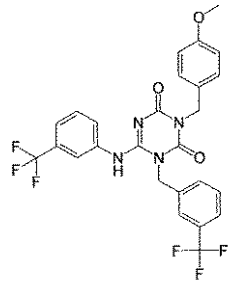
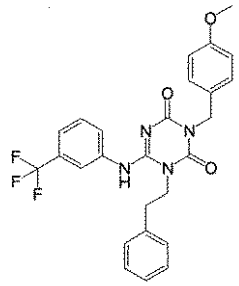
【表１８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0071	3.43	522	4
	I-0072	4.12	556	4
	I-0073	3.86	536	4
	I-0074	4.68	591	4
	I-0075	4.07	590	4

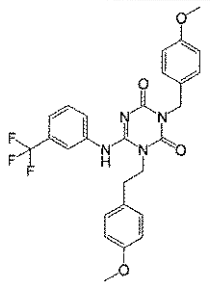
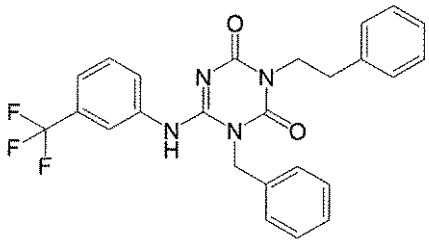
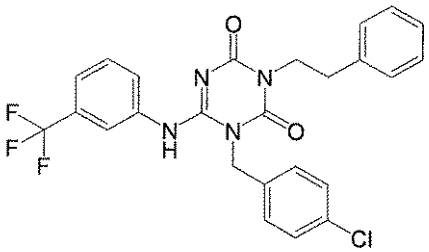
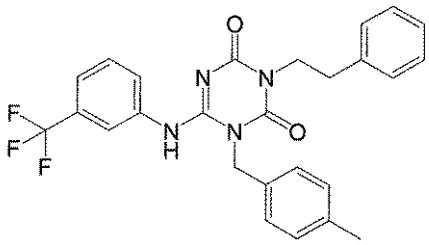
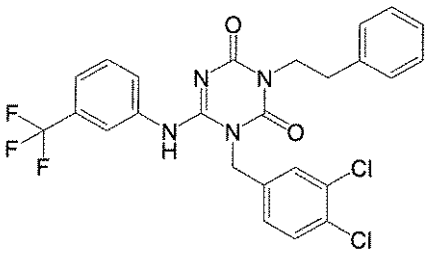
【表１９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0076	4.11	590	4
	I-0077	3.55	536	4
	I-0078	3.49	566	4
	I-0079	2.38	483	4
	I-0080	3.21	517	4

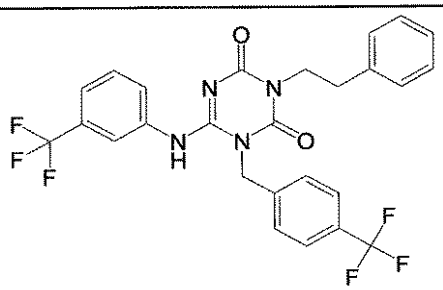
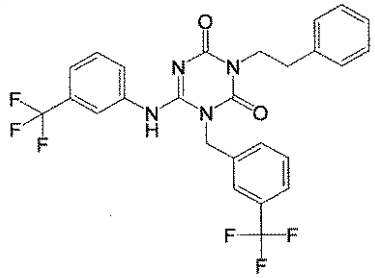
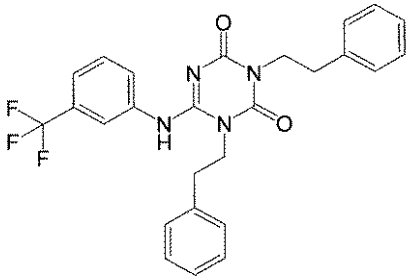
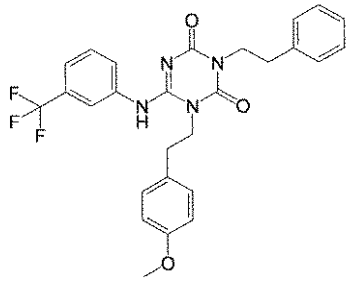
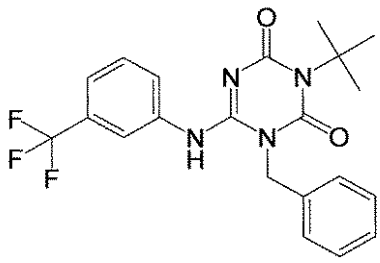
【表２０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0081	2.85	497	4
	I-0082	3.85	552	4
	I-0083	3.22	551	4
	I-0084	3.23	551	4
	I-0085	2.48	497	4

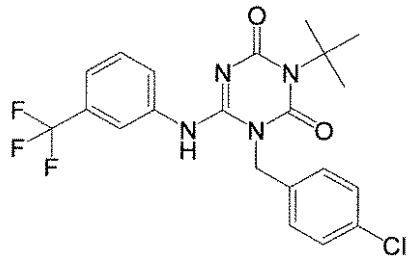
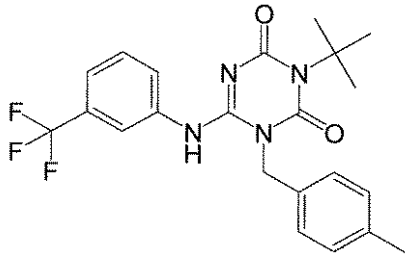
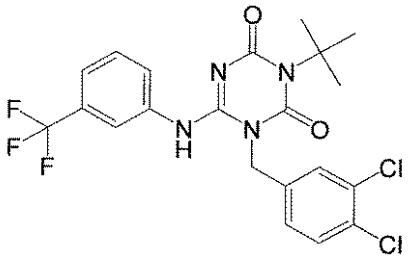
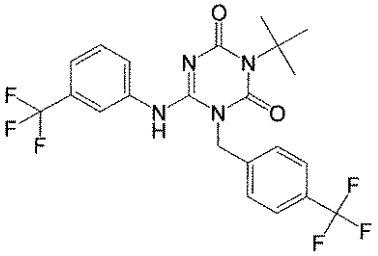
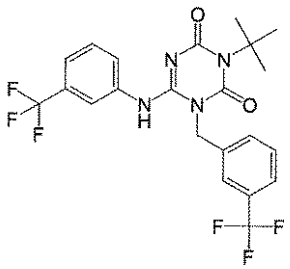
【表２１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0086	2.29	527	4
	I-0087	2.75	467	4
	I-0088	3.54	501	4
	I-0089	3.19	481	4
	I-0090	4.15	536	4

【表２２】

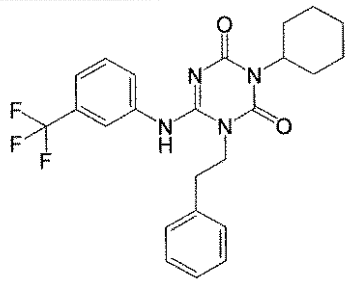
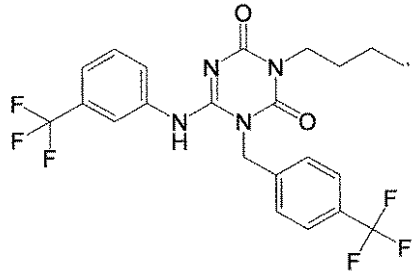
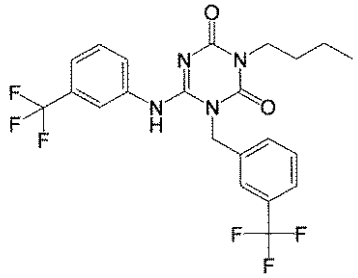
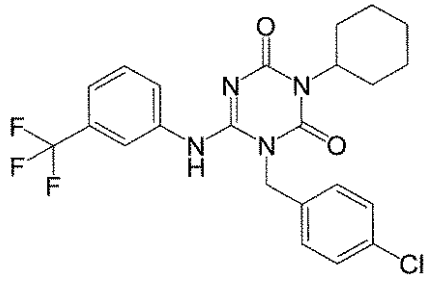
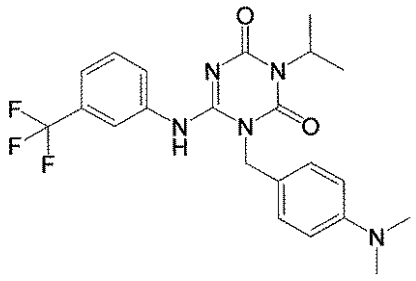
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0091	3.49	535	4
	I-0092	3.57	535	4
	I-0093	3.03	481	4
	I-0094	2.79	511	4
	I-0095	3.58	419	4

【表２３】

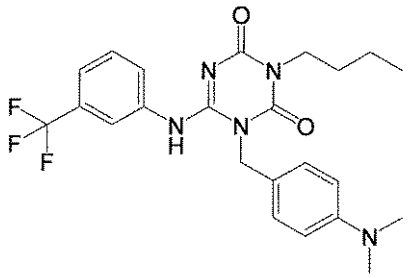
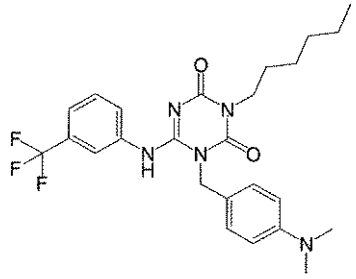
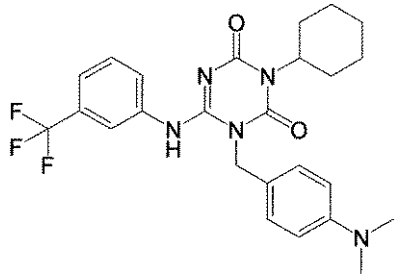
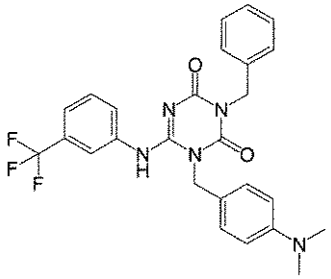
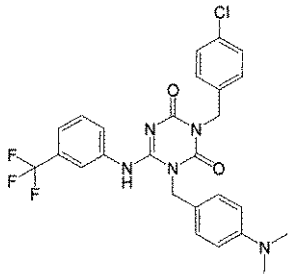
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0096	4.22	453	4
	I-0097	4.21	433	4
	I-0098	4.03	488	4
	I-0099	3.38	487	4
	I-0100	4.24	487	4

【０３０６】

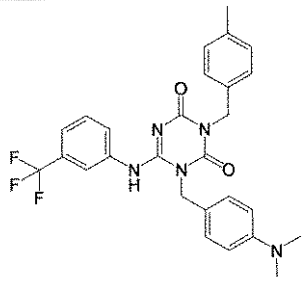
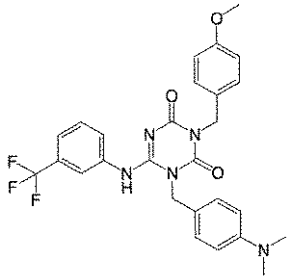
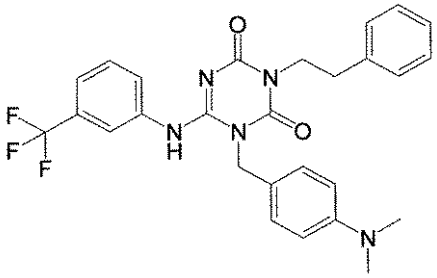
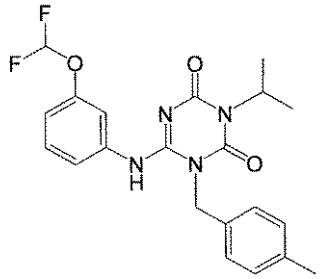
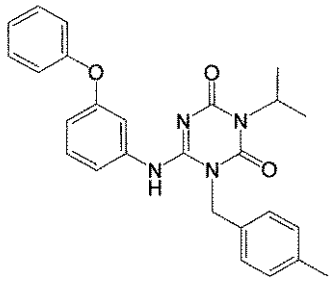
【表２４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0101	3.38	459	4
	I-0102	4.16	487	4
	I-0103	4.18	487	4
	I-0104	4.69	479	4
	I-0105	3.38	448	4

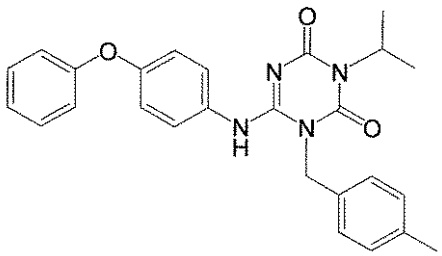
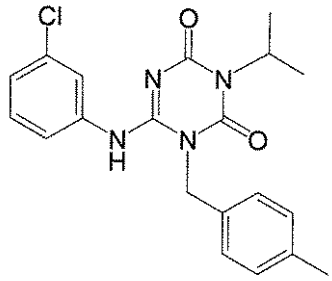
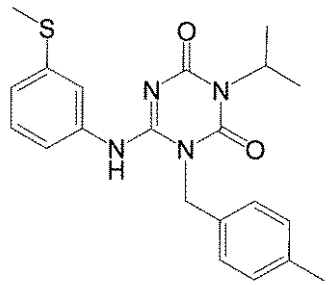
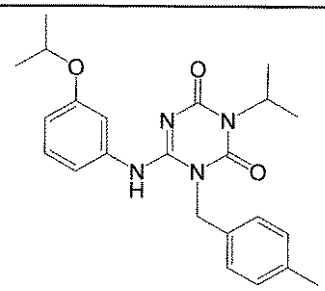
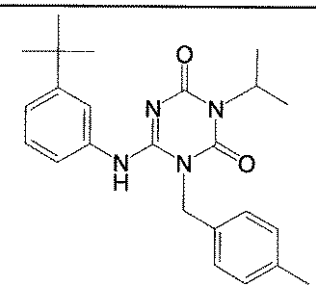
【表２５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0106	3.59	462	4
	I-0107	4.05	490	4
	I-0108	3.85	488	4
	I-0109	3.66	496	4
	I-0110	3.97	530	4

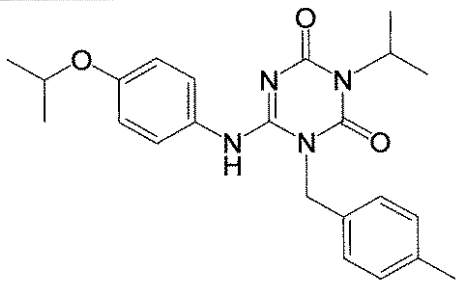
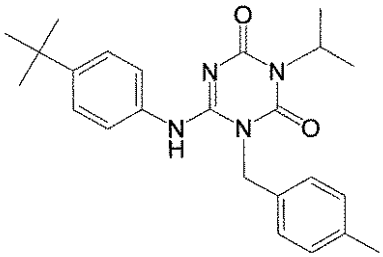
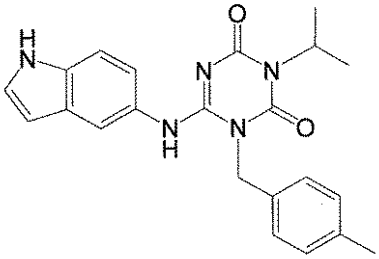
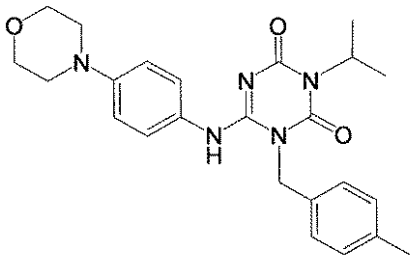
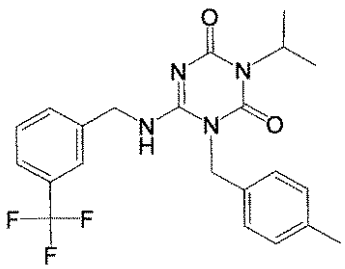
【表２６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0111	3.84	510	4
	I-0112	3.67	526	4
	I-0113	3.77	510	4
	I-0114	2.44	417	1
	I-0115	2.67	443	1

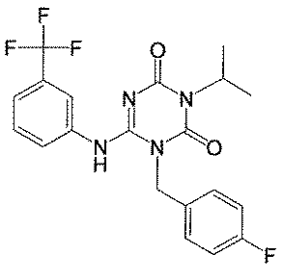
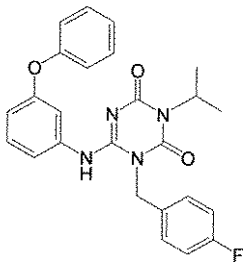
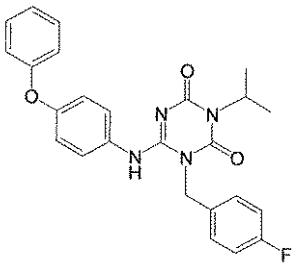
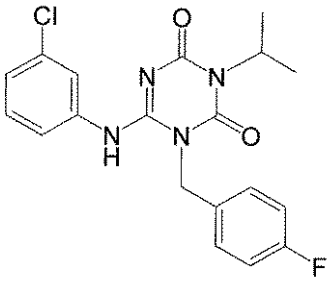
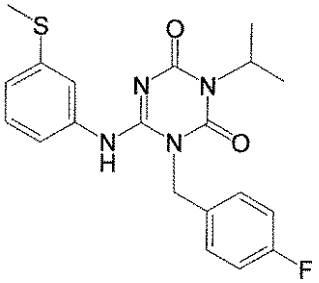
【表２７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0116	2.59	443	1
	I-0117	2.52	385	1
	I-0118	2.44	397	1
	I-0119	2.52	409	1
	I-0120	2.70	407	1

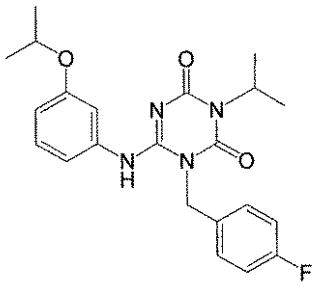
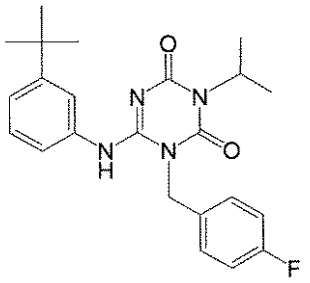
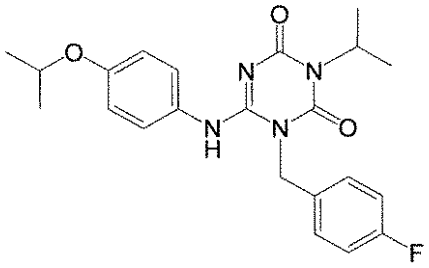
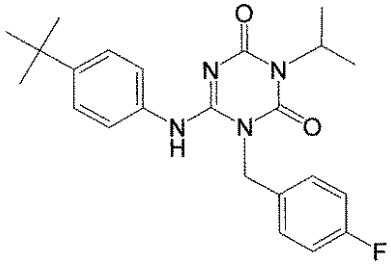
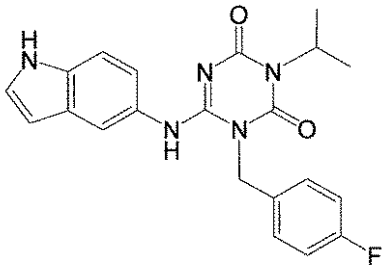
【表２８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0121	2.40	409	1
	I-0122	2.68	407	1
	I-0123	2.05	390	1
	I-0124	2.04	436	1
	I-0125	2.31	433	1

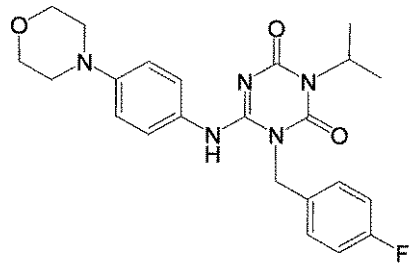
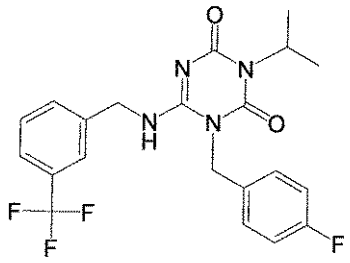
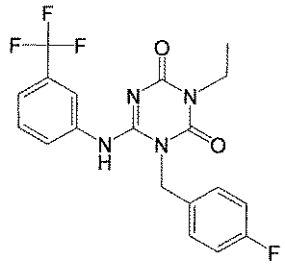
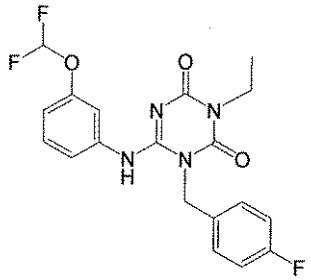
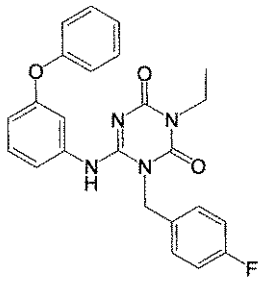
【表２９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0126	2.51	423	1
	I-0127	2.60	447	1
	I-0128	2.52	447	1
	I-0129	2.44	389	1
	I-0130	2.36	401	1

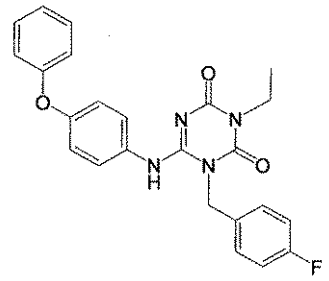
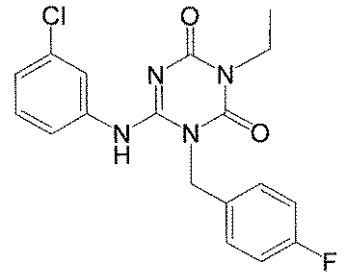
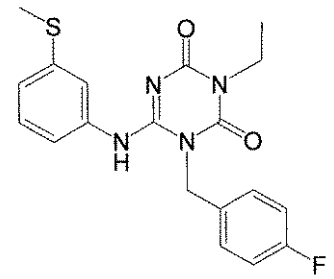
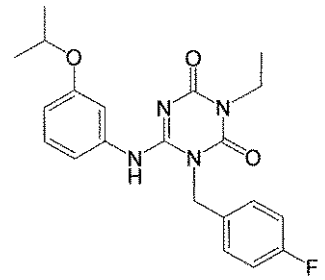
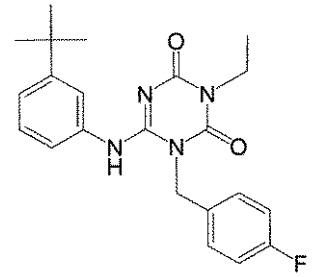
【表３０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0131	2.44	413	1
	I-0132	2.60	411	1
	I-0133	2.31	413	1
	I-0134	2.58	411	1
	I-0135	1.96	394	1

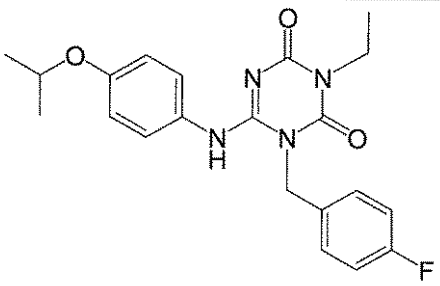
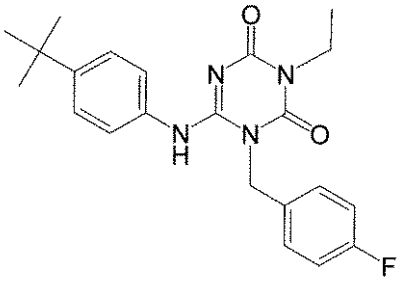
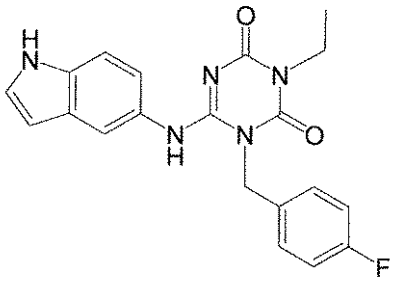
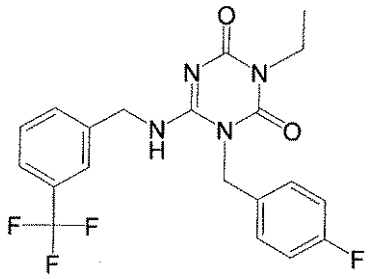
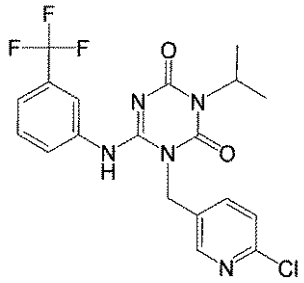
【表３１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0136	1.93	440	1
	I-0137	2.18	437	1
	I-0138	2.35	409	1
	I-0139	2.18	407	1
	I-0140	2.44	433	1

【表３２】

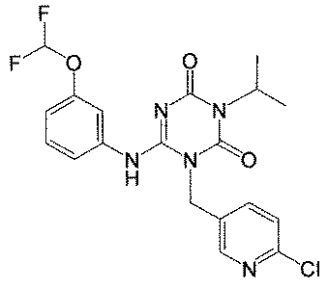
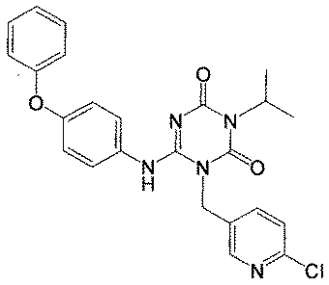
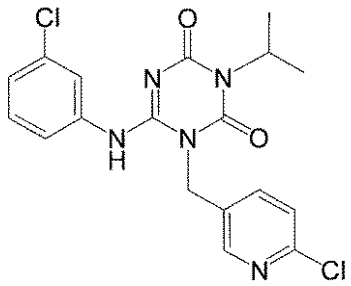
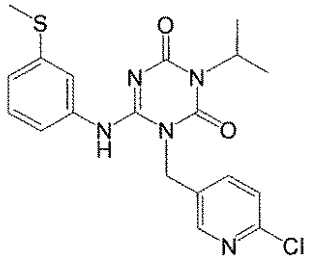
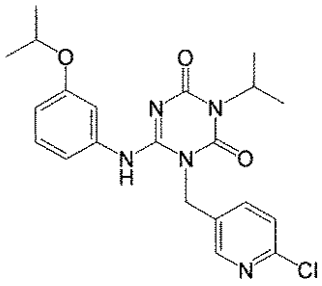
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0141	2.37	433	1
	I-0142	2.26	374	1
	I-0143	2.17	387	1
	I-0144	2.27	399	1
	I-0145	2.45	397	1

【表３３】

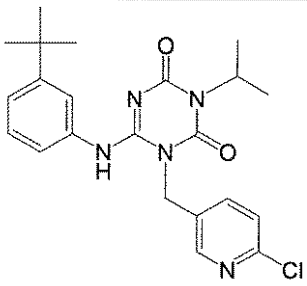
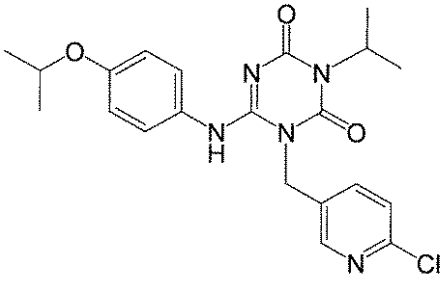
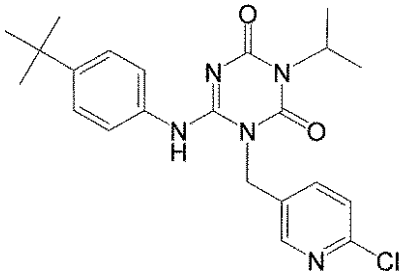
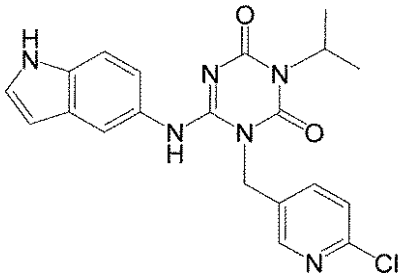
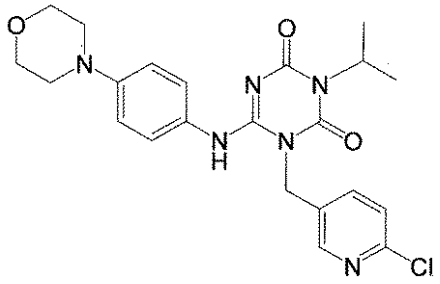
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0146	2.13	399	1
	I-0147	2.42	397	1
	I-0148	1.78	380	1
	I-0149	2.04	423	1
	I-0150	2.40	440	1

【０３０７】

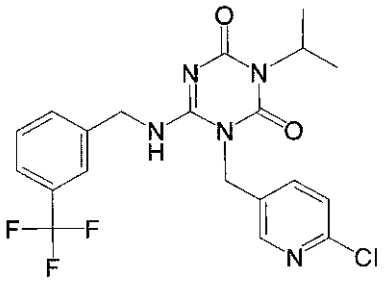
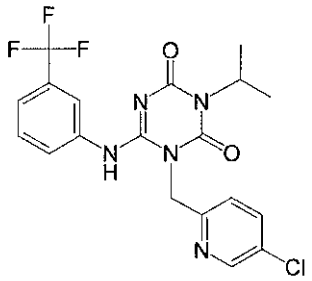
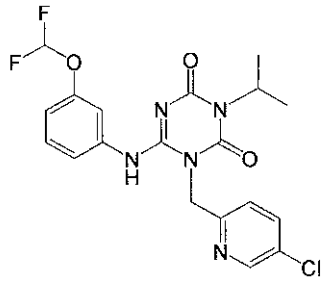
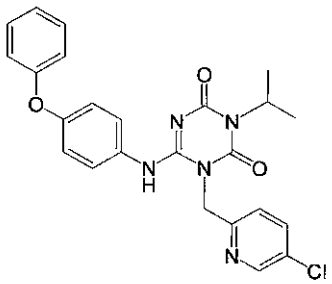
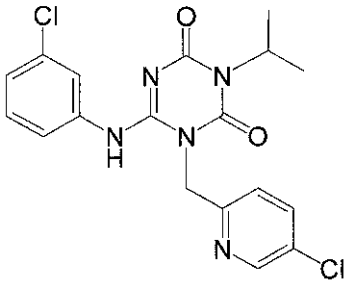
【表３４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0151	2.24	438	1
	I-0152	2.44	464	1
	I-0153	2.30	407	1
	I-0154	2.25	418	1
	I-0155	2.34	430	1

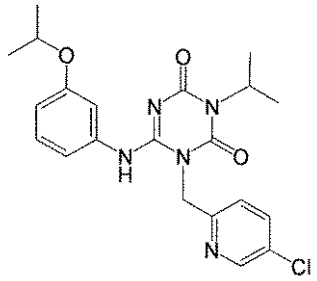
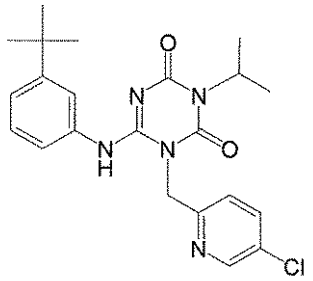
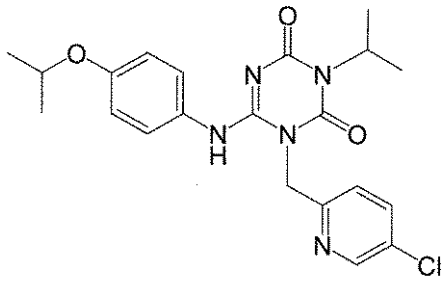
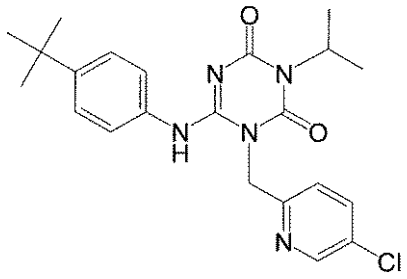
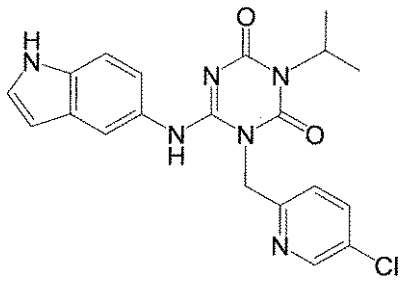
【表３５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0156	2.53	428	1
	I-0157	2.21	430	1
	I-0158	2.51	428	1
	I-0159	1.83	411	1
	I-0160	1.77	457	1

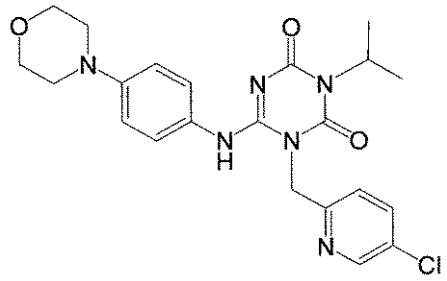
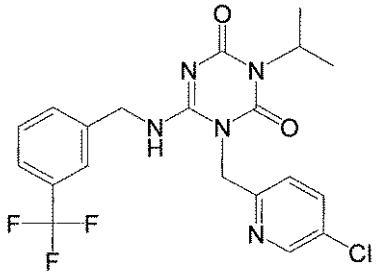
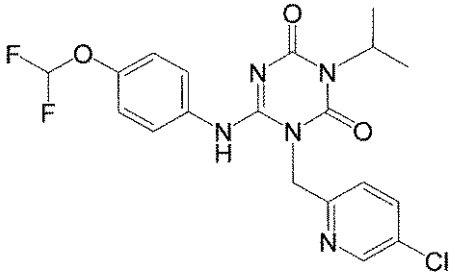
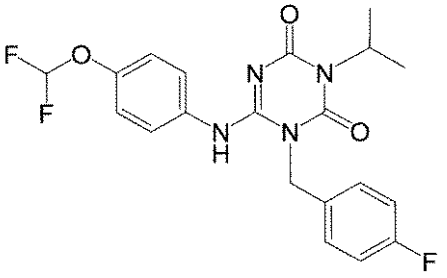
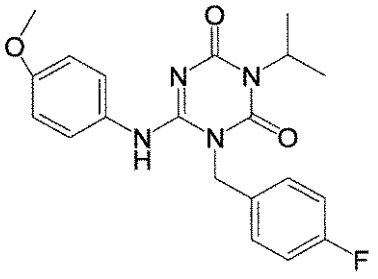
【表３６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0161	2.04	454	1
	I-0162	2.40	440	1
	I-0163	2.24	438	1
	I-0164	2.48	464	1
	I-0165	2.31	407	1

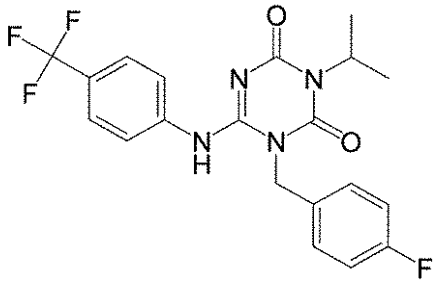
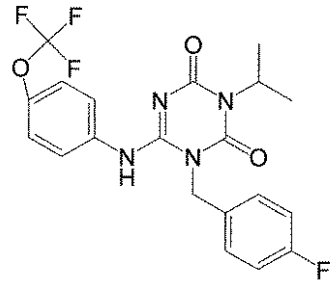
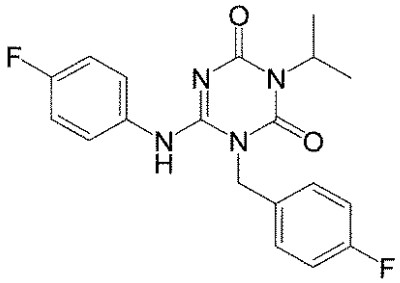
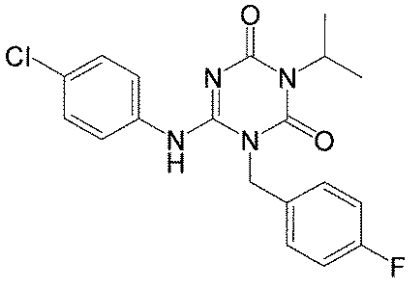
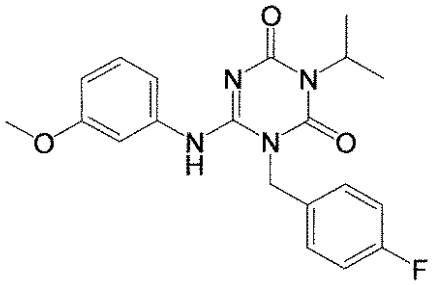
【表３７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0166	2.38	430	1
	I-0167	2.58	428	1
	I-0168	2.31	430	1
	I-0169	2.60	430	1
	I-0170	1.94	411	1

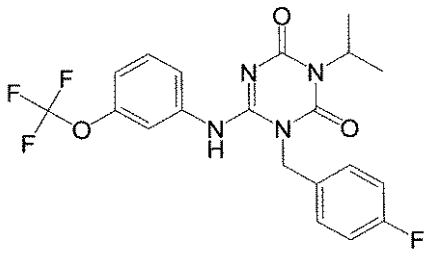
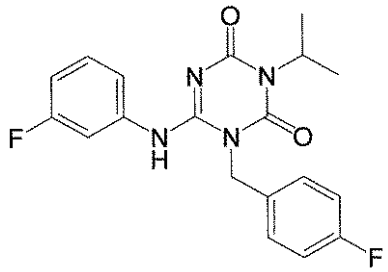
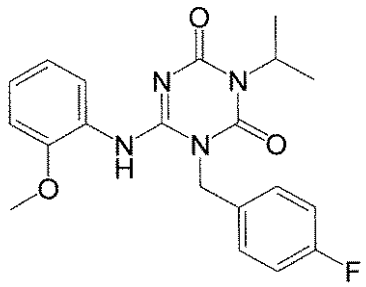
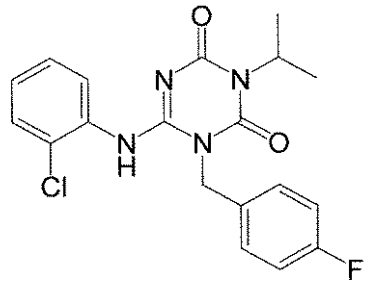
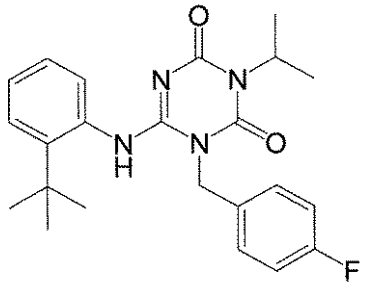
【表３８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0171	1.92	457	1
	I-0172	2.20	454	1
	I-0173	2.30	438	3
	I-0174	2.38	421	3
	I-0175	2.20	385	3

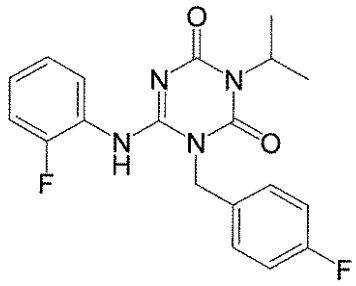
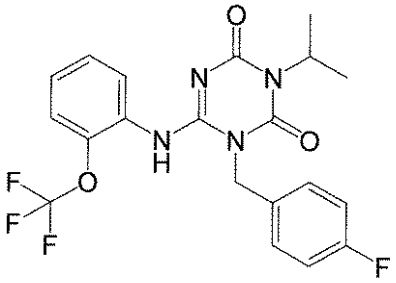
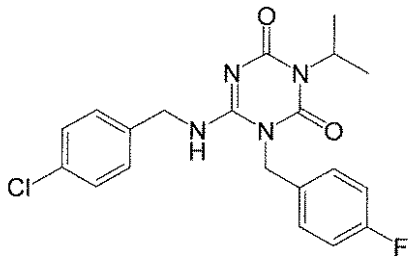
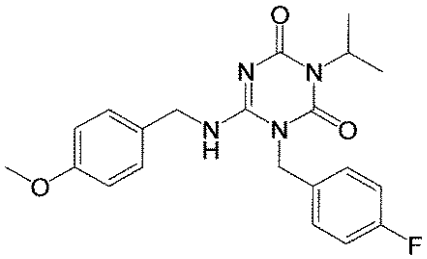
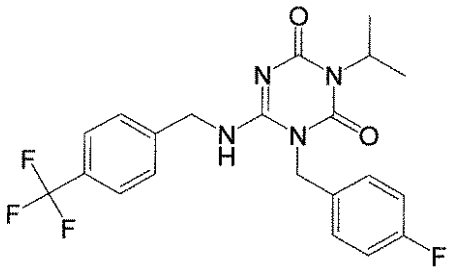
【表３９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0176	2.70	423	3
	I-0177	2.70	439	3
	I-0178	2.30	373	3
	I-0179	2.50	389	3
	I-0180	2.40	385	3

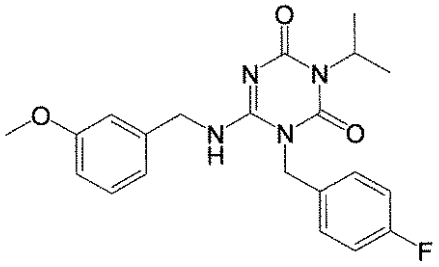
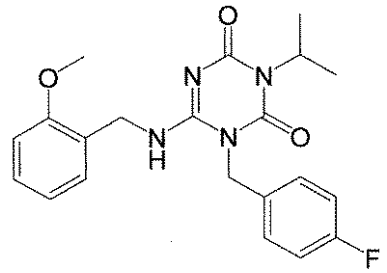
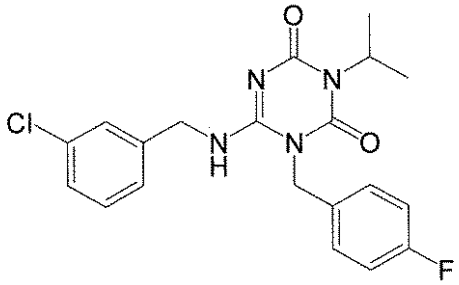
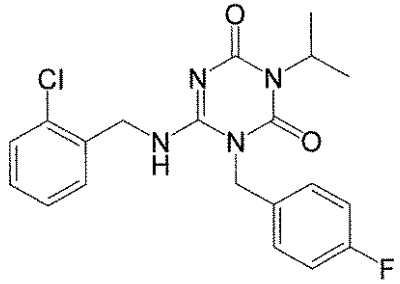
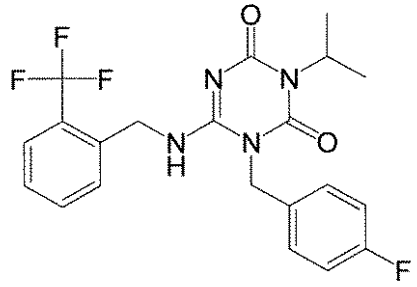
【表４０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0181	2.70	439	3
	I-0182	2.40	373	3
	I-0183	2.30	385	3
	I-0184	2.60	389	3
	I-0185	2.90	411	3

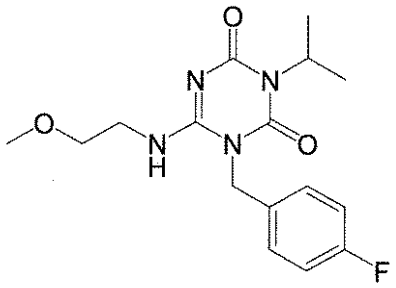
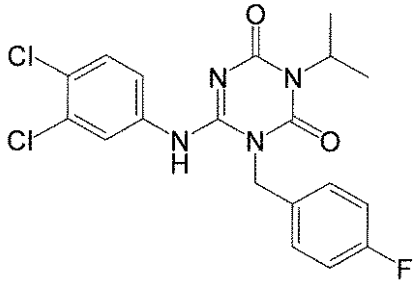
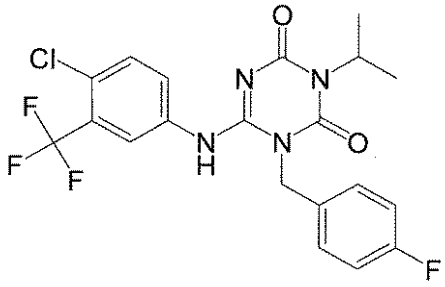
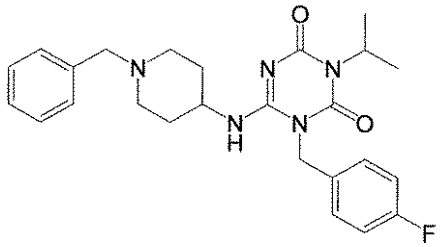
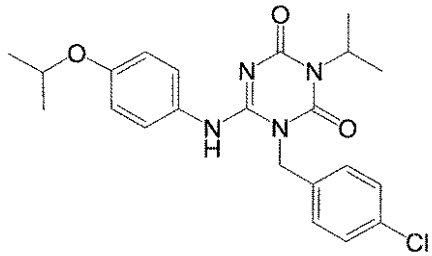
【表４１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0186	2.40	373	3
	I-0187	2.70	439	3
	I-0188	1.20	403	3
	I-0189	1.20	399	3
	I-0190	2.10	437	3

【表４２】

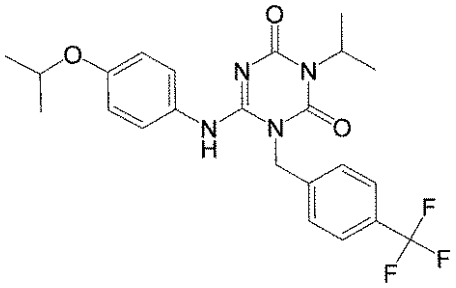
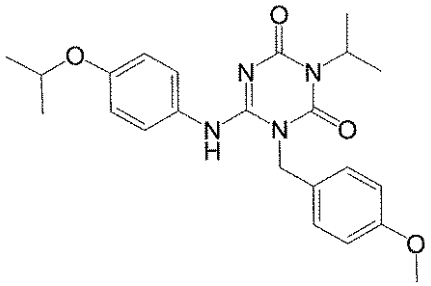
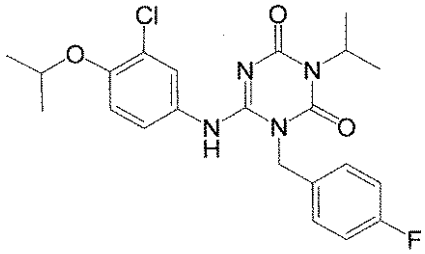
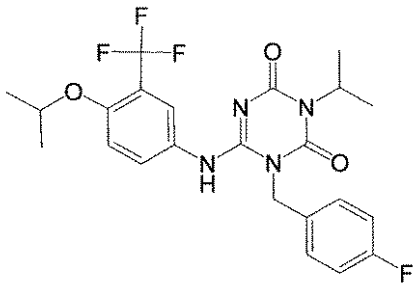
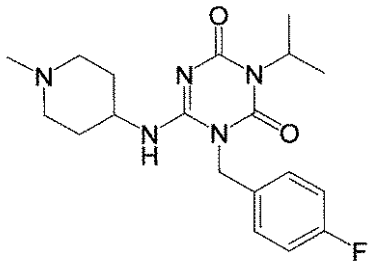
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0191	1.90	399	3
	I-0192	1.90	399	3
	I-0193	2.20	403	3
	I-0194	2.20	403	3
	I-0195	2.30	437	3

【表４３】

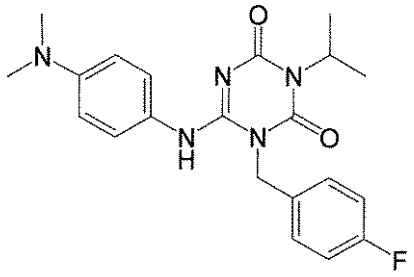
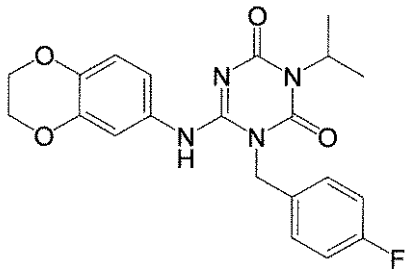
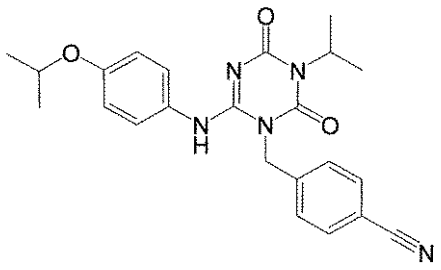
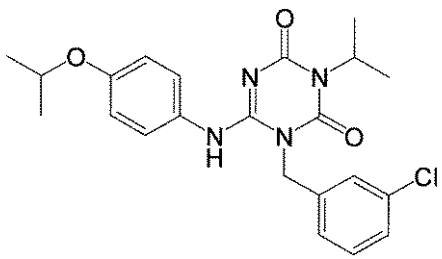
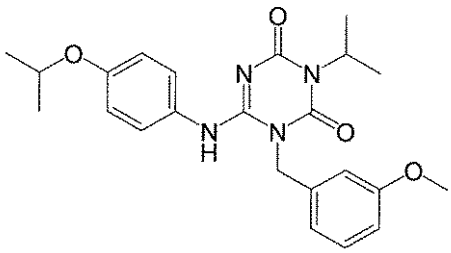
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0196	1.70	337	3
	I-0197	2.80	424	3
	I-0198	2.80	457	3
	I-0199	1.40	452	3
	I-0200	2.60	429	3

【０３０８】

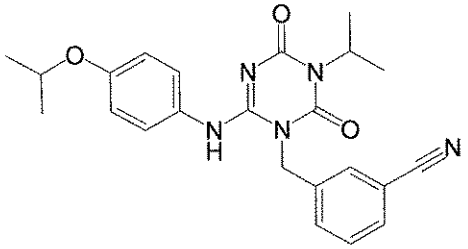
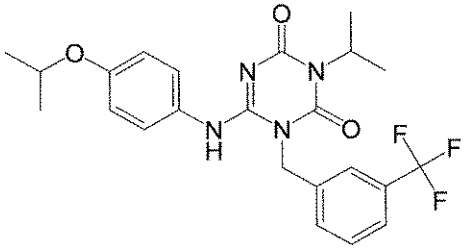
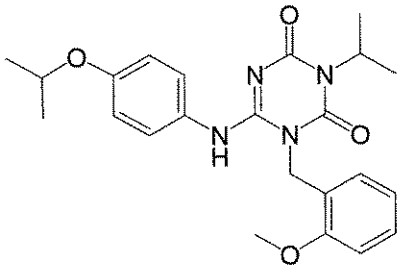
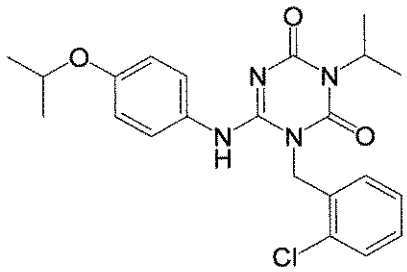
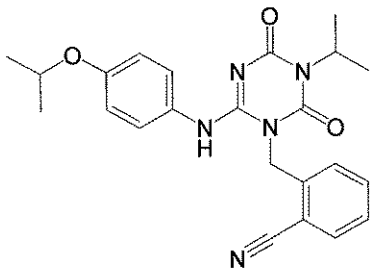
【表４４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0201	2.70	463	3
	I-0202	2.40	425	3
	I-0203	2.70	447	3
	I-0204	2.80	481	3
	I-0205	1.20	376	3

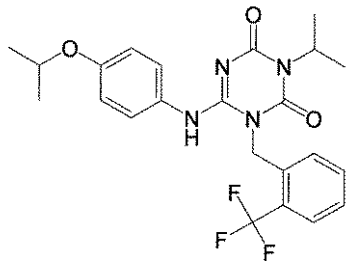
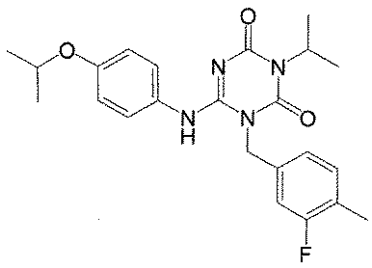
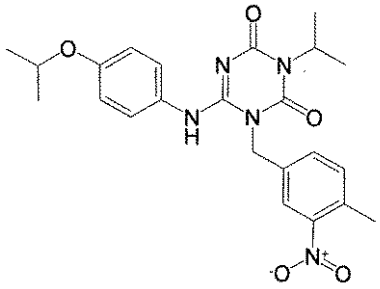
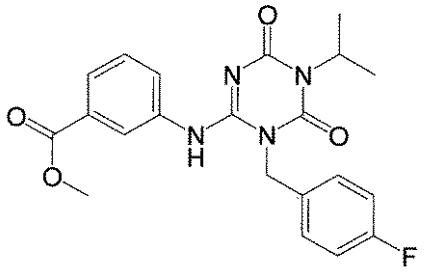
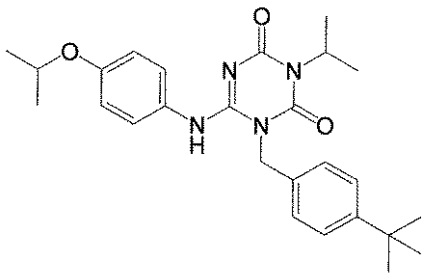
【表４５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0206	1.80	398	3
	I-0207	2.20	413	3
	I-0208	2.30	420	3
	I-0209	2.60	429	3
	I-0210	2.40	425	3

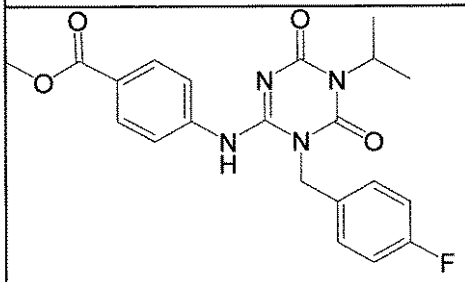
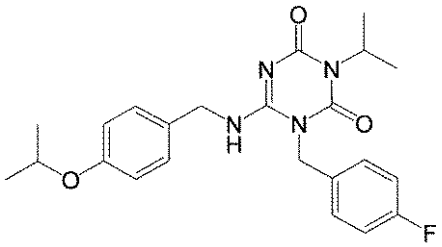
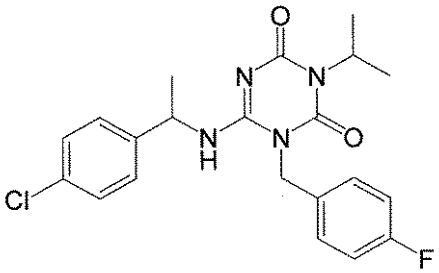
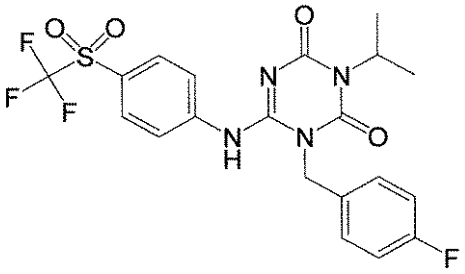
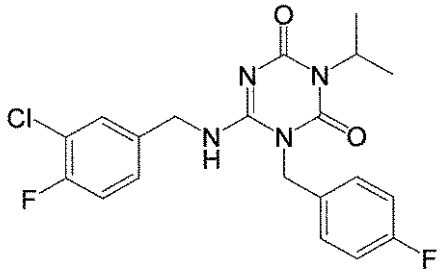
【表４６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0211	2.40	420	3
	I-0212	2.70	463	3
	I-0213	2.40	425	3
	I-0214	2.60	429	3
	I-0215	2.40	420	3

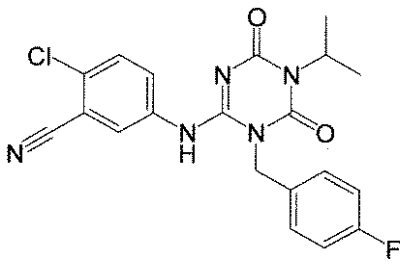
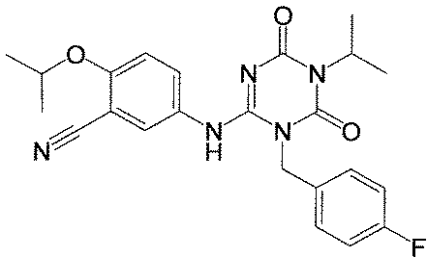
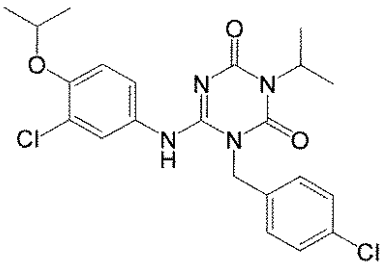
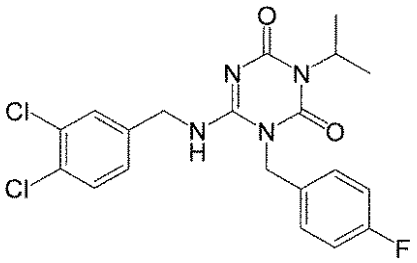
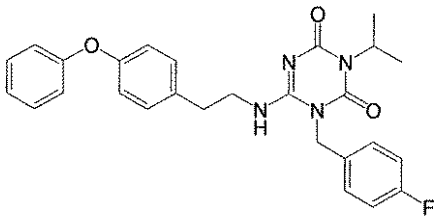
【表４７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0216	2.70	463	3
	I-0217	2.60	427	3
	I-0218	2.50	454	3
	I-0219	2.40	413	3
	I-0220	2.90	451	3

【表４８】

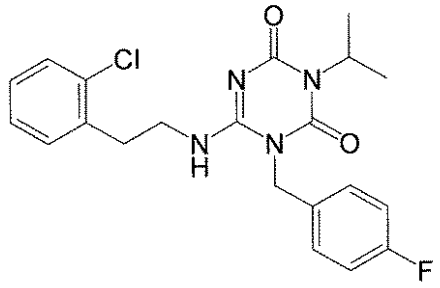
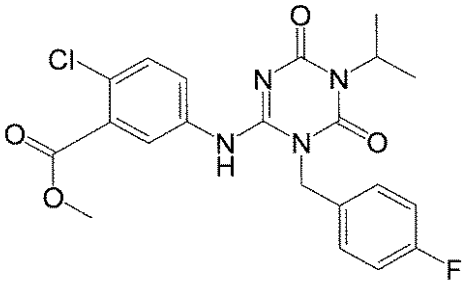
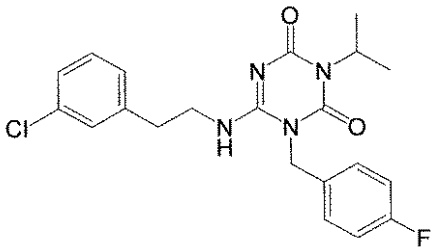
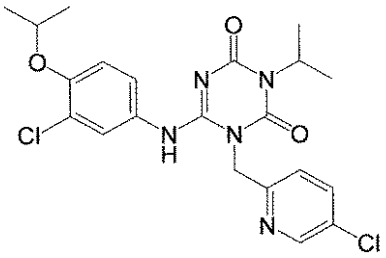
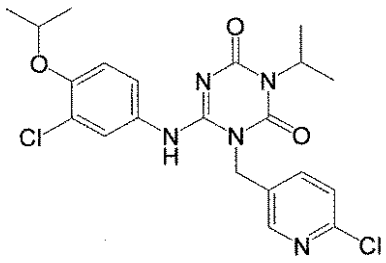
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0221	2.40	413	3
	I-0222	2.40	427	3
	I-0223	2.40	417	3
	I-0224	2.70	487	3
	I-0225	2.30	421	3

【表４９】

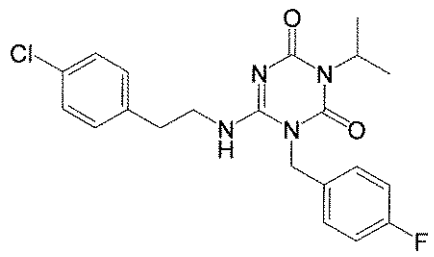
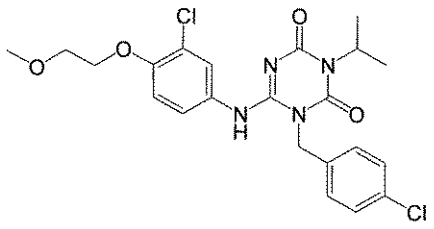
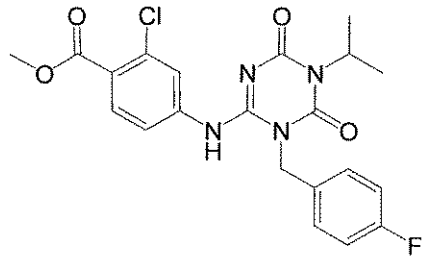
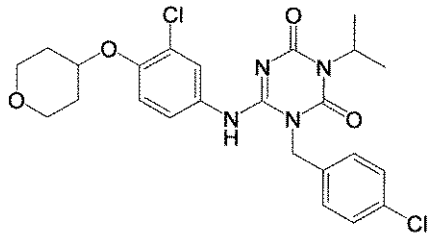
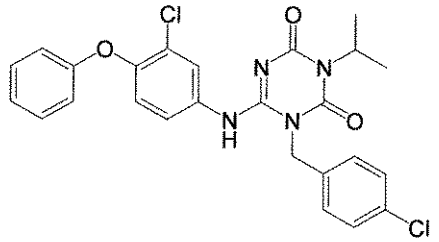
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0226	2.60	414	3
	I-0227	2.50	438	3
	I-0228	2.90	463	3
	I-0229	2.40	437	3
	I-0230	2.60	475	3

【０３０９】

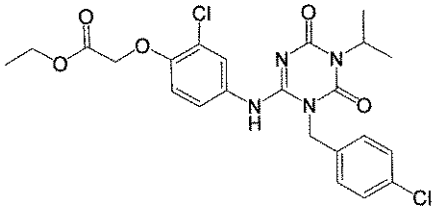
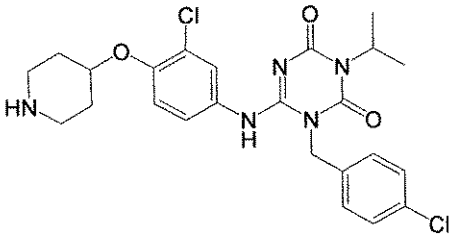
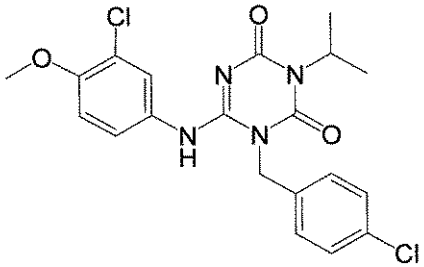
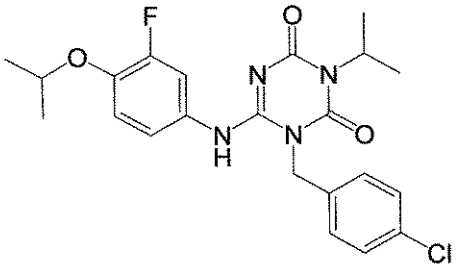
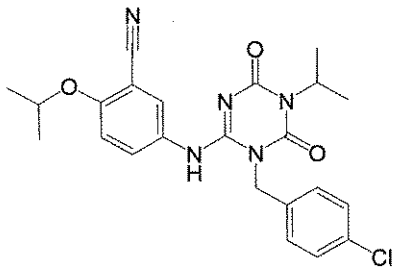
【表５０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0231	2.40	417	3
	I-0232	2.40	447	3
	I-0233	2.40	417	3
	I-0234	2.60	465	3
	I-0235	2.60	464	3

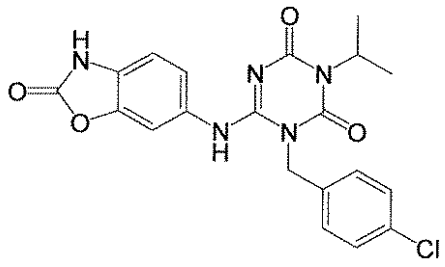
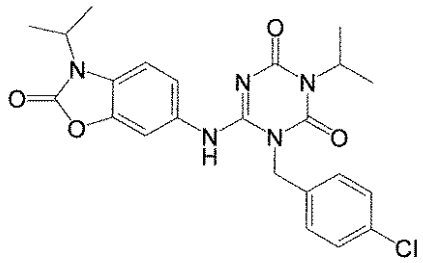
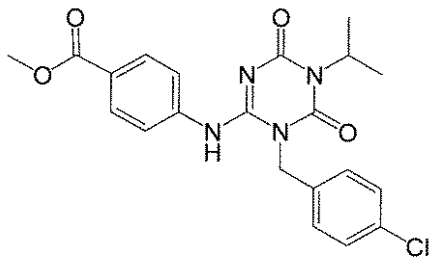
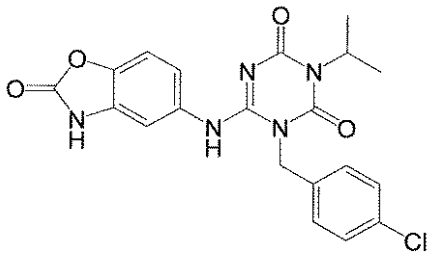
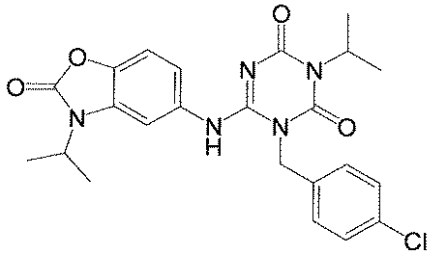
【表５１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0236	2.40	417	3
	I-0237	2.60	479	3
	I-0238	2.70	447	3
	I-0239	2.70	505	3
	I-0240	3.10	497	3

【表５２】

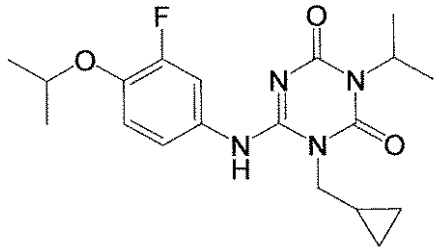
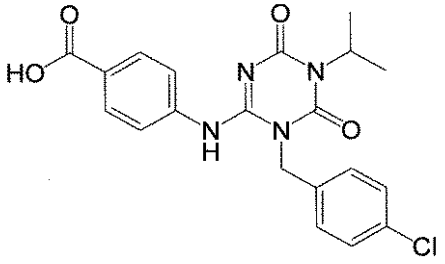
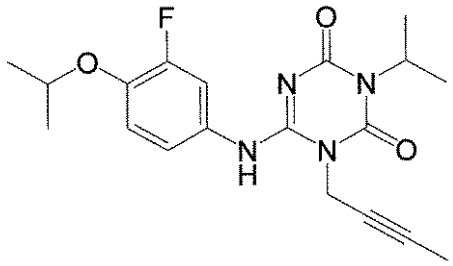
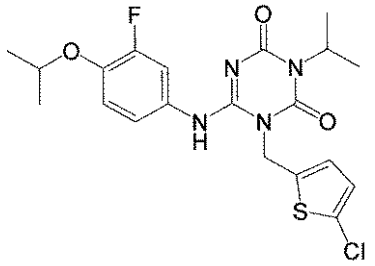
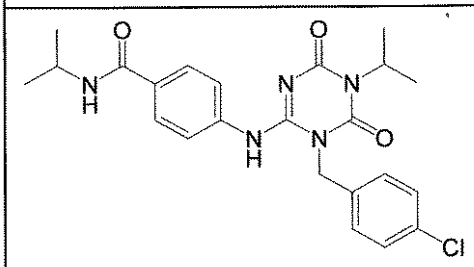
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0241	2.70	507	3
	I-0242	1.60	505	3
	I-0243	2.60	435	3
	I-0244	2.80	447	3
	I-0245	2.70	454	3

【表５３】

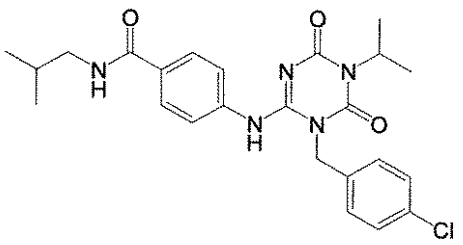
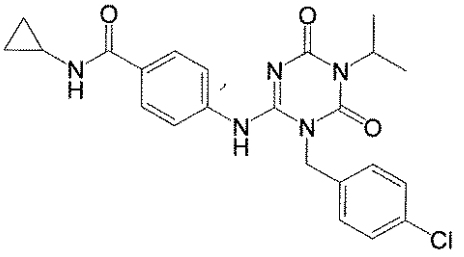
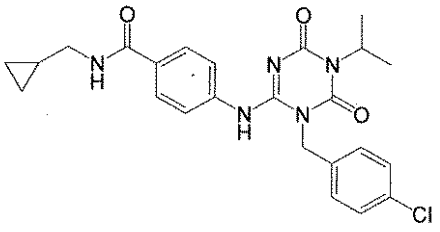
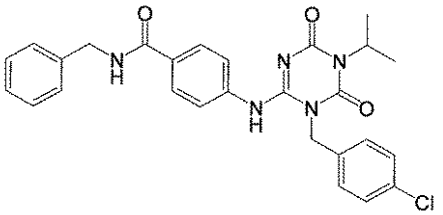
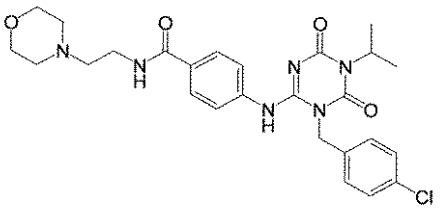
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0246	2.20	428	3
	I-0247	2.50	470	3
	I-0248	2.60	429	3
	I-0249	2.20	428	3
	I-0250	2.60	470	3

【０３１０】

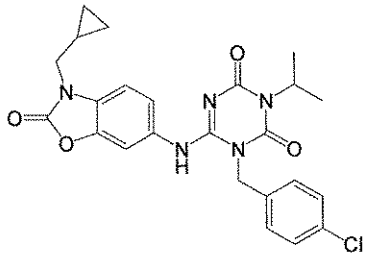
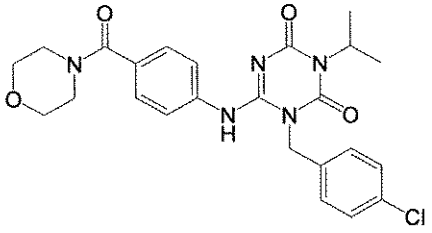
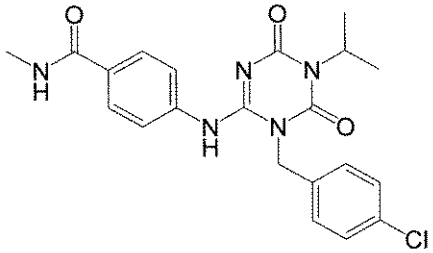
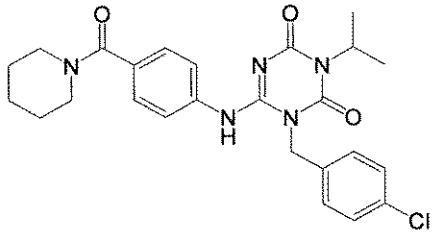
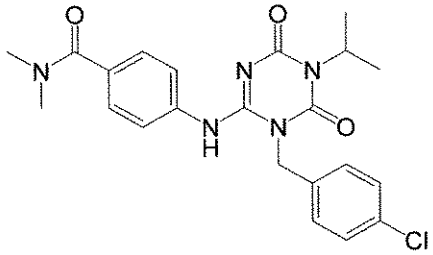
【表５４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0251	2.40	377	3
	I-0252	2.30	415	3
	I-0253	2.30	375	3
	I-0254	2.90	453	3
	I-0255	2.40	456	3

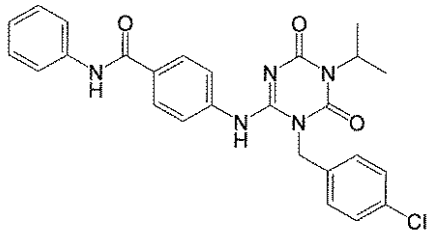
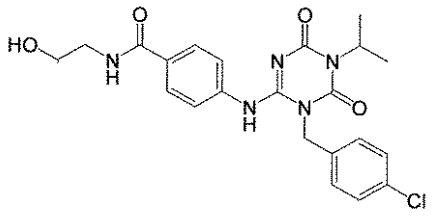
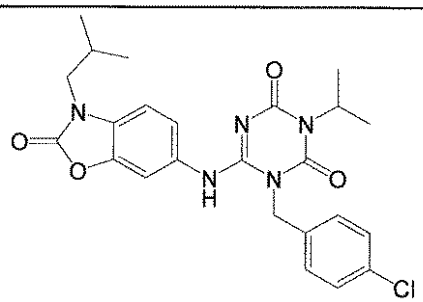
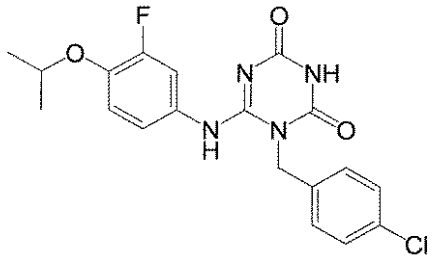
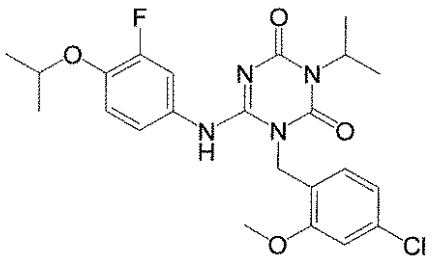
【表５５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0256	2.50	470	3
	I-0257	2.20	454	3
	I-0258	2.40	468	3
	I-0259	2.50	504	3
	I-0260	1.50	528	3

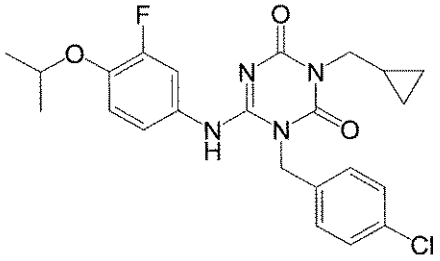
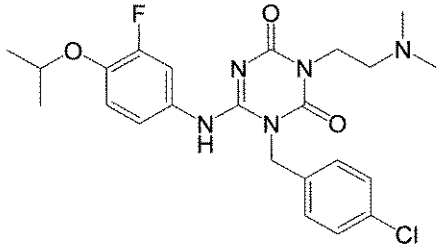
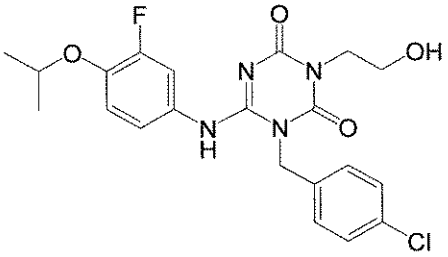
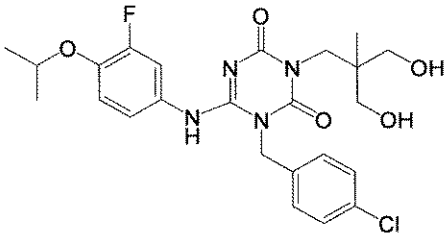
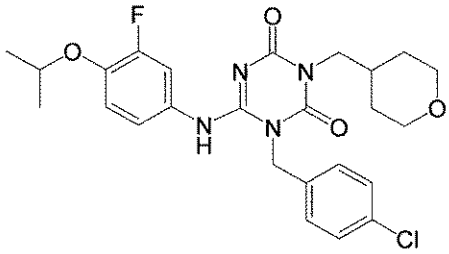
【表５６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0261	2.60	482	3
	I-0262	2.20	484	3
	I-0263	2.10	428	3
	I-0264	2.50	482	3
	I-0265	2.30	442	3

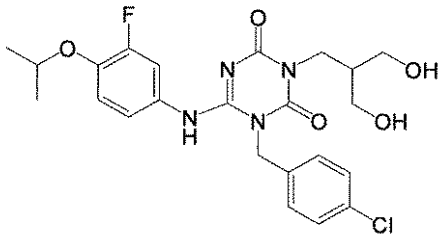
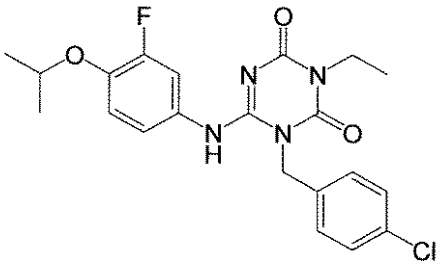
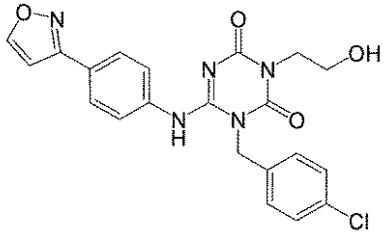
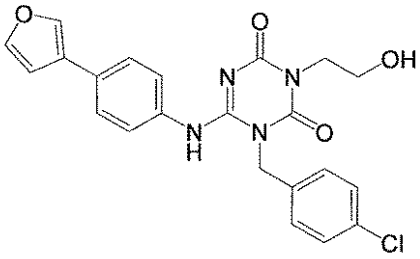
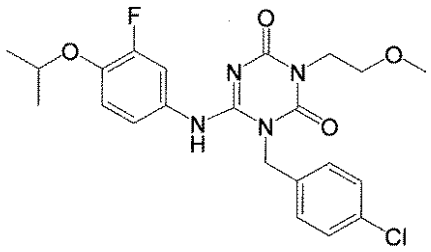
【表５７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0266	2.60	490	3
	I-0267	2.00	458	3
	I-0268	2.60	484	3
	I-0269	2.03	405	1
	I-0270	2.42	477	1

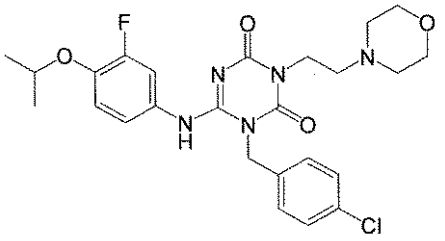
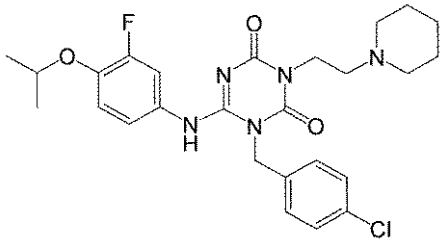
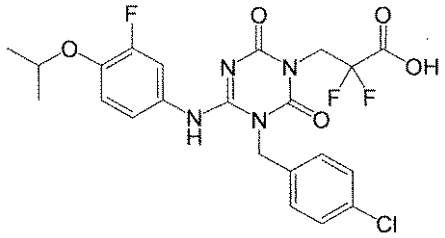
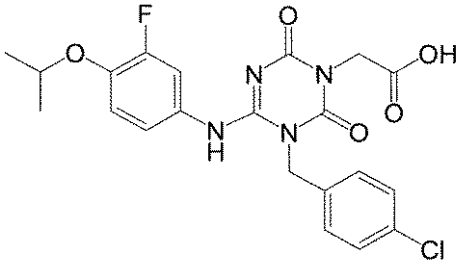
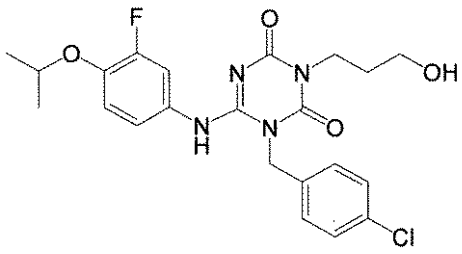
【表５８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0271	2.49	459	1
	I-0272	1.44	476	1
	I-0273	1.96	449	1
	I-0274	1.98	507	1
	I-0275	2.27	503	1

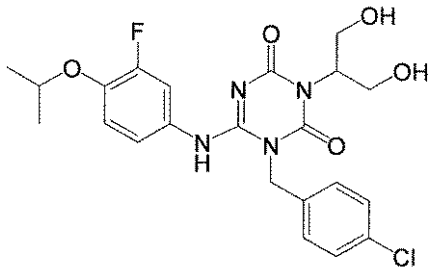
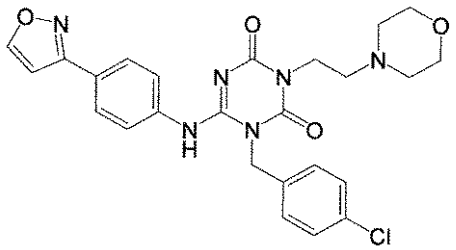
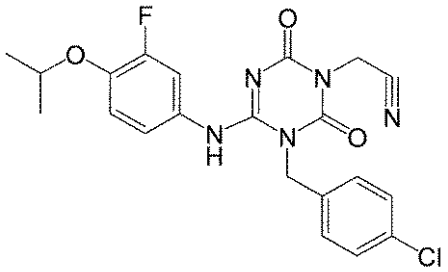
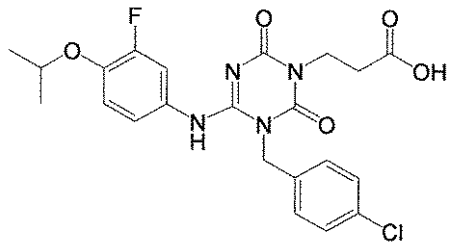
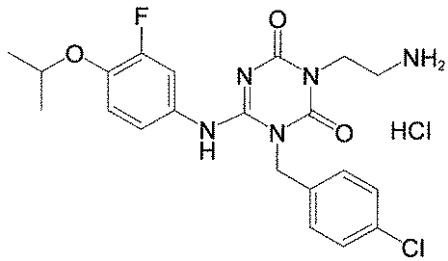
【表５９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0276	1.85	493	1
	I-0277	2.34	433	1
	I-0278	1.70	440	1
	I-0279	1.90	439	1
	I-0280	2.21	463	1

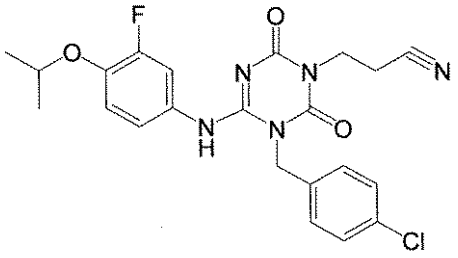
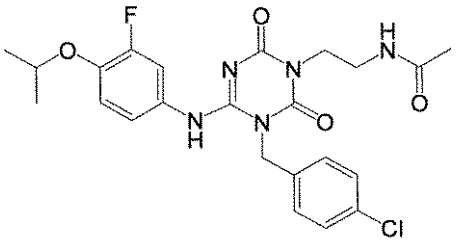
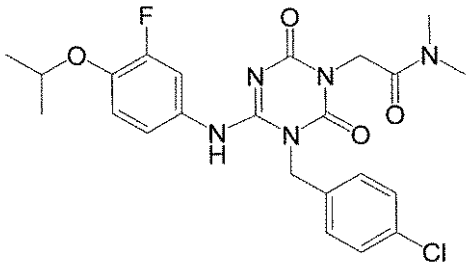
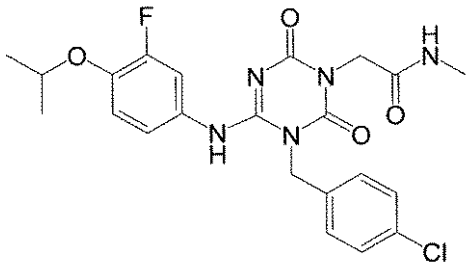
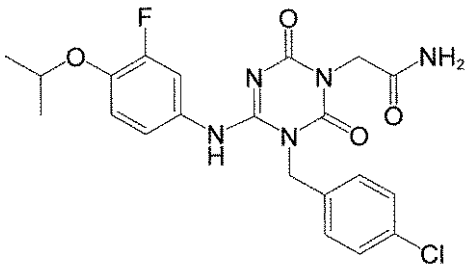
【表６０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0281	1.47	518	1
	I-0282	1.50	516	1
	I-0283	1.82	513	1
	I-0284	1.96	463	1
	I-0285	2.00	463	1

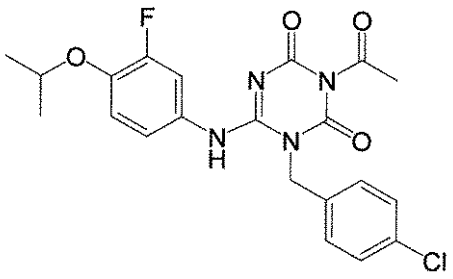
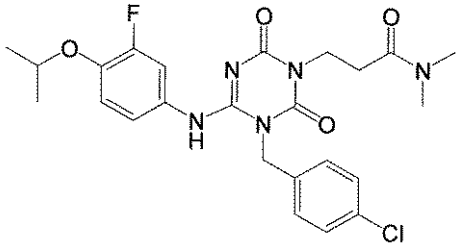
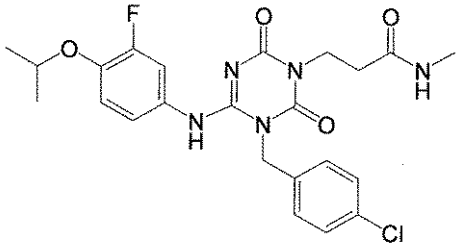
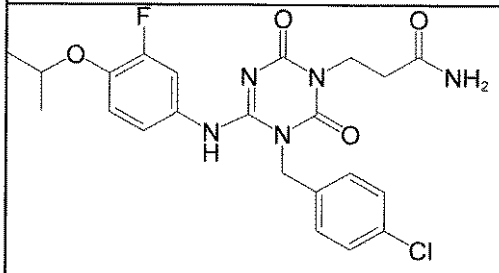
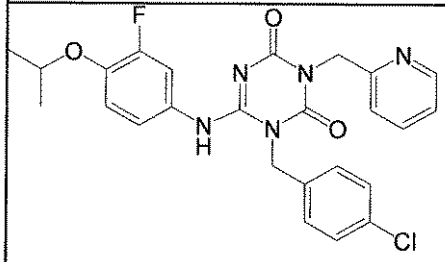
【表６１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0286	1.80	479	1
	I-0287	1.30	509	1
	I-0288	2.15	444	1
	I-0289	2.00	477	1
	I-0290	1.40	448	1

【表６２】

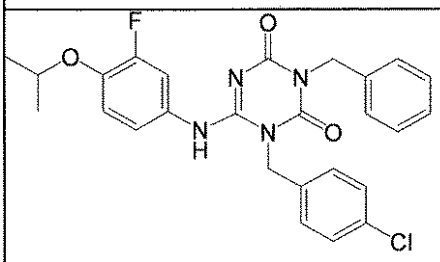
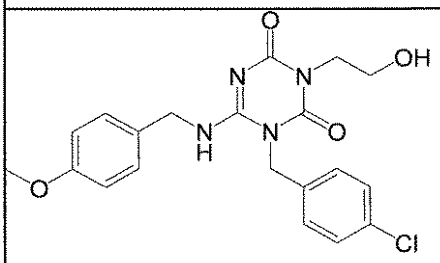
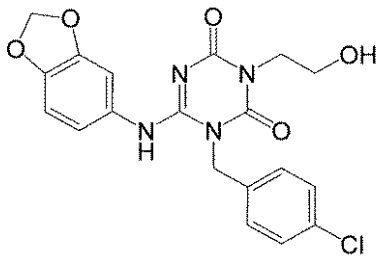
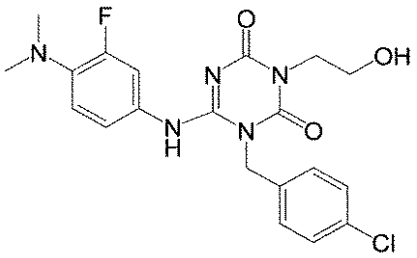
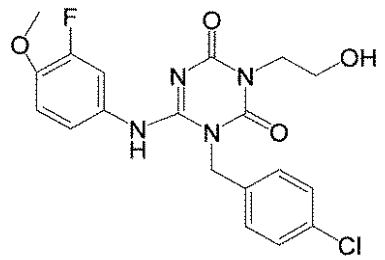
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0291	2.15	458	1
	I-0292	1.90	489	1
	I-0293	2.00	490	1
	I-0294	1.91	476	1
	I-0295	1.85	462	1

【表６３】

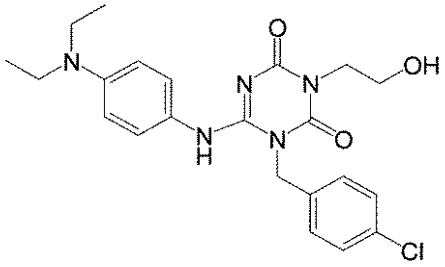
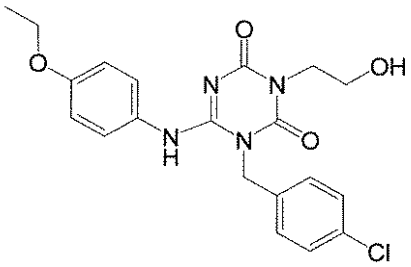
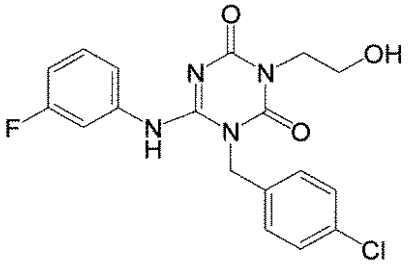
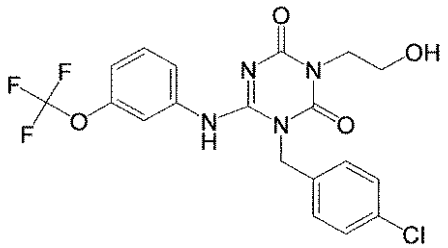
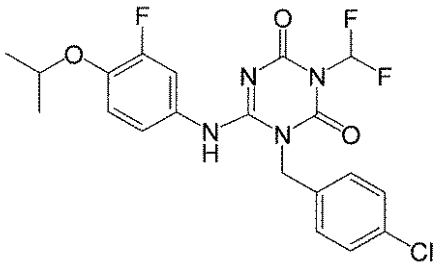
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0296	2.18	447	1
	I-0297	2.04	504	1
	I-0298	1.90	490	1
	I-0299	1.86	476	1
	I-0300	2.06	496	1

【０３１１】

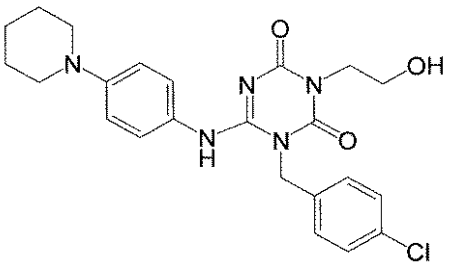
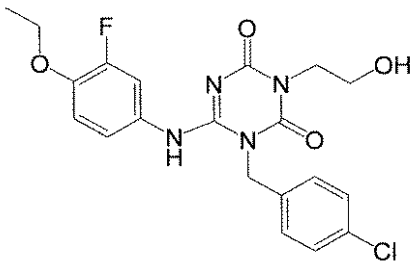
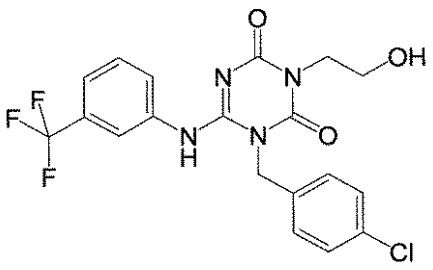
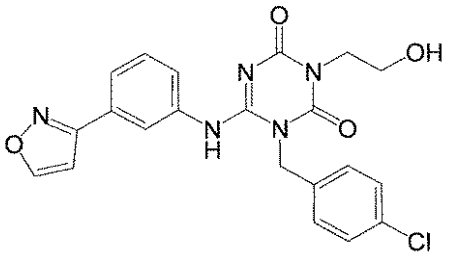
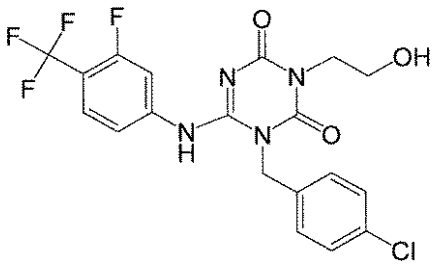
【表６４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0301	2.53	495	1
	I-0302	1.50	417	1
	I-0303	1.60	417	1
	I-0304	1.50	434	1
	I-0305	1.69	421	1

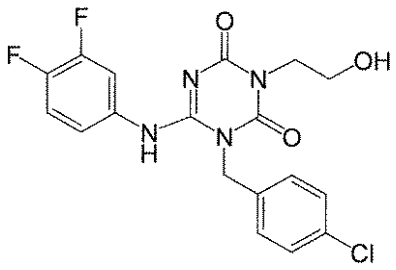
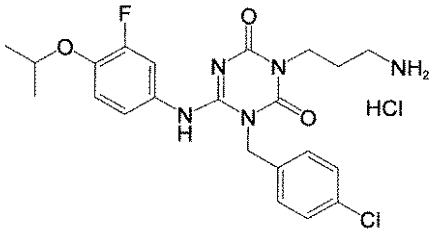
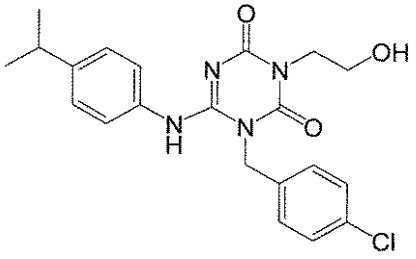
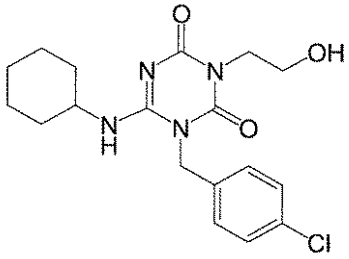
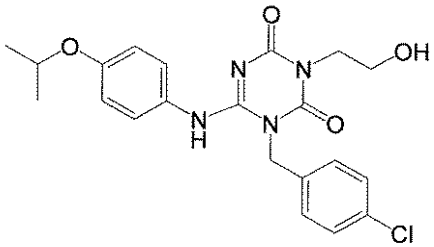
【表６５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0306	1.11	444	1
	I-0307	1.72	417	1
	I-0308	1.80	391	1
	I-0309	2.09	457	1
	I-0310	2.21	455	1

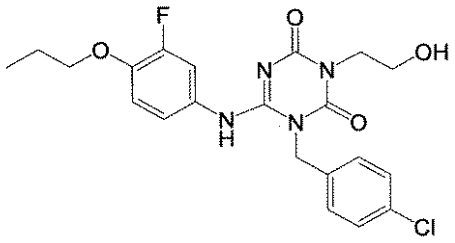
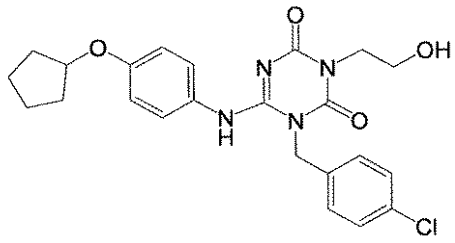
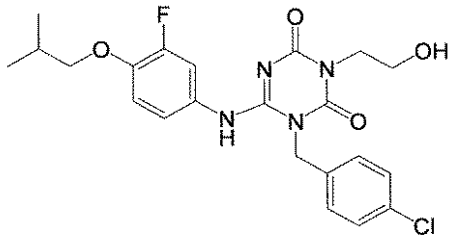
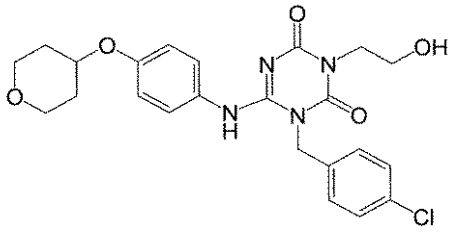
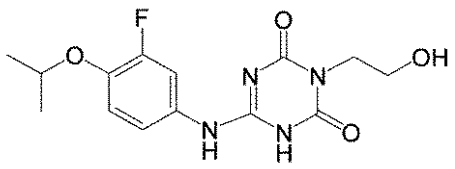
【表６６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0311	1.14	456	1
	I-0312	1.83	435	1
	I-0313	2.00	441	2
	I-0314	1.70	440	2
	I-0315	2.09	459	2

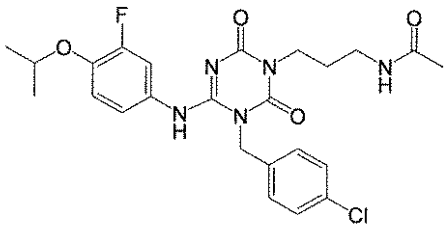
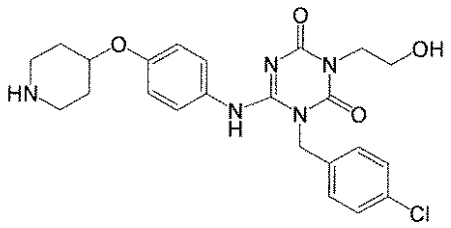
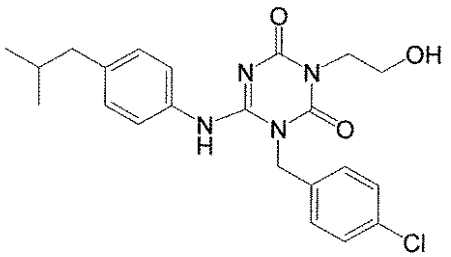
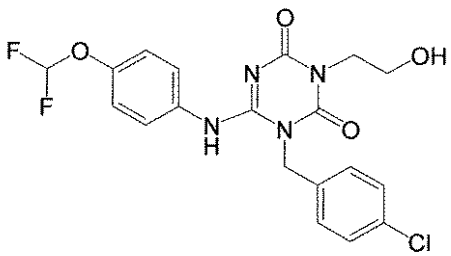
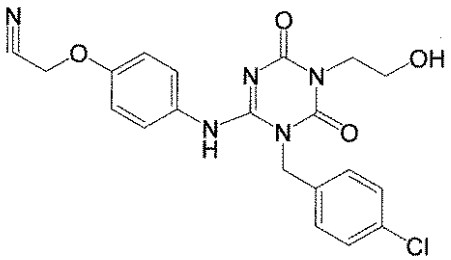
【表６７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0316	1.84	409	2
	I-0317	1.40	462	2
	I-0318	2.01	415	2
	I-0319	1.68	379	2
	I-0320	1.83	431	2

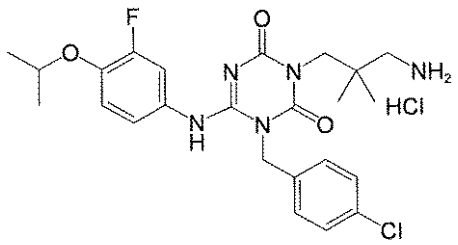
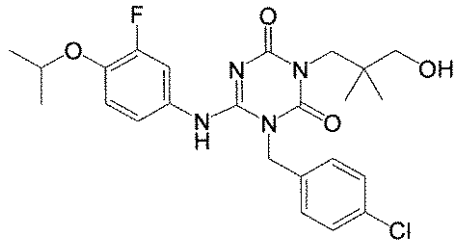
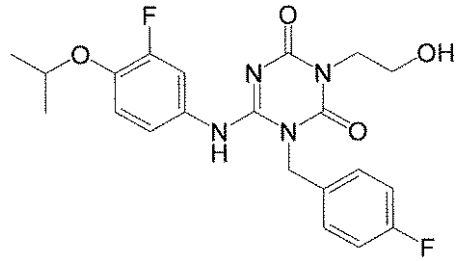
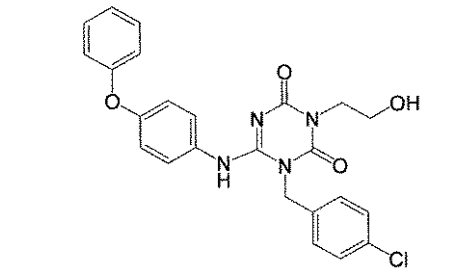
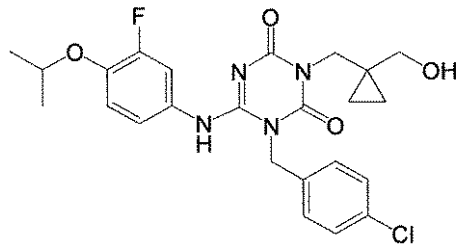
【表６８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0321	1.99	449	2
	I-0322	2.03	457	2
	I-0323	2.16	463	2
	I-0324	1.61	473	2
	I-0325	1.10	325	2

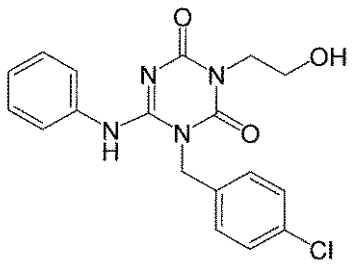
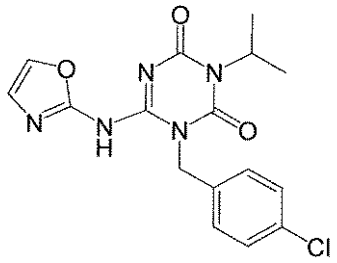
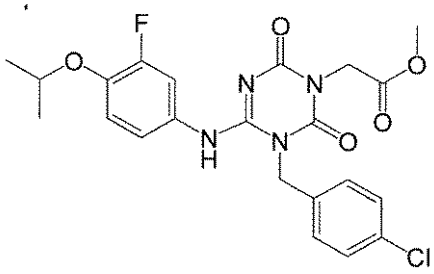
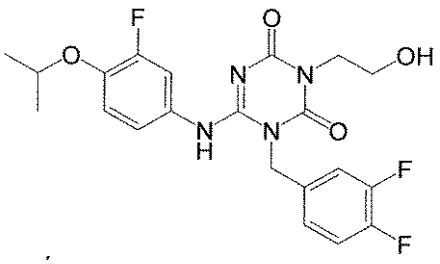
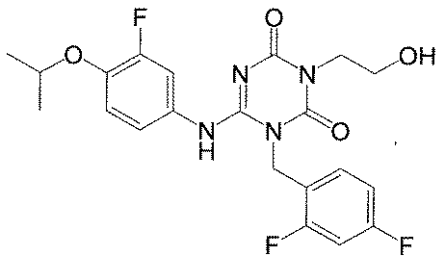
【表６９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0326	1.93	504	2
	I-0327	1.03	472	2
	I-0328	2.15	429	2
	I-0329	1.80	439	2
	I-0330	1.56	428	2

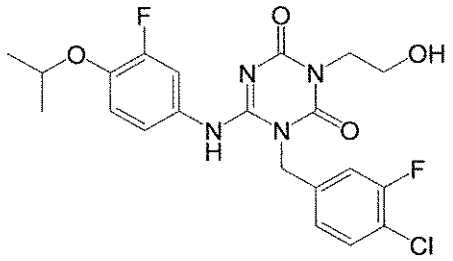
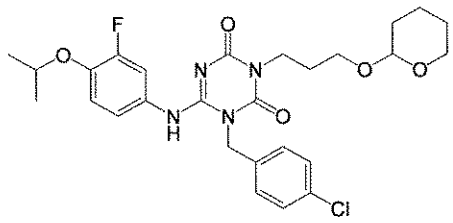
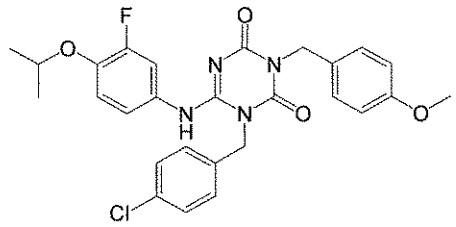
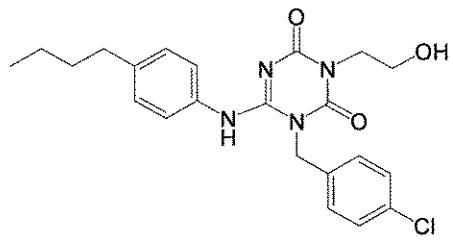
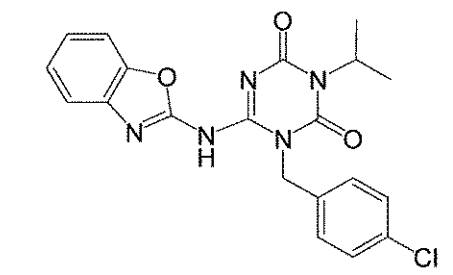
【表７０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0331	1.49	490	2
	I-0332	2.26	491	2
	I-0333	1.80	433	2
	I-0334	2.35	465	3
	I-0335	2.19	489	2

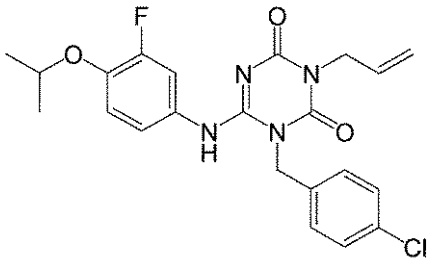
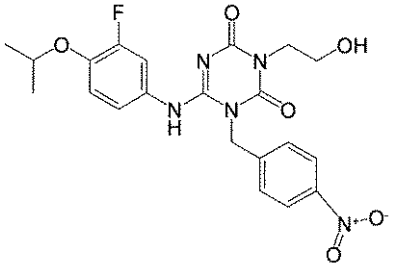
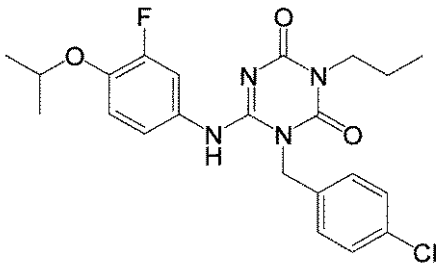
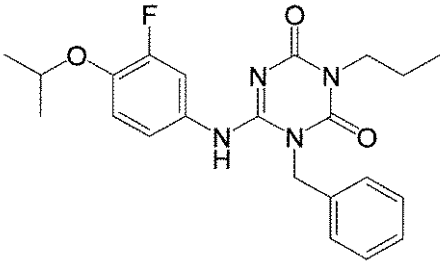
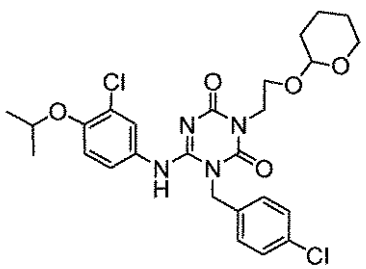
【表７１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0336	1.61	373	2
	I-0337	2.39	362	2
	I-0338	2.45	477	3
	I-0339	1.88	451	2
	I-0340	1.84	451	2

【表７２】

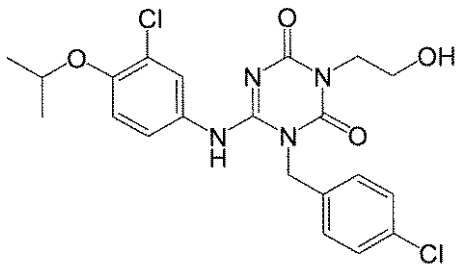
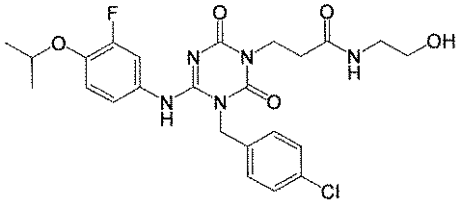
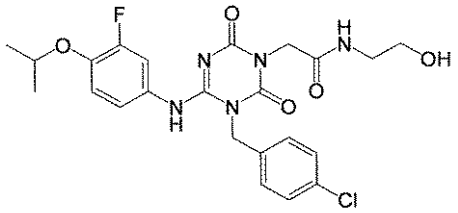
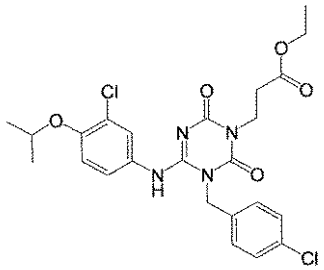
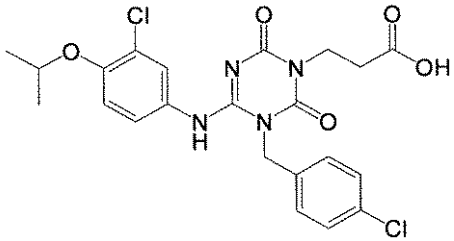
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0341	2.01	467	2
	I-0342	2.81	548	3
	I-0343	2.50	525	2
	I-0344	2.48	429	3
	I-0345	2.74	412	2

【表７３】

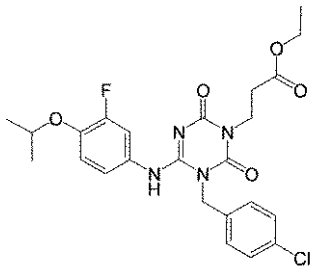
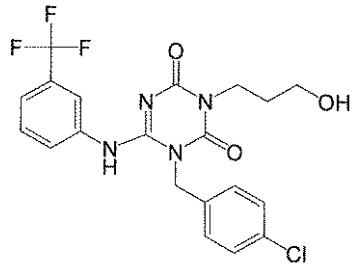
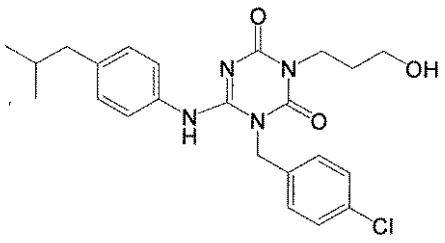
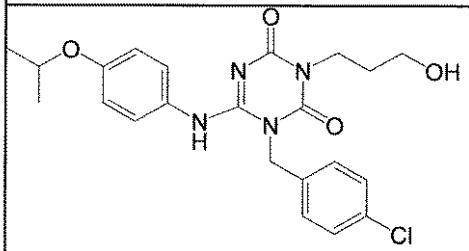
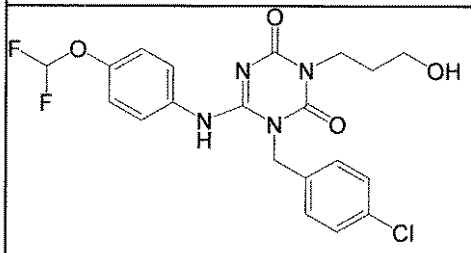
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0346	2.34	445	2
	I-0347	1.78	460	2
	I-0348	2.45	447	2
	I-0349	2.20	413	2
	I-0350	2.55	549	2

【０３１２】

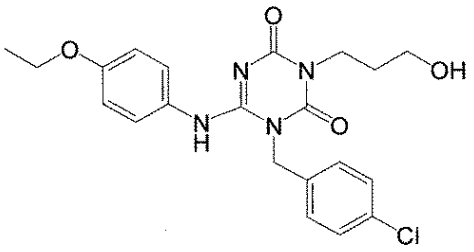
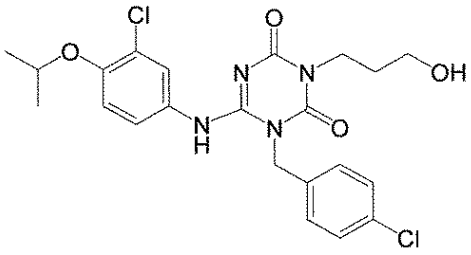
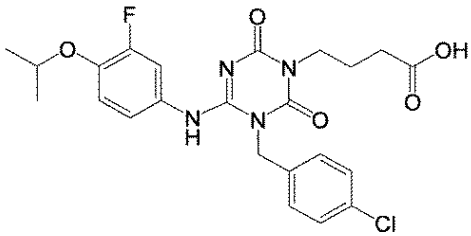
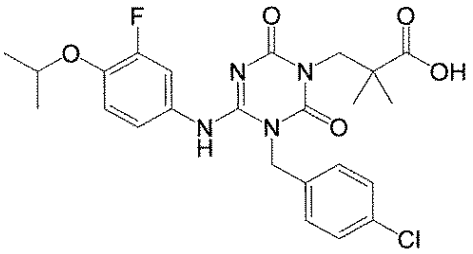
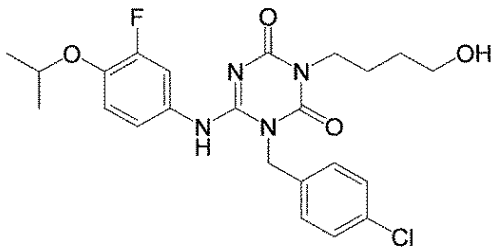
【表７４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0351	2.06	465	2
	I-0352	1.78	520	2
	I-0353	1.77	506	2
	I-0354	2.47	521	2
	I-0355	2.10	493	2

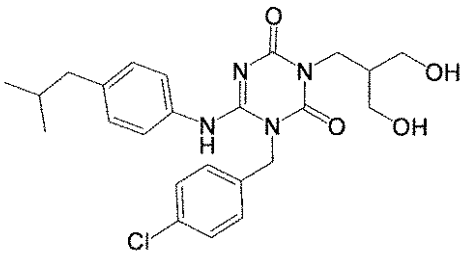
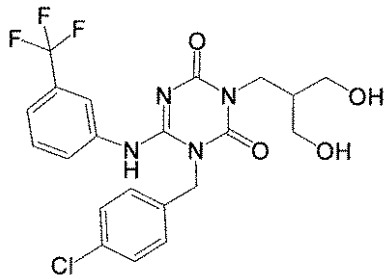
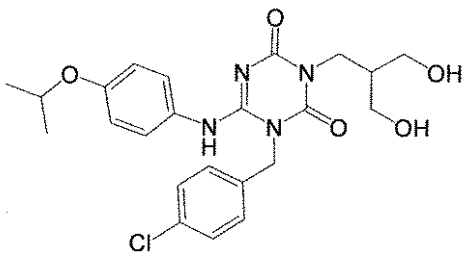
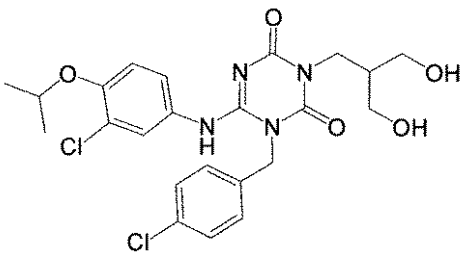
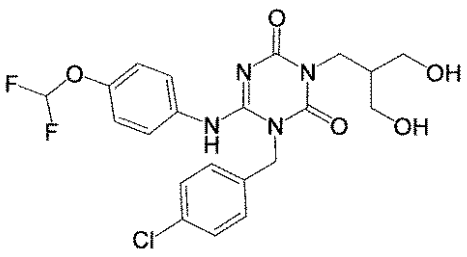
【表７５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0356	2.33	505	2
	I-0357	2.07	455	2
	I-0358	2.23	442	2
	I-0359	1.85	445	2
	I-0360	1.84	453	2

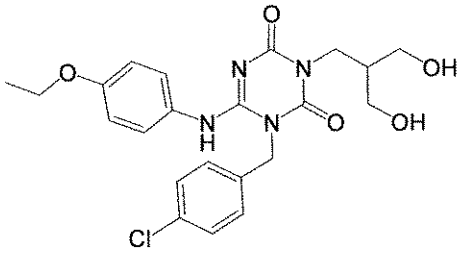
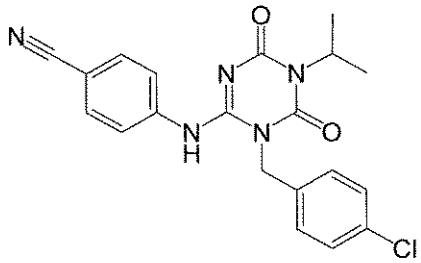
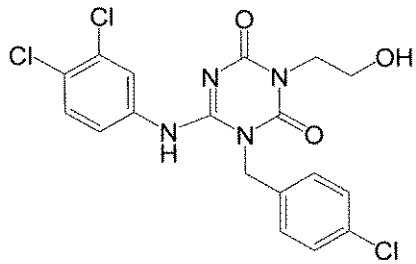
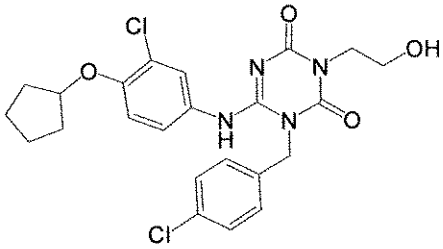
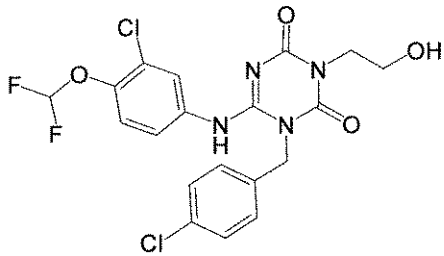
【表７６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0361	1.77	431	2
	I-0362	2.12	479	2
	I-0363	2.05	491	2
	I-0364	2.12	505	2
	I-0365	2.03	477	2

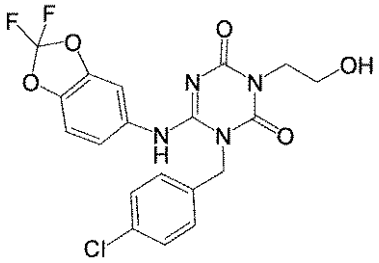
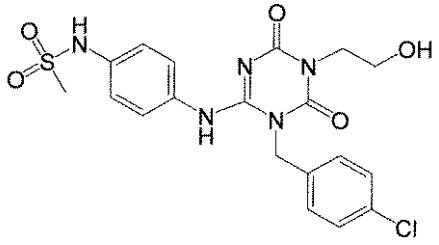
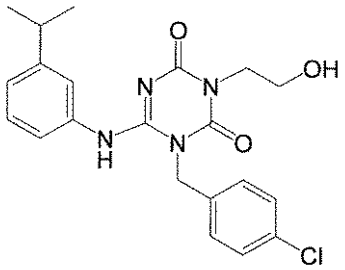
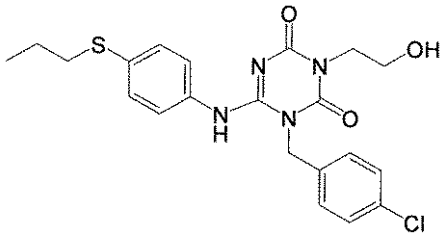
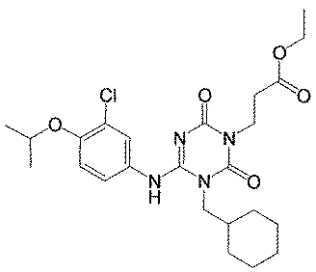
【表７７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0366	2.33	473	3
	I-0367	2.17	485	3
	I-0368	2.00	475	3
	I-0369	2.24	510	3
	I-0370	1.98	483	3

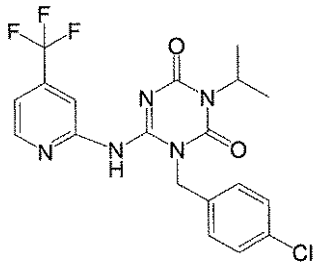
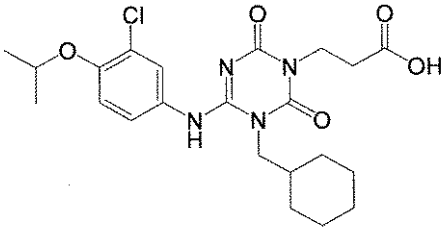
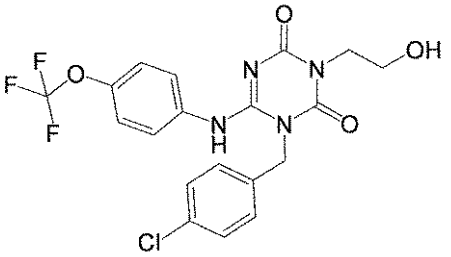
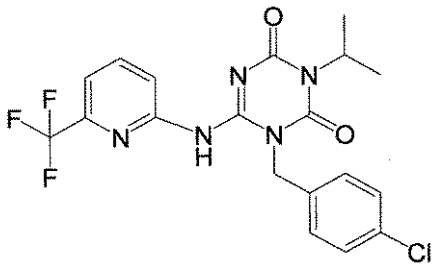
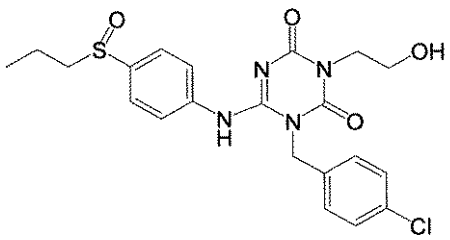
【表７８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0371	1.88	461	3
	I-0372	2.27	396	2
	I-0373	2.17	443	2
	I-0374	2.28	491	2
	I-0375	2.32	473	3

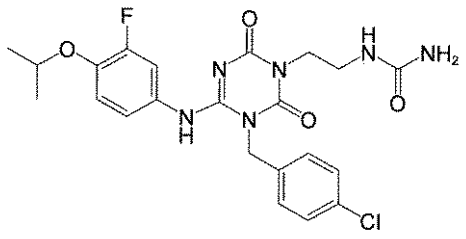
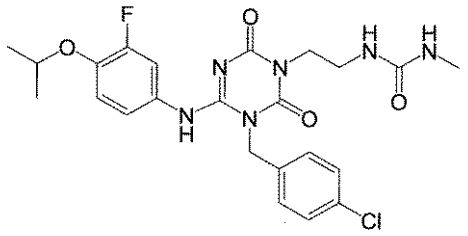
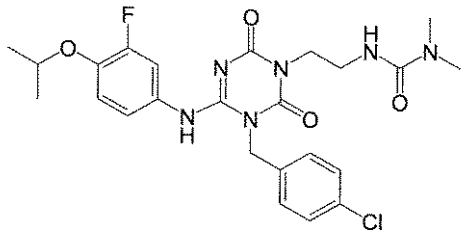
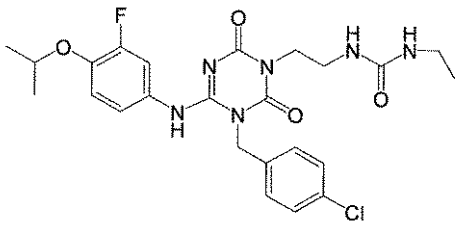
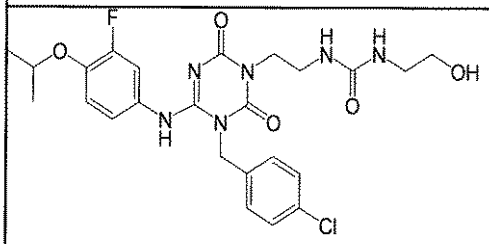
【表７９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0376	2.30	453	3
	I-0377	1.41	446	2
	I-0378	2.02	415	2
	I-0379	2.11	447	2
	I-0380	2.49	493	2

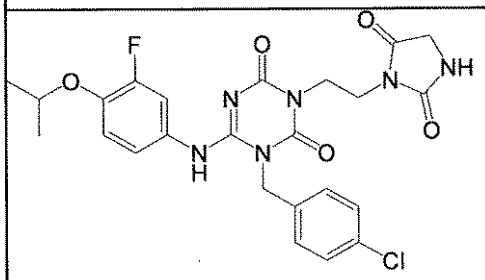
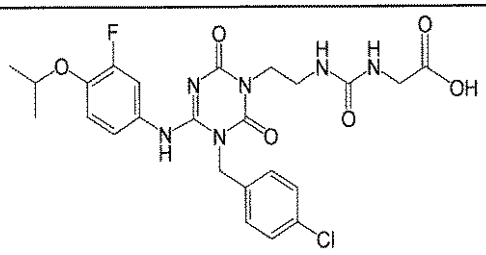
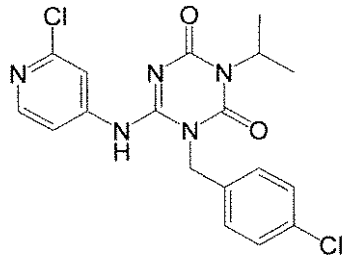
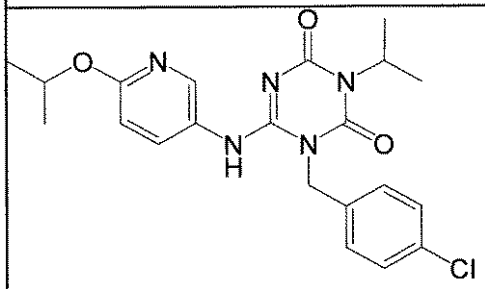
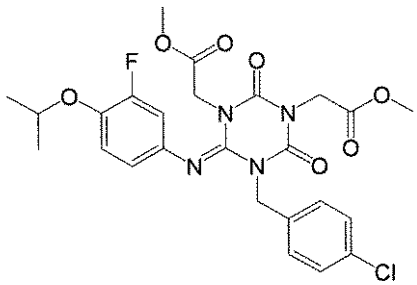
【表８０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0381	3.04	440	3
	I-0382	2.09	465	2
	I-0383	2.32	457	3
	I-0384	2.77	440	2
	I-0385	1.56	463	2

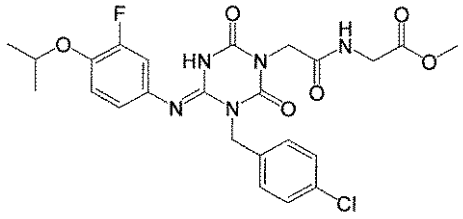
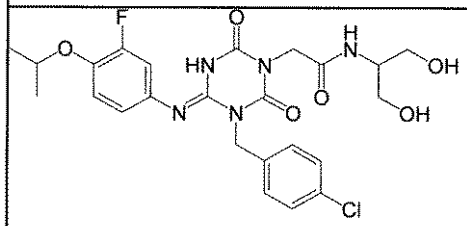
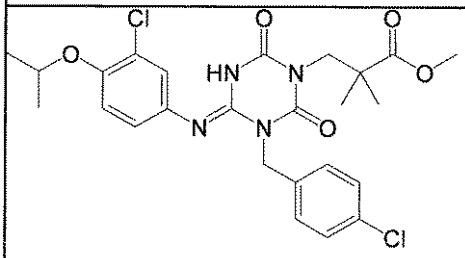
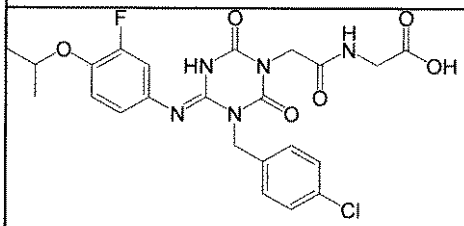
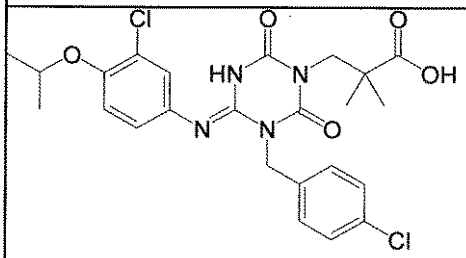
【表８１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0386	1.81	491	2
	I-0387	1.86	505	2
	I-0388	1.98	519	2
	I-0389	1.94	519	2
	I-0390	1.77	535	2

【表８２】

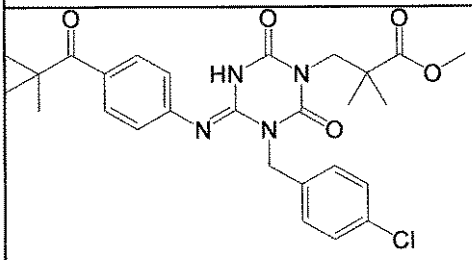
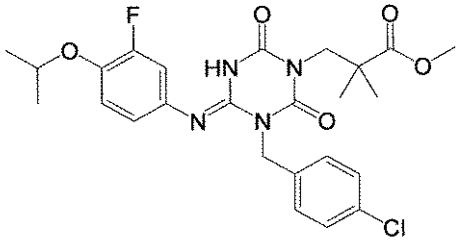
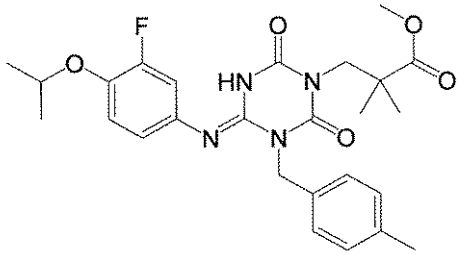
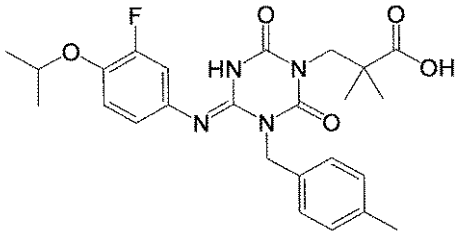
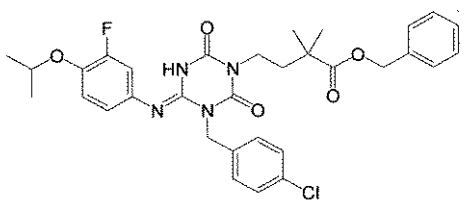
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0391	1.89	531	2
	I-0392	1.77	549	2
	I-0393	2.28	406	2
	I-0394	2.30	430	2
	I-0395	2.77	549	3

【表８３】

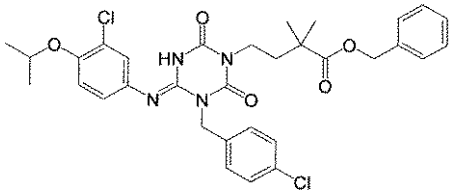
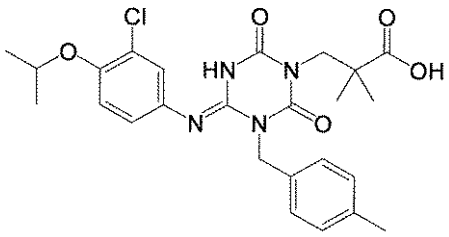
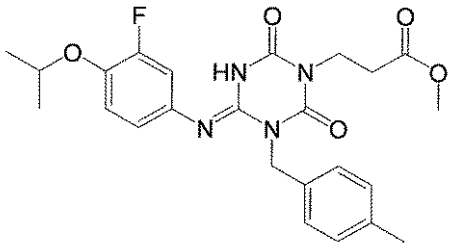
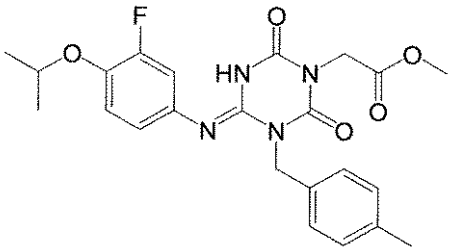
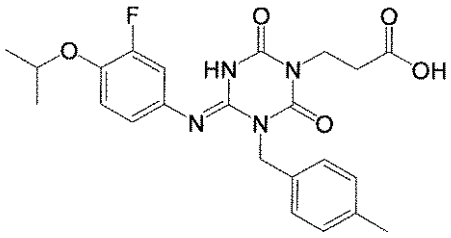
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0396	1.94	534	2
	I-0397	1.69	536	2
	I-0398	2.51	535	2
	I-0399	1.81	520	2
	I-0400	2.24	521	2

【０３１３】

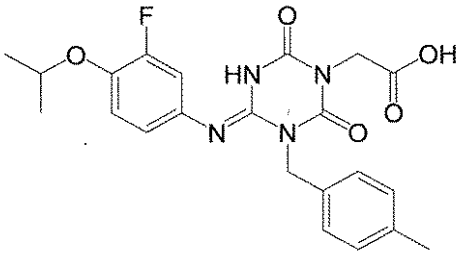
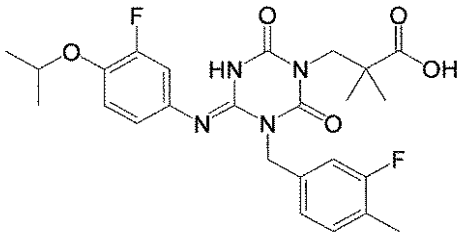
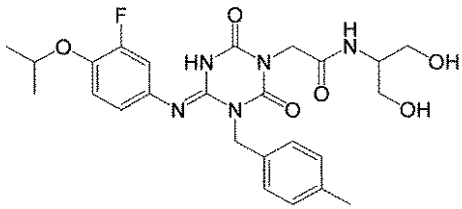
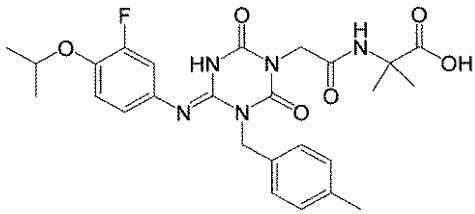
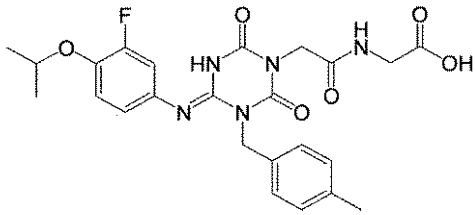
【表８４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0401	2.49	527	2
	I-0402	2.40	519	2
	I-0403	2.32	499	2
	I-0404	2.04	485	2
	I-0405	2.74	609	2

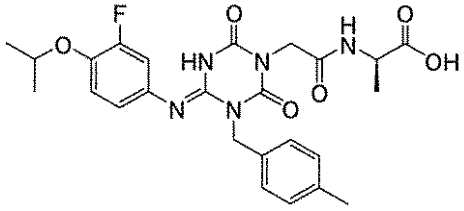
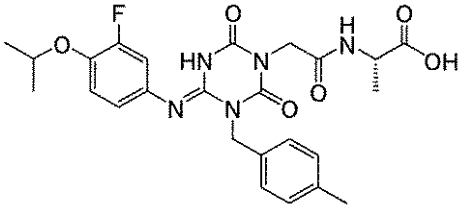
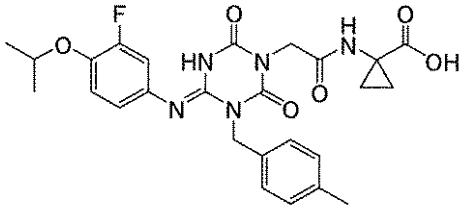
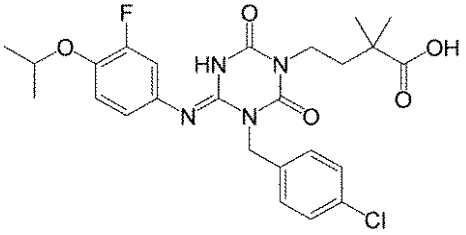
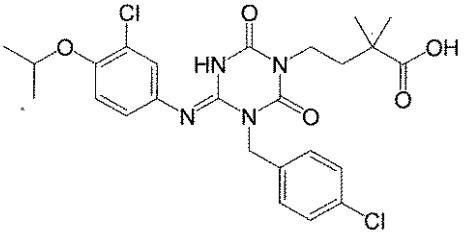
【表８５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0406	2.84	625	2
	I-0407	2.16	501	2
	I-0408	2.13	471	2
	I-0409	2.09	457	2
	I-0410	1.92	457	2

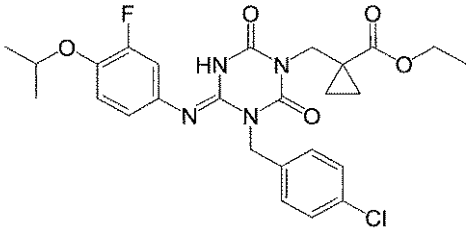
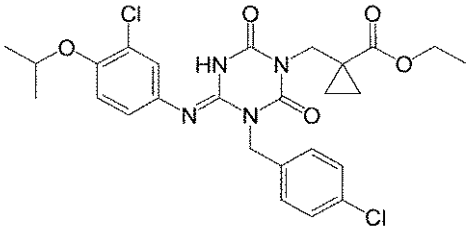
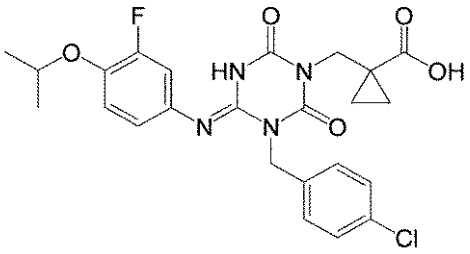
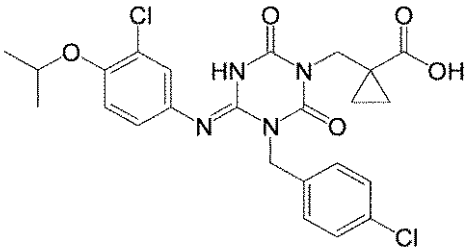
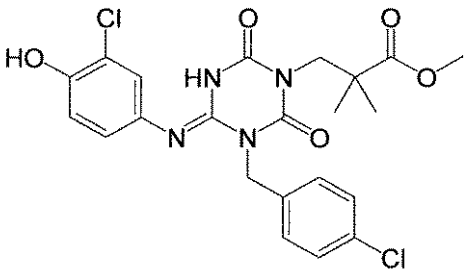
【表８６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0411	1.87	443	2
	I-0412	2.10	503	2
	I-0413	1.63	516	2
	I-0414	1.84	528	2
	I-0415	1.74	500	2

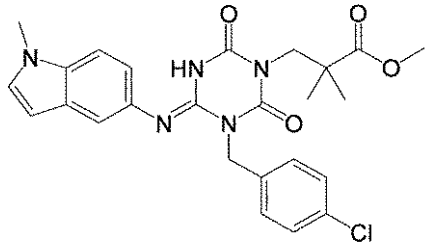
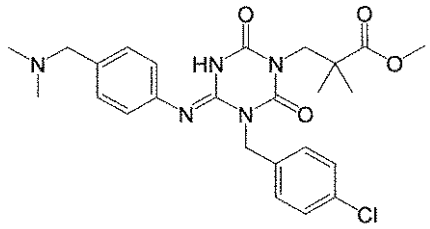
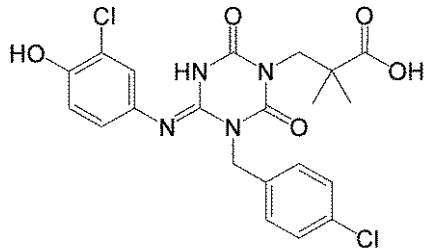
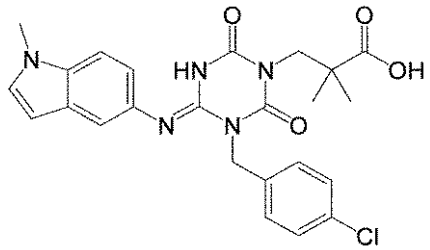
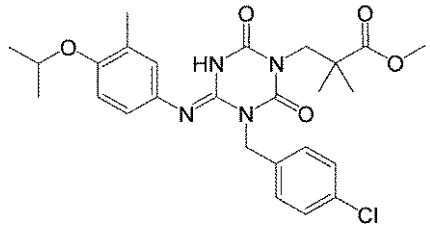
【表８７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0416	1.78	514	2
	I-0417	1.79	514	2
	I-0418	1.78	526	2
	I-0419	2.21	519	2
	I-0420	2.32	535	2

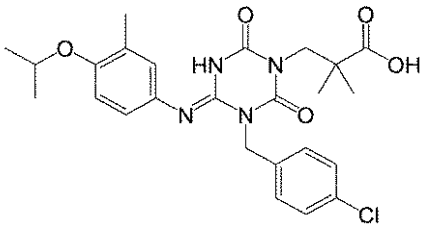
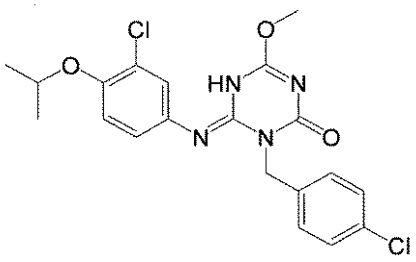
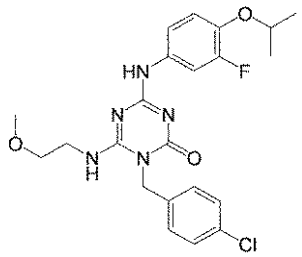
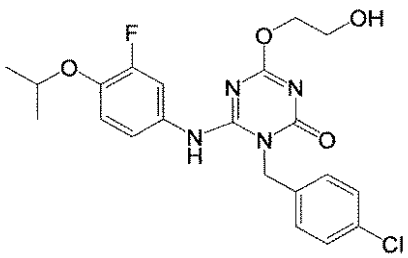
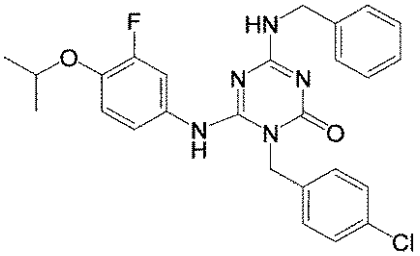
【表８８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0421	2.45	531	2
	I-0422	2.53	547	2
	I-0423	2.09	503	2
	I-0424	2.20	519	2
	I-0425	1.99	493	2

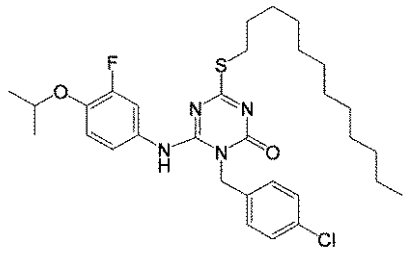
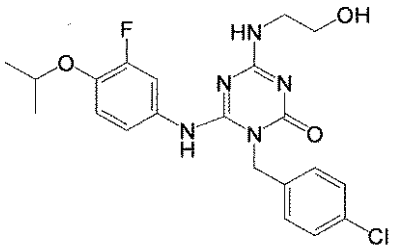
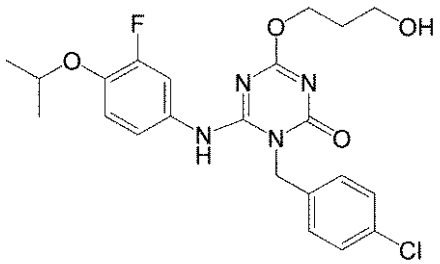
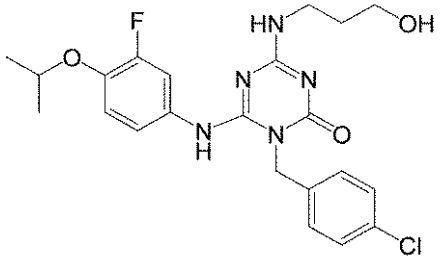
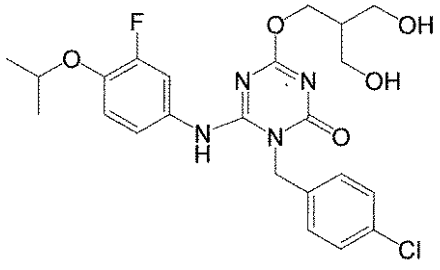
【表８９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0426	2.12	496	2
	I-0427	1.25	500	2
	I-0428	1.72	479	2
	I-0429	1.85	482	2
	I-0430	2.44	515	2

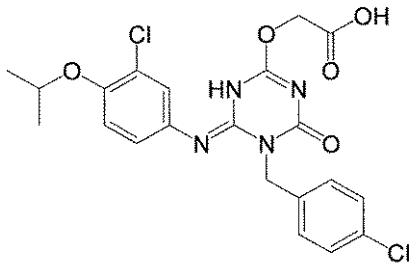
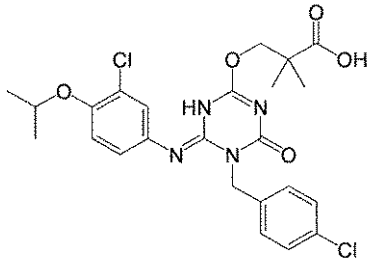
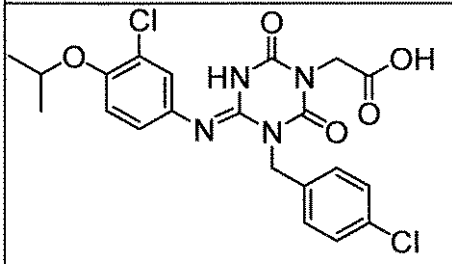
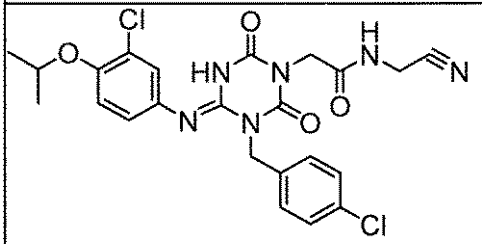
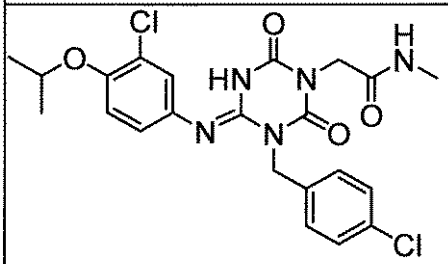
【表９０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0431	2.15	501	2
	I-0432	2.10	435	1
	I-0433	1.79	462	1
	I-0434	1.80	449	1
	I-0435	1.90	494	1

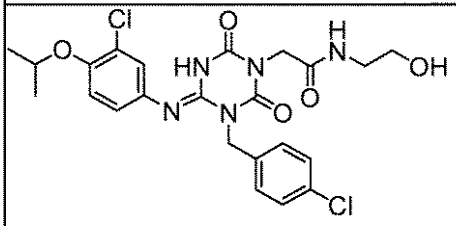
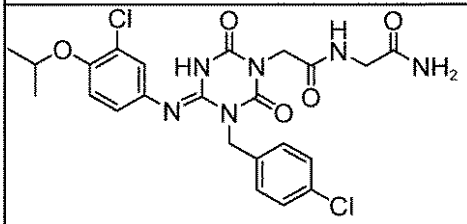
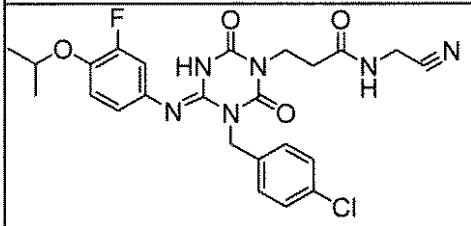
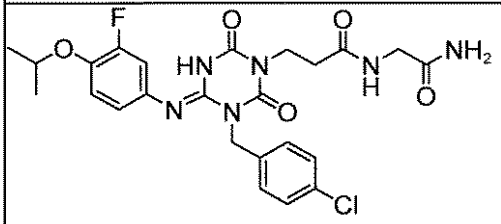
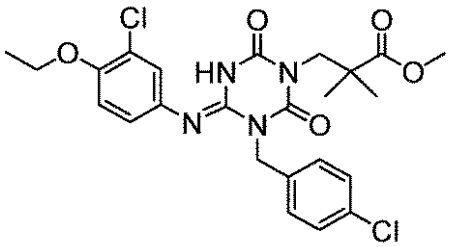
【表９１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0436	3.40	590	1
	I-0437	1.50	448	2
	I-0438	1.80	464	2
	I-0439	1.50	462	2
	I-0440	1.70	493	2

【表９２】

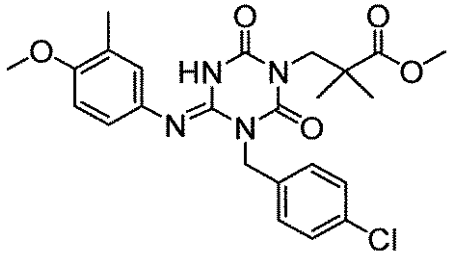
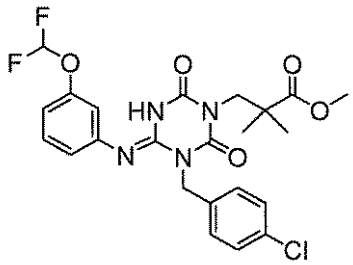
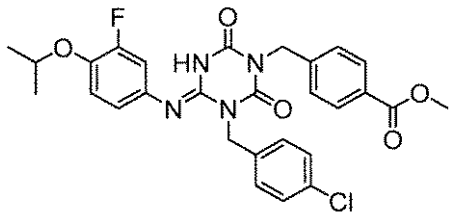
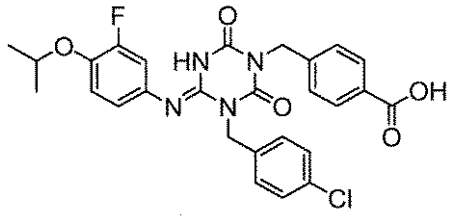
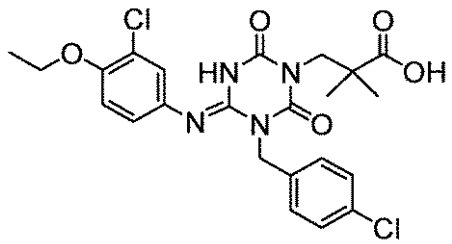
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0441	1.88	479	1
	I-0442	2.09	521	1
	I-0443	2.06	479	2
	I-0444	2.21	517	3
	I-0445	2.16	492	3

【表９３】

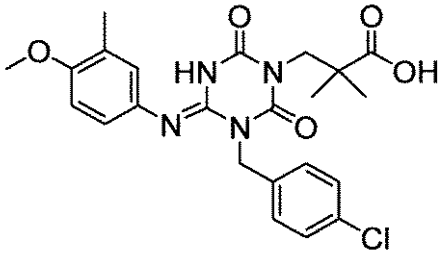
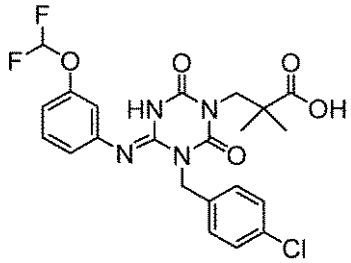
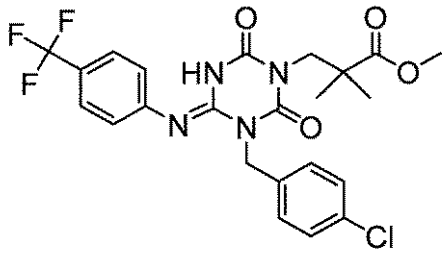
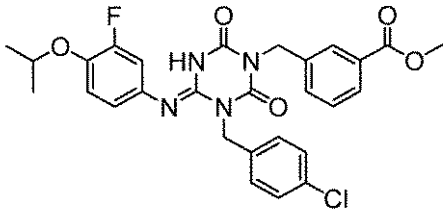
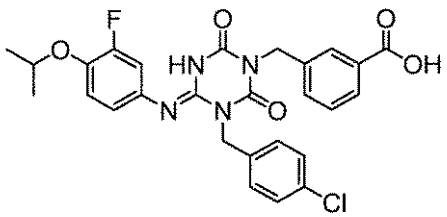
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0446	2.03	522	3
	I-0447	1.98	535	3
	I-0448	2.11	515	3
	I-0449	1.87	533	3
	I-0450	2.43	521	2

【０３１４】

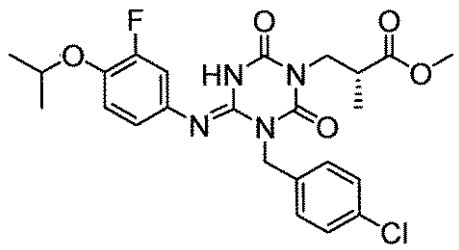
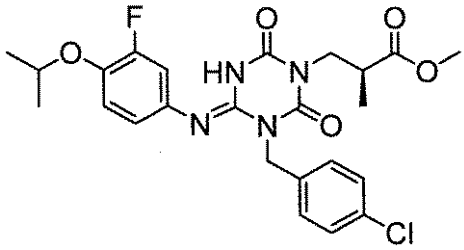
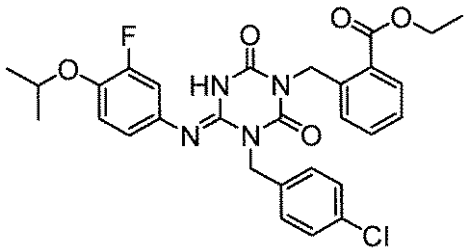
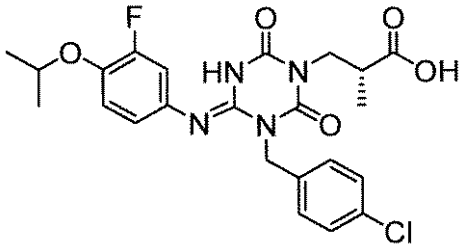
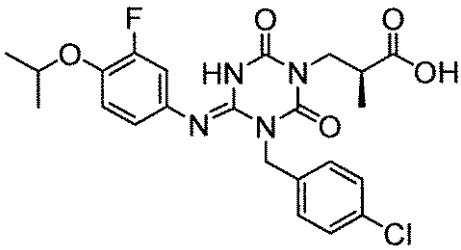
【表９４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0451	2.23	487	2
	I-0452	2.50	509	3
	I-0453	2.61	553	3
	I-0454	2.33	539	3
	I-0455	2.31	507	2

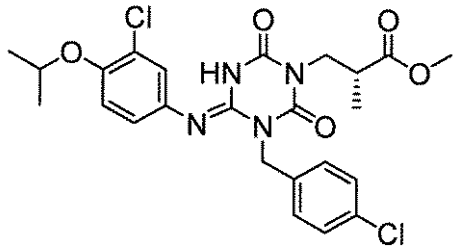
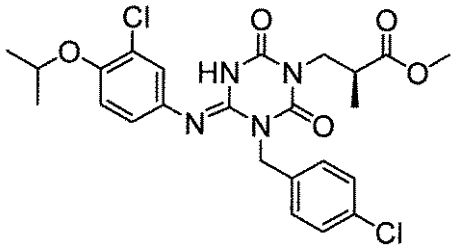
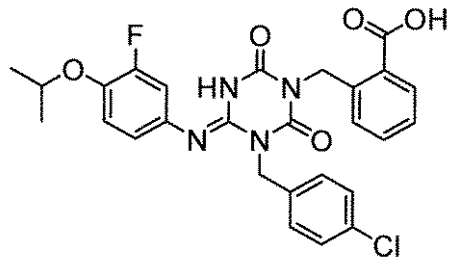
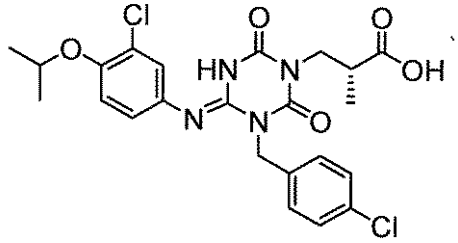
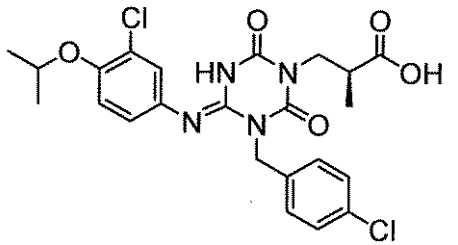
【表９５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0456	2.10	473	2
	I-0457	2.22	495	2
	I-0458	2.67	511	2
	I-0459	2.63	553	3
	I-0460	2.36	539	3

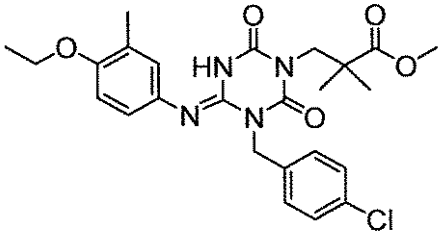
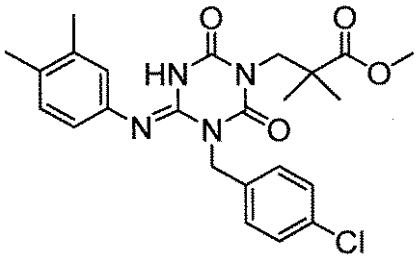
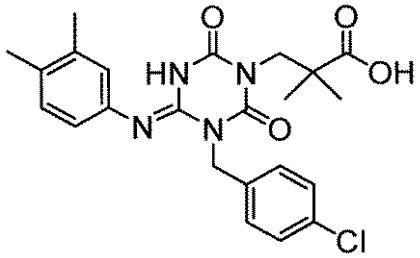
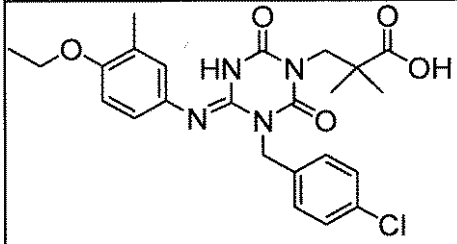
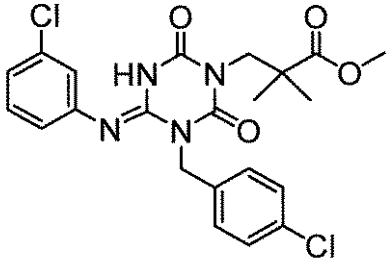
【表９６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0461	2.29	505	2
	I-0462	2.30	505	2
	I-0463	2.74	567	3
	I-0464	2.22	491	3
	I-0465	2.22	491	3

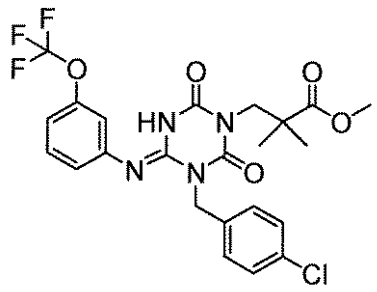
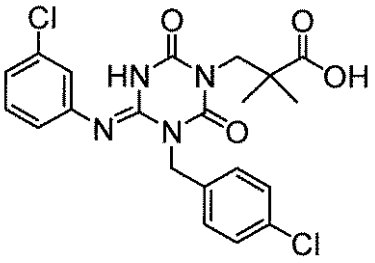
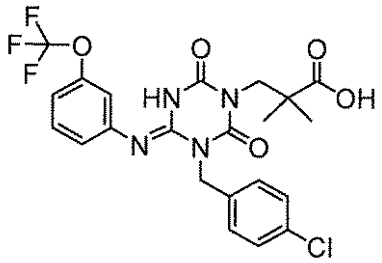
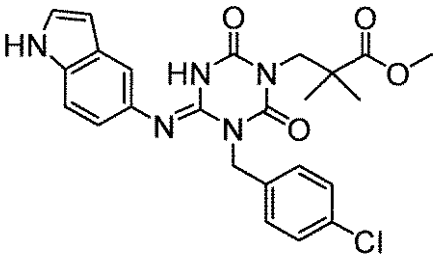
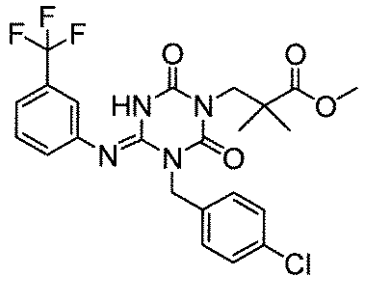
【表９７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0466	2.41	521	2
	I-0467	2.41	521	2
	I-0468	2.38	539	3
	I-0469	2.34	507	3
	I-0470	2.33	507	3

【表９８】

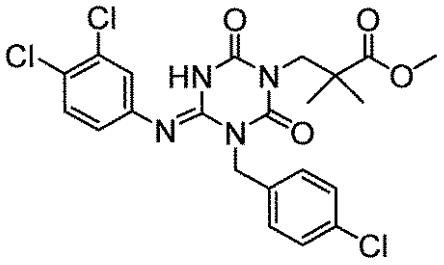
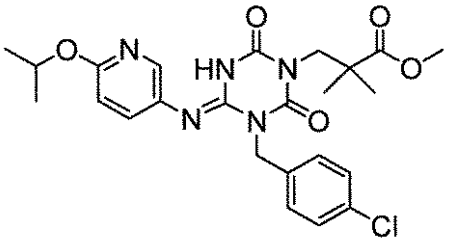
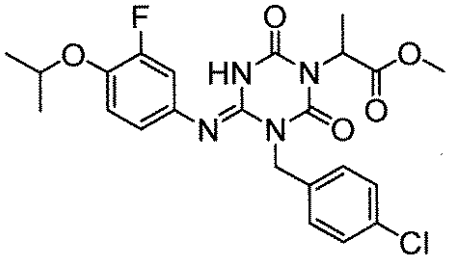
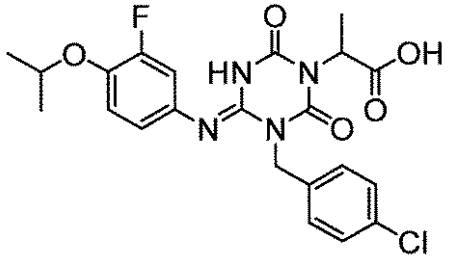
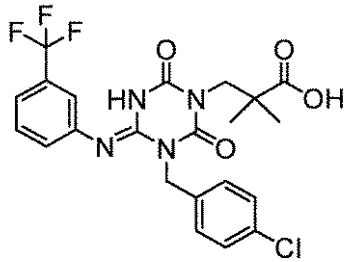
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0471	2.33	501	2
	I-0472	2.31	471	2
	I-0473	2.02	457	2
	I-0474	2.06	487	2
	I-0475	2.41	477	2

【表９９】

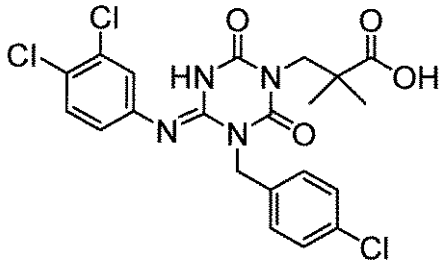
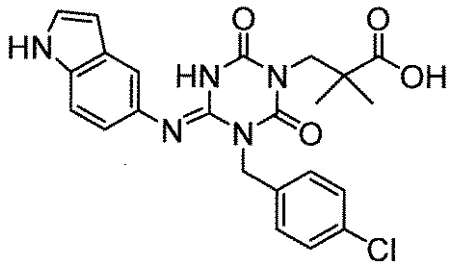
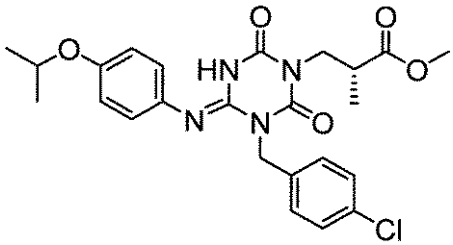
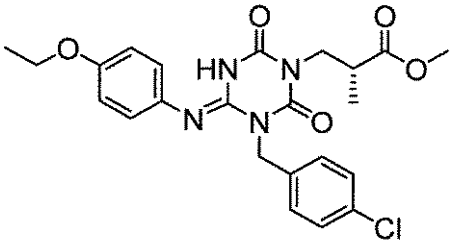
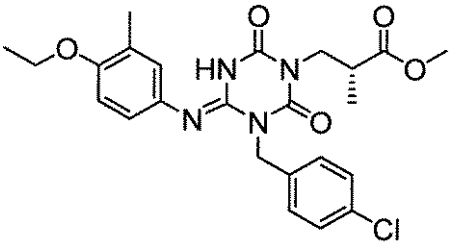
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0476	2.50	527	2
	I-0477	2.29	463	3
	I-0478	2.41	513	3
	I-0479	2.15	482	3
	I-0480	2.63	511	3

【０３１５】

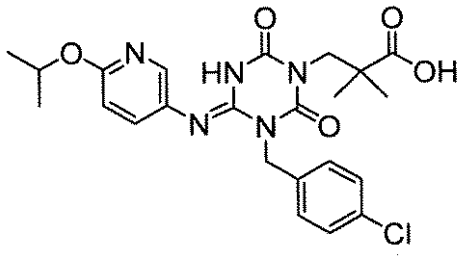
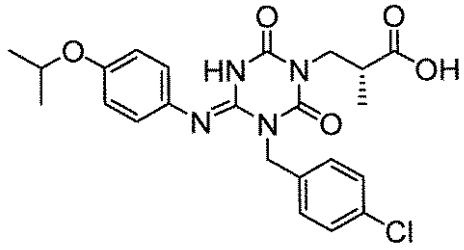
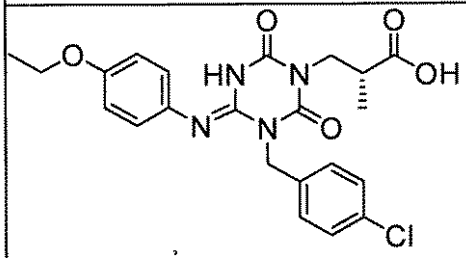
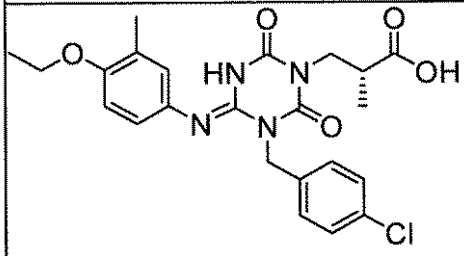
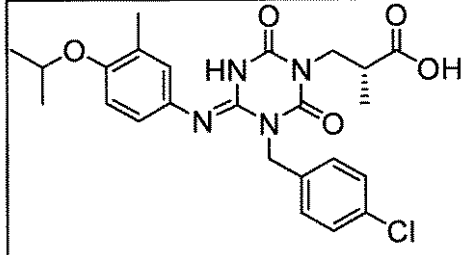
【表１００】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0481	2.75	512	3
	I-0482	1.78	502	2
	I-0483	2.42	491	3
	I-0484	2.18	477	3
	I-0485	2.20	497	2

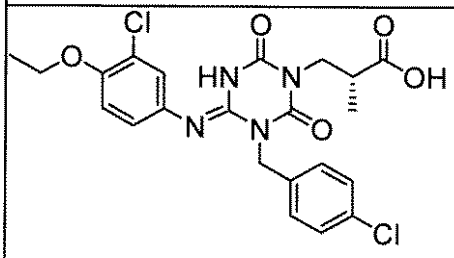
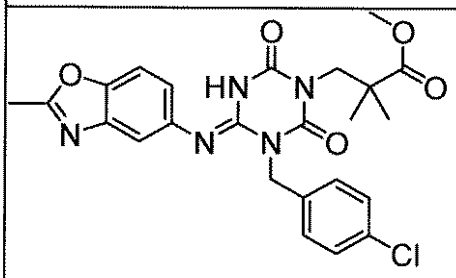
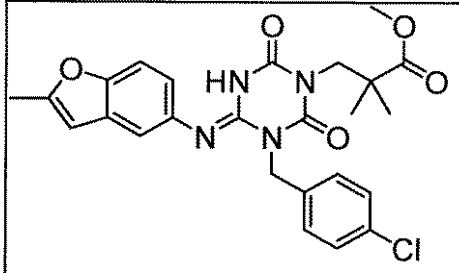
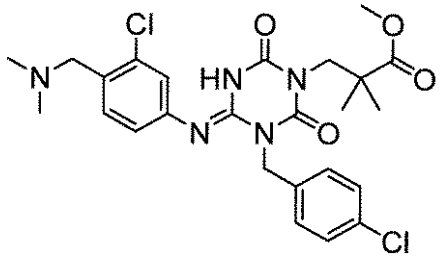
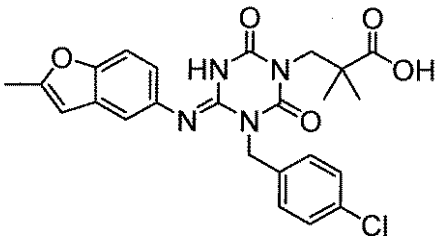
【表１０１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0486	2.31	499	2
	I-0487	1.71	468	2
	I-0488	2.17	487	2
	I-0489	2.06	473	2
	I-0490	2.22	487	2

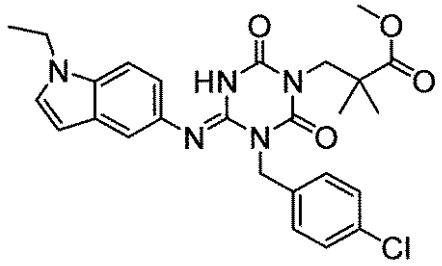
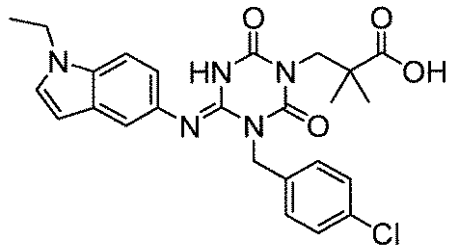
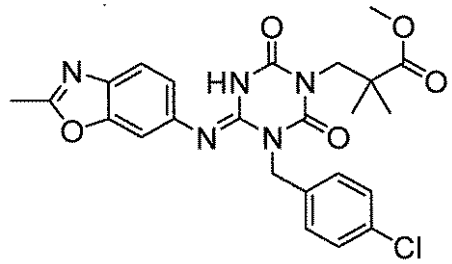
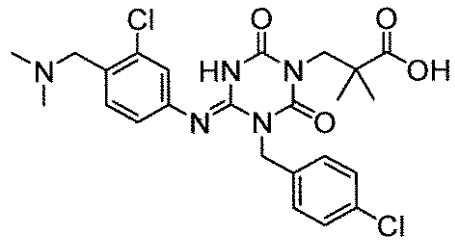
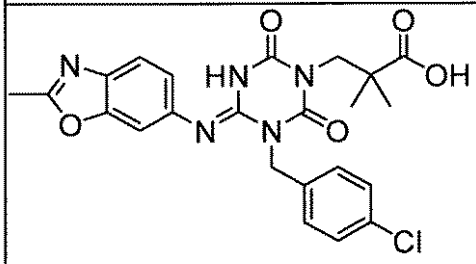
【表１０２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0491	1.53	488	2
	I-0492	1.93	473	2
	I-0493	1.82	459	2
	I-0494	1.98	473	2
	I-0495	2.08	487	2

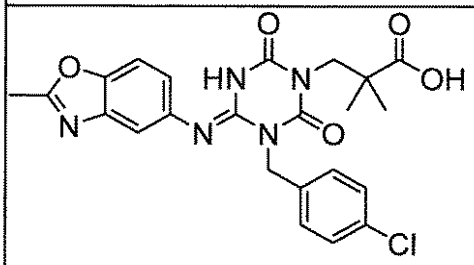
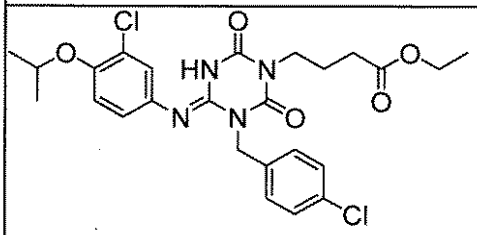
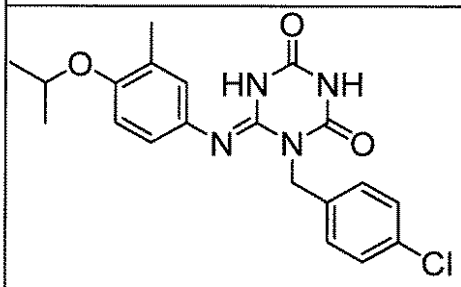
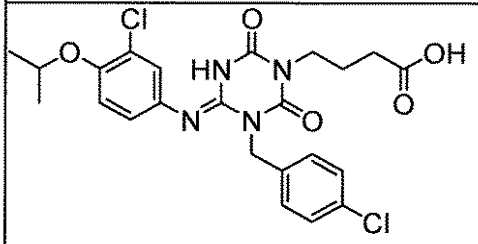
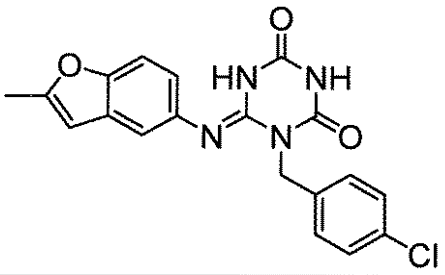
【表１０３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0496	2.03	493	2
	I-0497	1.98	498	2
	I-0498	2.28	497	2
	I-0499	1.62	534	2
	I-0500	2.00	483	2

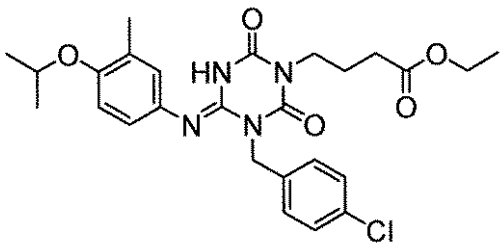
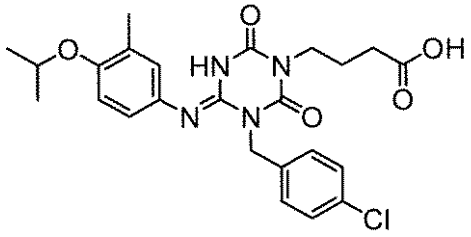
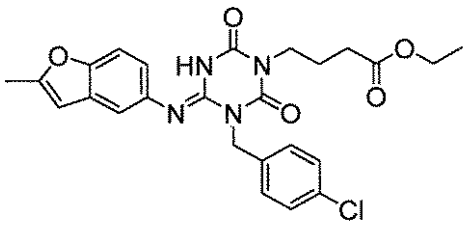
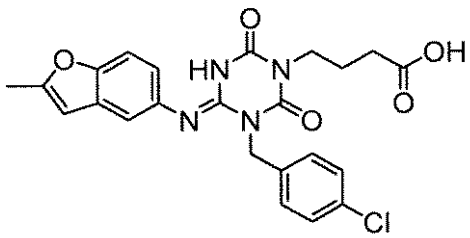
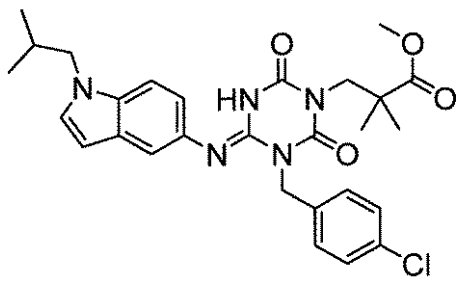
【表１０４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0501	2.23	510	2
	I-0502	1.96	496	2
	I-0503	2.04	498	2
	I-0504	1.43	520	2
	I-0505	1.75	484	2

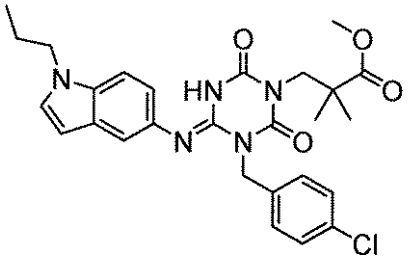
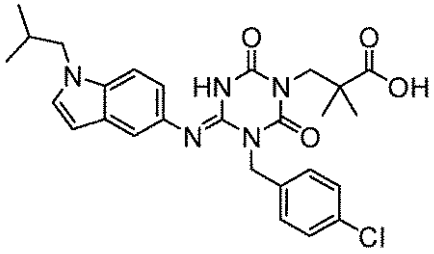
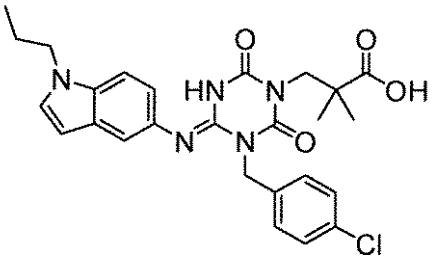
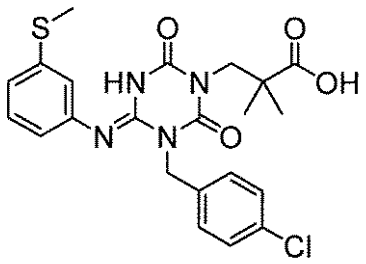
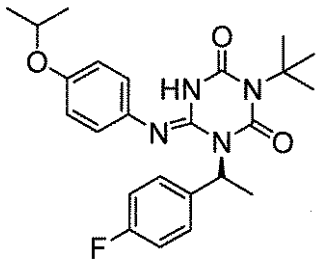
【表１０５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0506	1.74	484	2
	I-0507	2.50	535	2
	I-0508	2.03	401	2
	I-0509	2.13	507	2
	I-0510	1.85	383	2

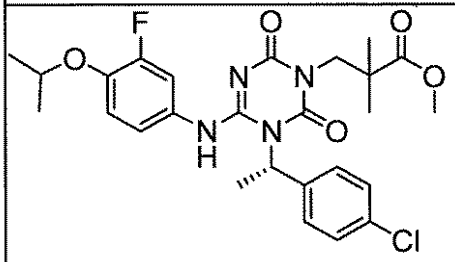
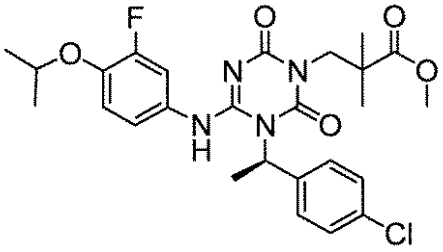
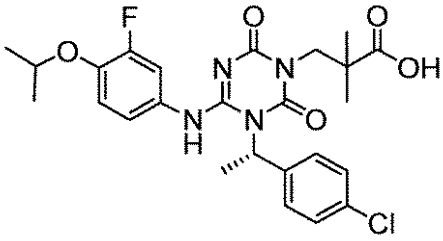
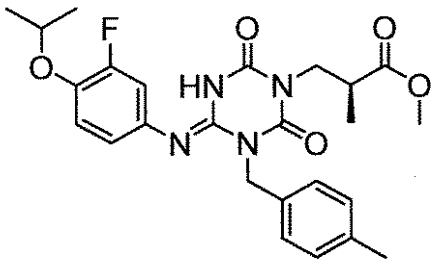
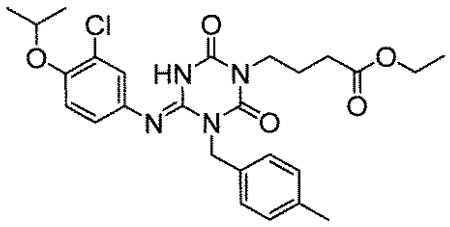
【表１０６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0511	2.41	515	2
	I-0512	2.06	487	2
	I-0513	2.25	497	2
	I-0514	1.89	469	2
	I-0515	2.44	538	2

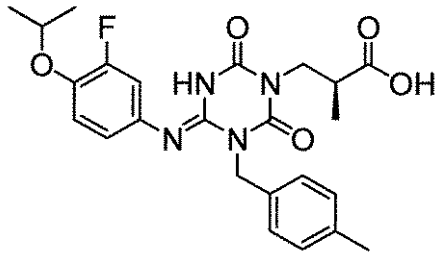
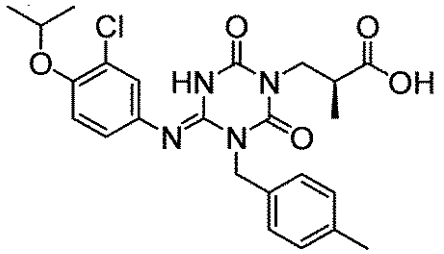
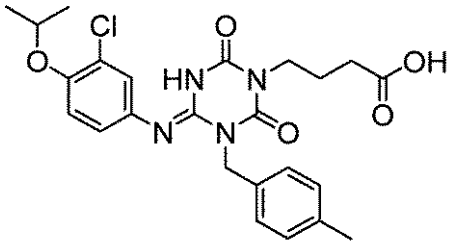
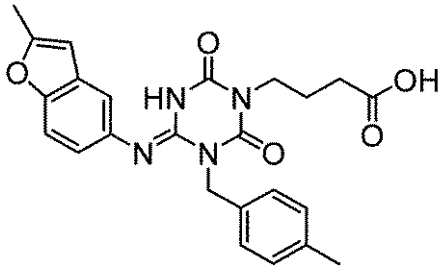
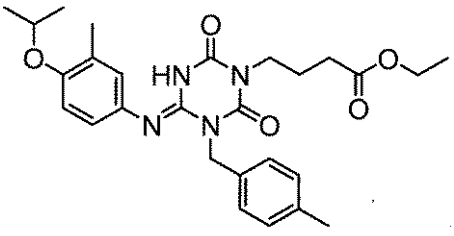
【表１０７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0516	2.34	524	2
	I-0517	2.17	524	2
	I-0518	2.07	510	2
	I-0519	2.23	475	3
	I-0520	2.67	441	3

【表１０８】

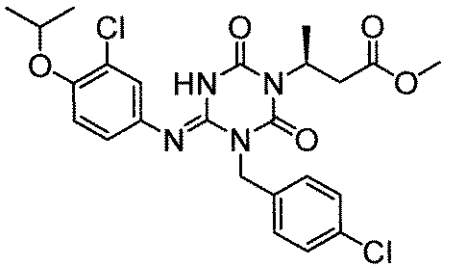
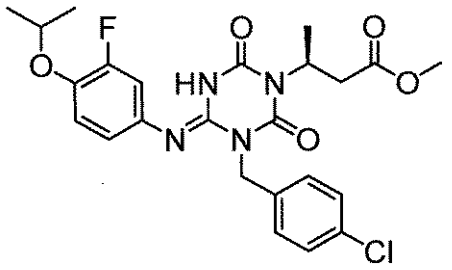
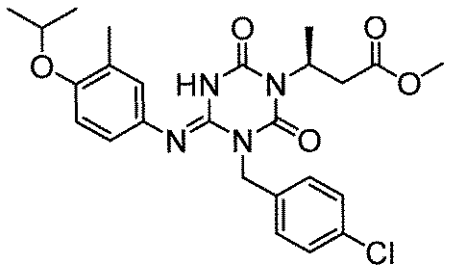
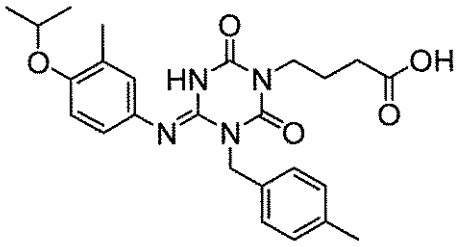
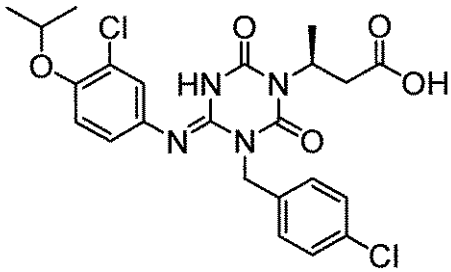
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0521	2.75	533	3
	I-0522	2.75	533	3
	I-0523	2.50	519	3
	I-0524	2.40	485	3
	I-0525	2.62	516	3

【表１０９】

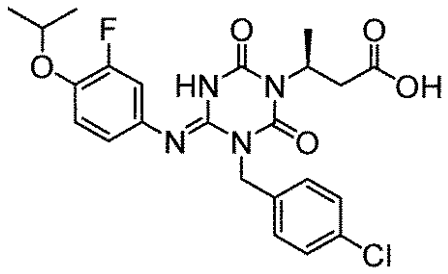
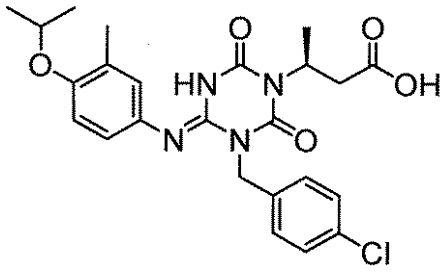
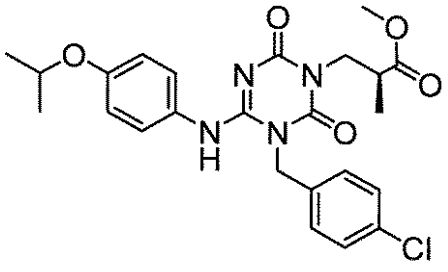
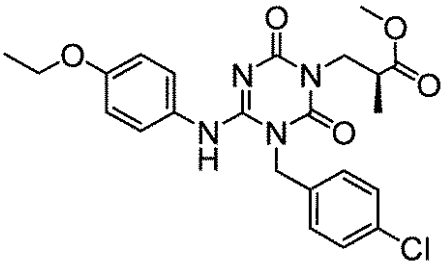
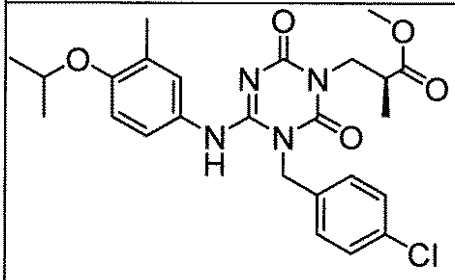
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0526	2.18	471	3
	I-0527	2.28	487	3
	I-0528	2.25	487	3
	I-0529	2.00	449	3
	I-0530	2.55	495	3

【０３１６】

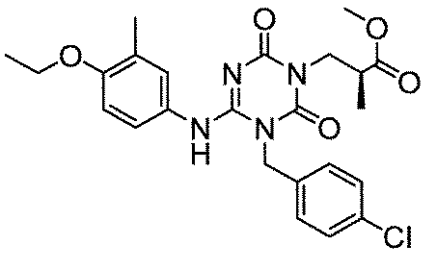
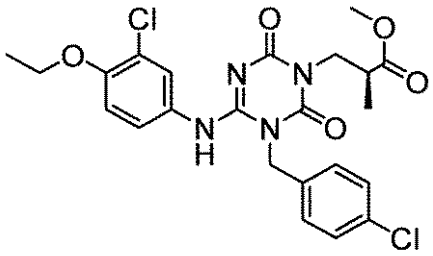
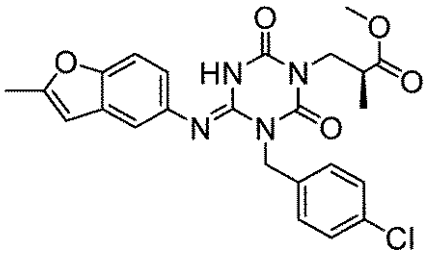
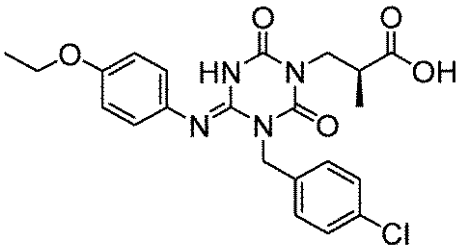
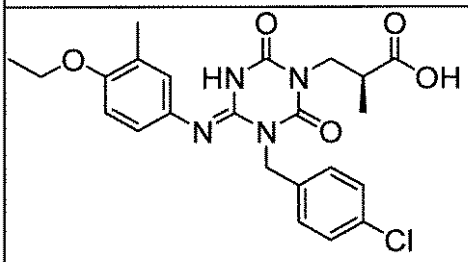
【表１１０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0531	2.64	521	3
	I-0532	2.53	505	3
	I-0533	2.57	501	3
	I-0534	2.20	467	3
	I-0535	2.38	507	3

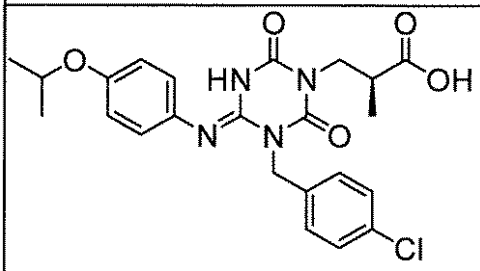
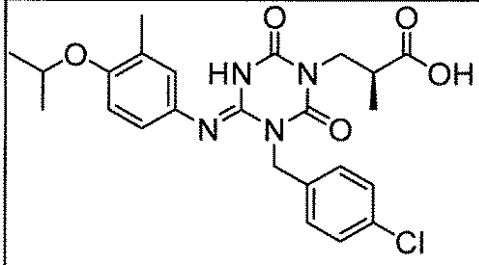
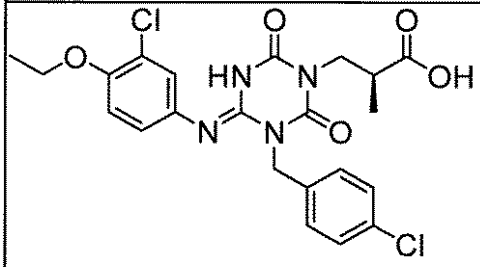
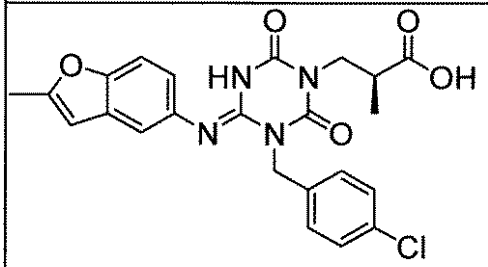
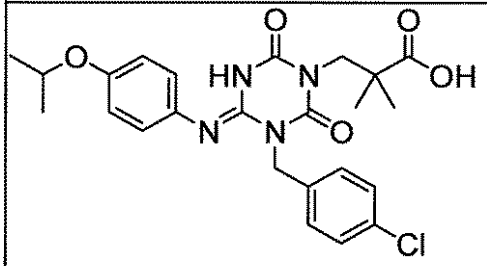
【表１１１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0536	2.26	491	3
	I-0537	2.30	487	3
	I-0538	2.18	487	2
	I-0539	2.07	473	2
	I-0540	2.33	501	2

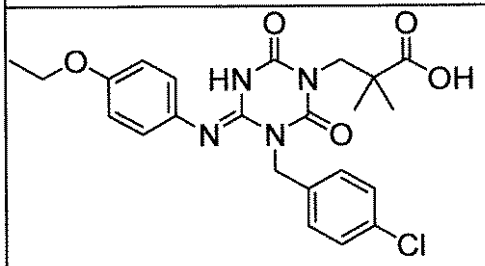
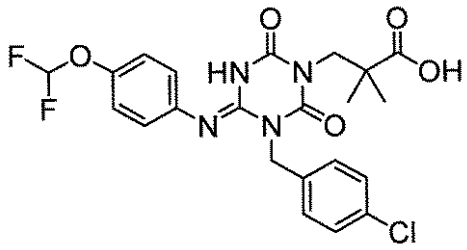
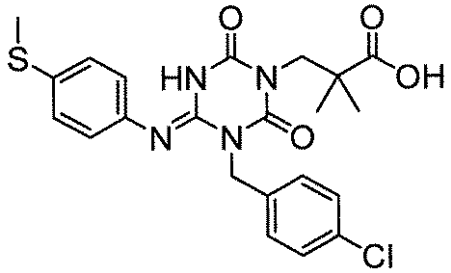
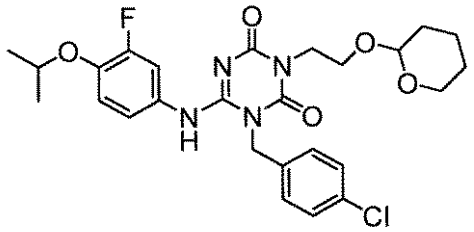
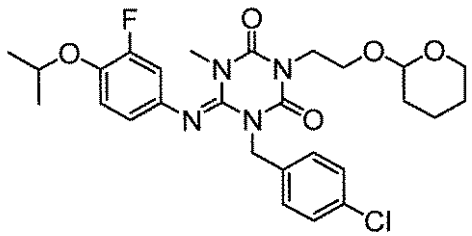
【表１１２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0541	2.23	487	2
	I-0542	2.29	507	2
	I-0543	2.16	483	2
	I-0544	1.82	459	2
	I-0545	1.98	473	2

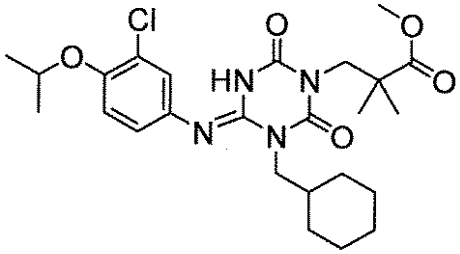
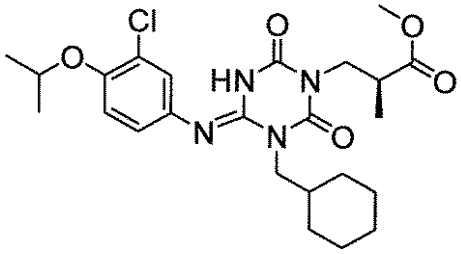
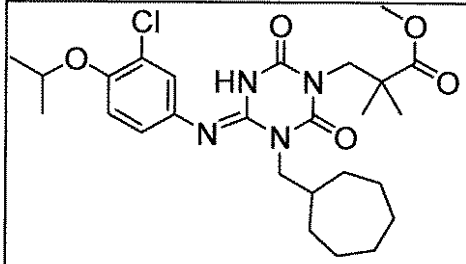
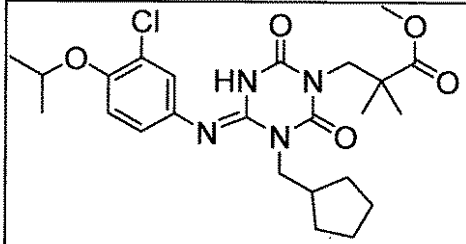
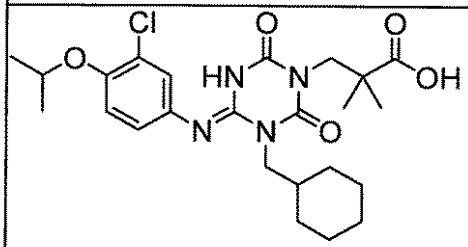
【表１１３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0546	1.91	473	2
	I-0547	2.09	487	2
	I-0548	2.03	493	2
	I-0549	1.91	469	2
	I-0550	1.99	487	2

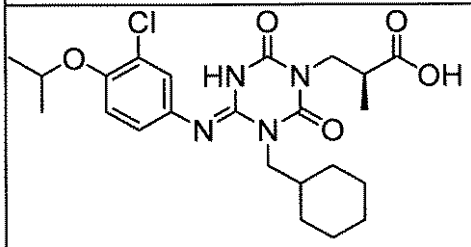
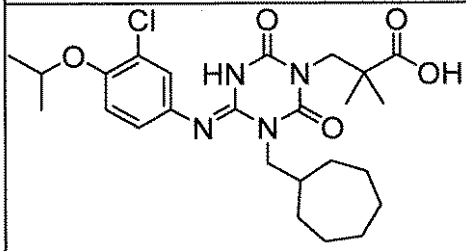
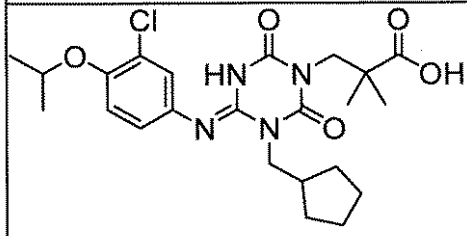
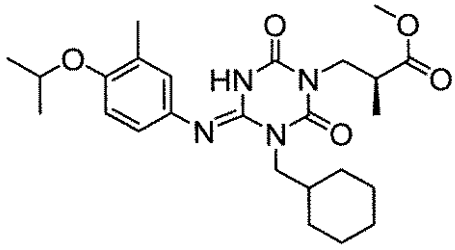
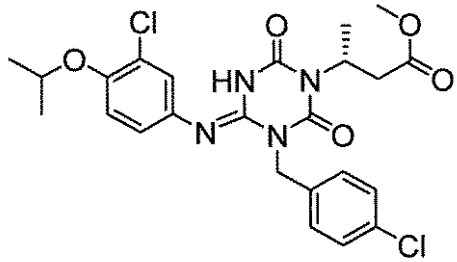
【表１１４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0551	1.90	473	2
	I-0552	1.97	495	2
	I-0553	1.99	475	2
	I-0554	2.41	533	2
	I-0555	2.76	547	2

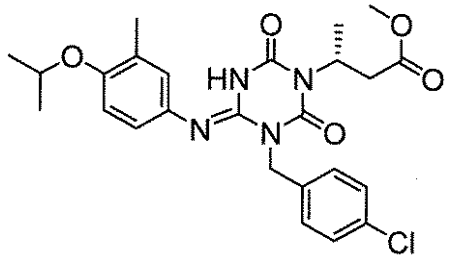
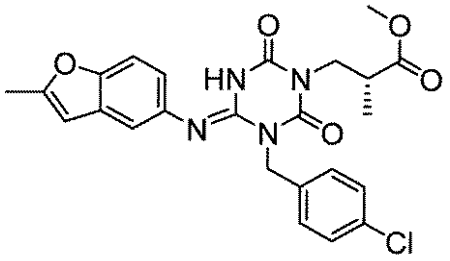
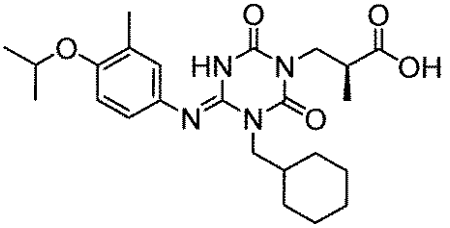
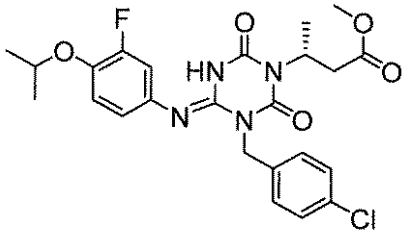
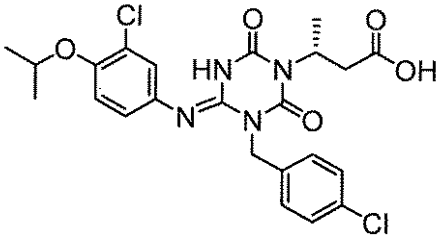
【表１１５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0556	2.53	507	2
	I-0557	2.42	493	2
	I-0558	2.65	521	2
	I-0559	2.43	493	2
	I-0560	2.23	493	2

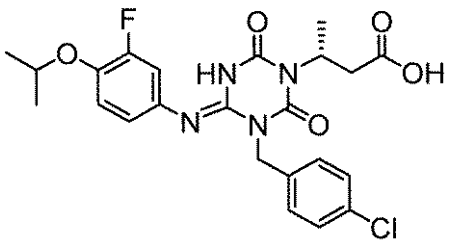
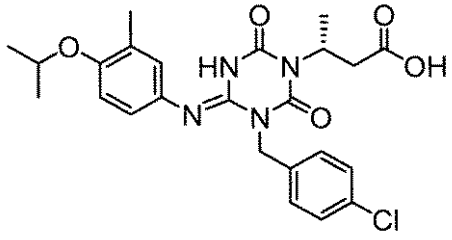
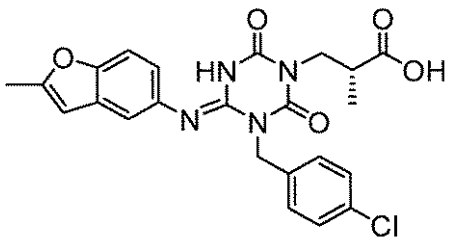
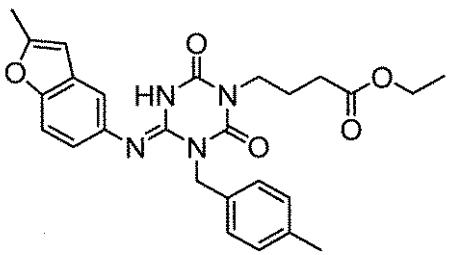
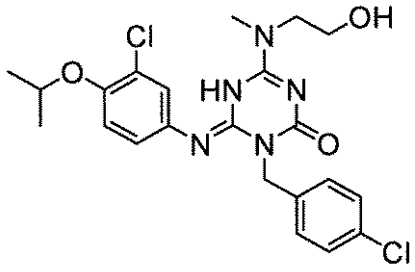
【表１１６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0561	2.16	479	2
	I-0562	2.35	507	2
	I-0563	2.12	479	2
	I-0564	2.37	473	2
	I-0565	2.44	521	2

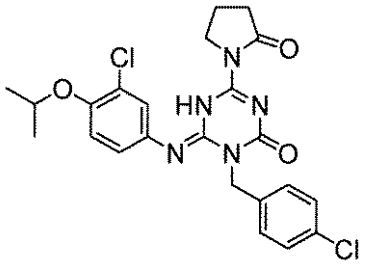
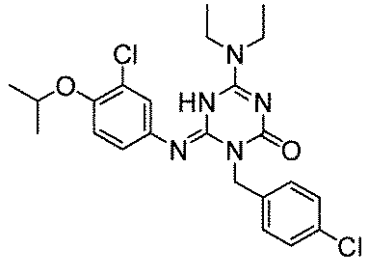
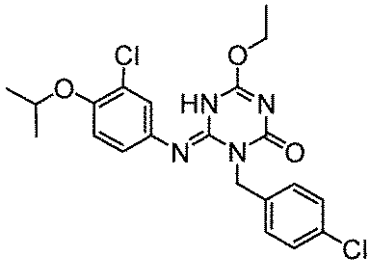
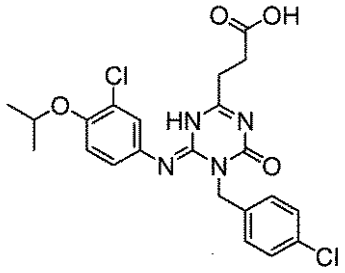
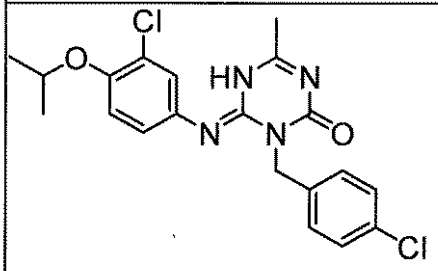
【表１１７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0566	2.37	501	2
	I-0567	2.16	483	2
	I-0568	2.09	459	2
	I-0569	2.34	505	2
	I-0570	2.18	507	2

【表１１８】

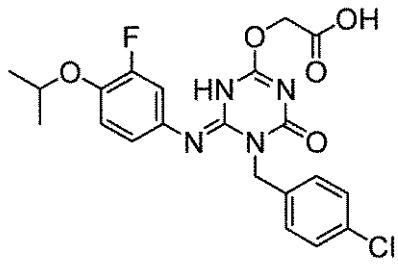
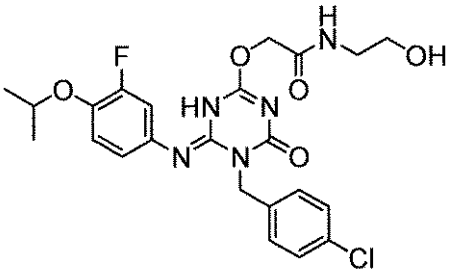
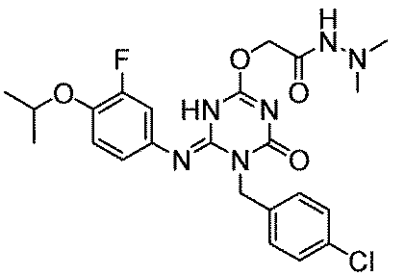
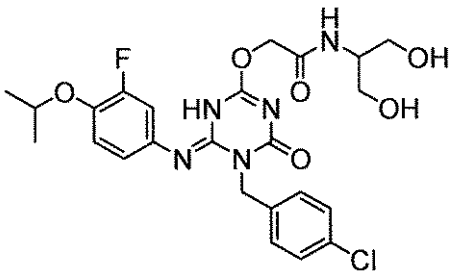
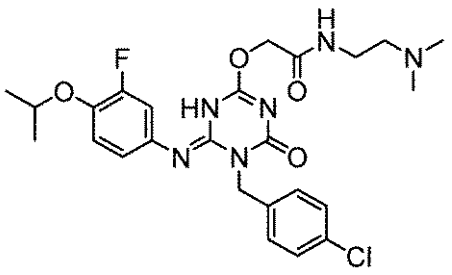
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0571	2.28	491	3
	I-0572	2.32	487	3
	I-0573	2.11	469	3
	I-0574	2.41	477	3
	I-0575	1.74	478	2

【表１１９】

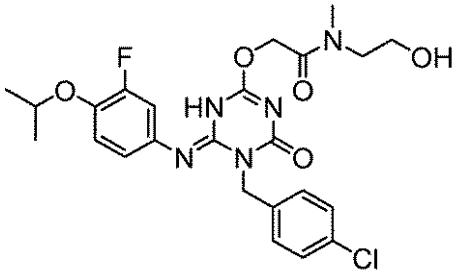
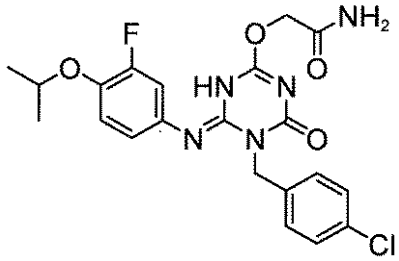
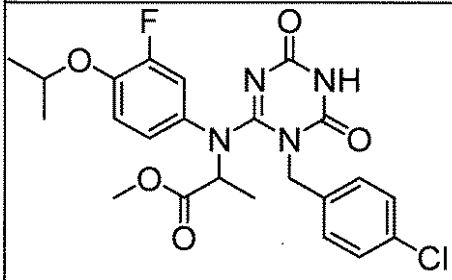
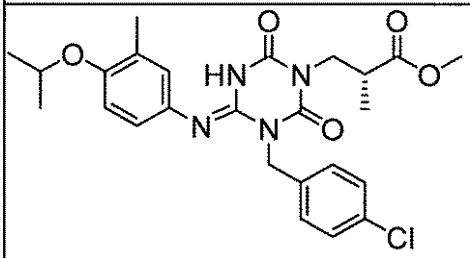
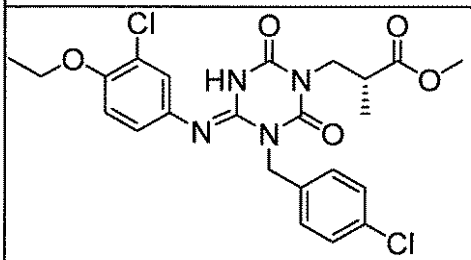
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0576	2.44	488	2
	I-0577	2.04	476	2
	I-0578	2.21	449	2
	I-0579	2.07	477	2
	I-0580	2.28	419	2

【０３１７】

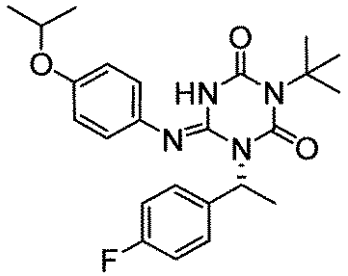
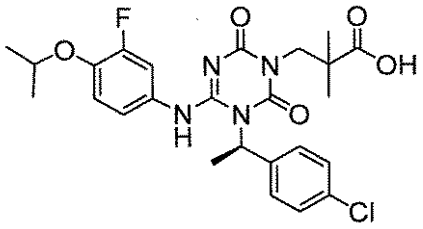
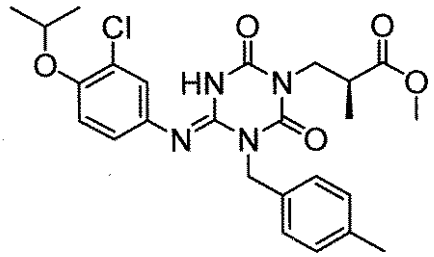
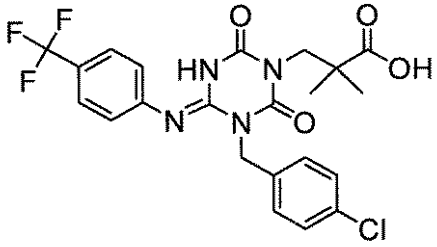
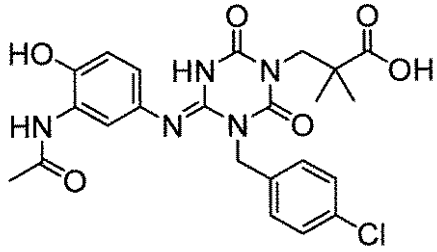
【表１２０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0581	1.78	463	2
	I-0582	1.62	506	2
	I-0583	1.72	505	2
	I-0584	1.56	536	2
	I-0585	1.40	533	2

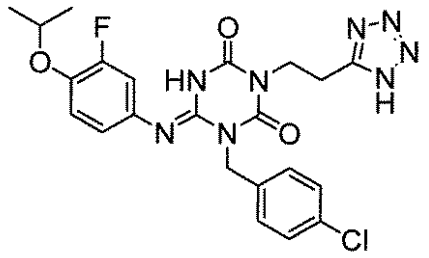
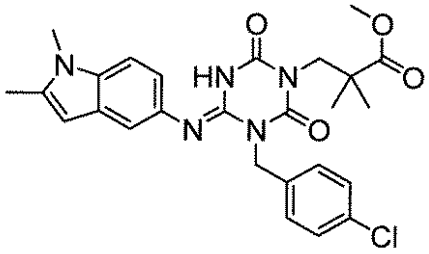
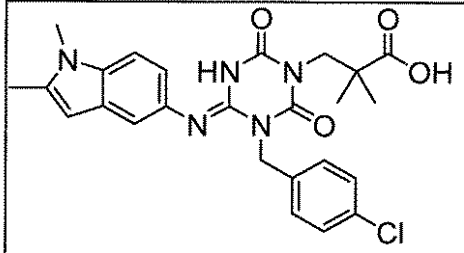
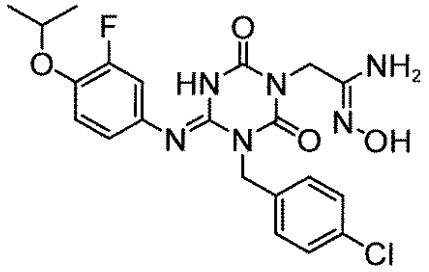
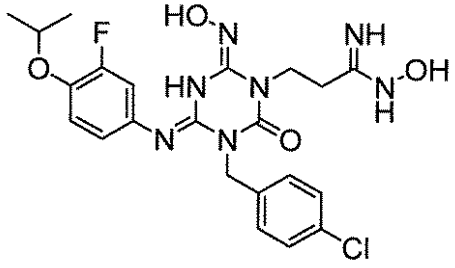
【表１２１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0586	1.65	520	2
	I-0587	1.66	462	2
	I-0588	2.24	491	3
	I-0589	2.53	501	3
	I-0590	2.50	507	3

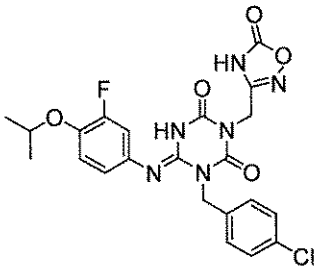
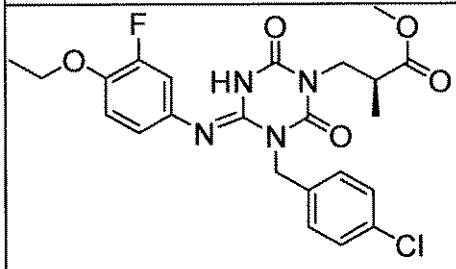
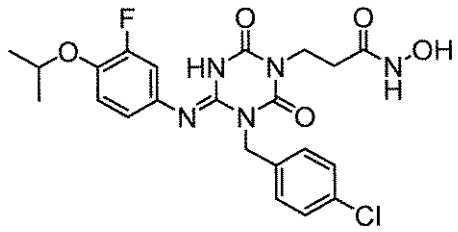
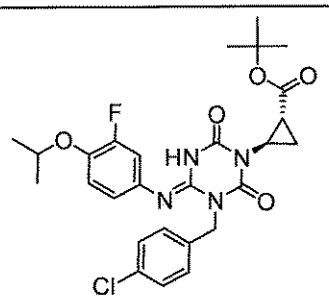
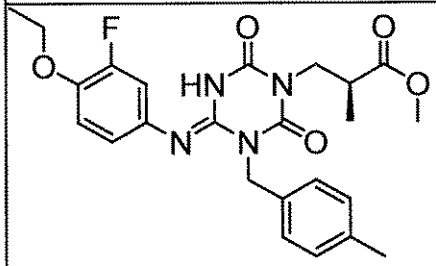
【表１２２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0591	2.67	441	3
	I-0592	2.50	519	3
	I-0593	2.56	501	3
	I-0594	2.40	497	2
	I-0595	1.49	502	3

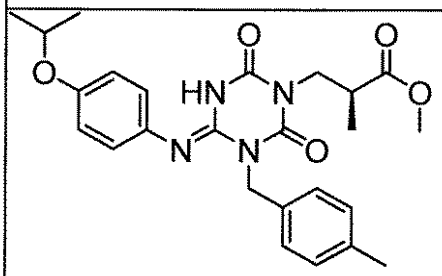
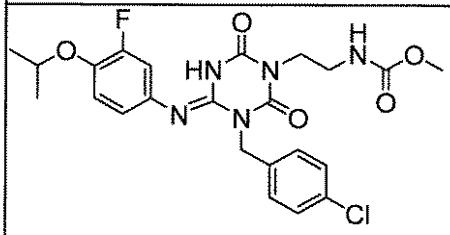
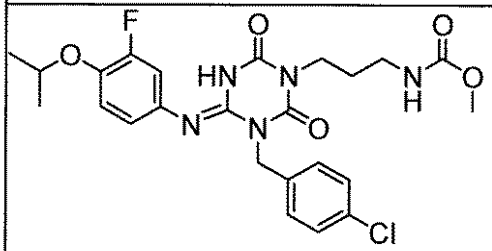
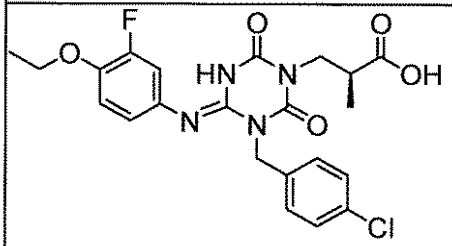
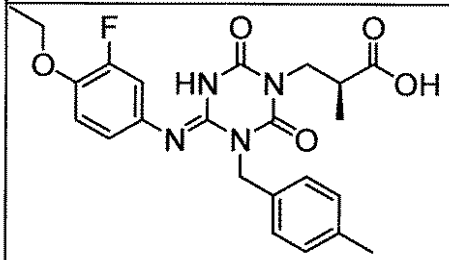
【表１２３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0596	2.08	501	3
	I-0597	2.19	510	2
	I-0598	1.93	496	2
	I-0599	1.69	477	3
	I-0600	1.67	507	3

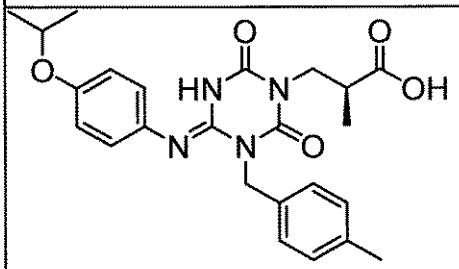
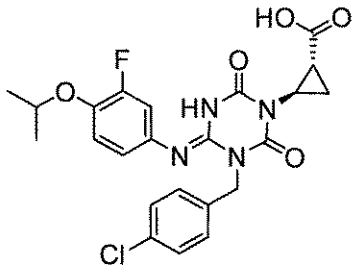
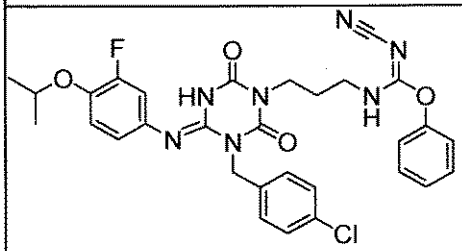
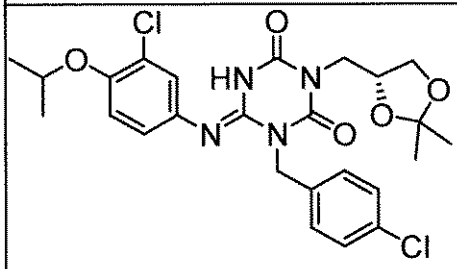
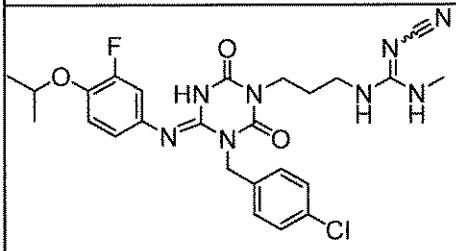
【表１２４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0601	2.14	503	3
	I-0602	2.17	491	2
	I-0603	1.74	492	2
	I-0604	2.73	545	3
	I-0605	2.32	471	3

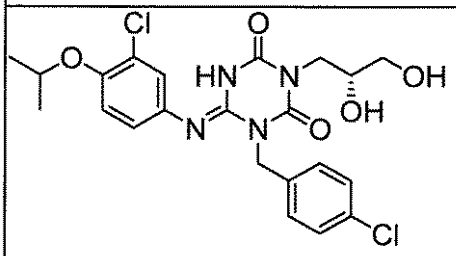
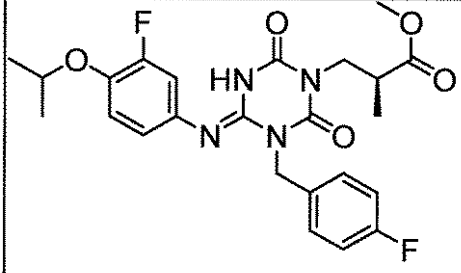
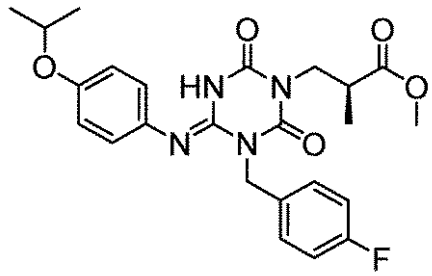
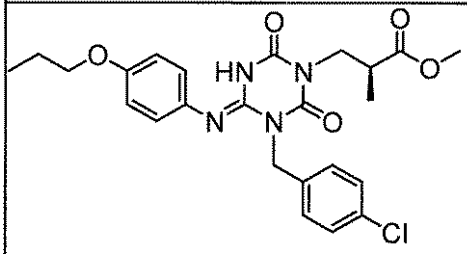
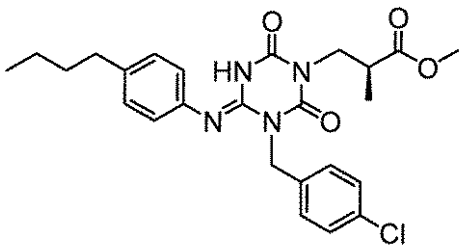
【表１２５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0606	2.33	467	3
	I-0607	2.05	506	2
	I-0608	2.11	520	2
	I-0609	1.92	477	2
	I-0610	1.84	457	2

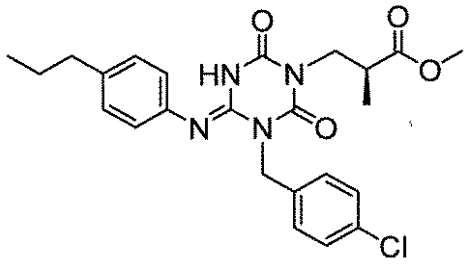
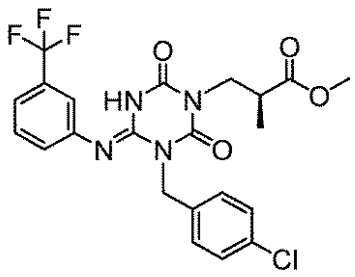
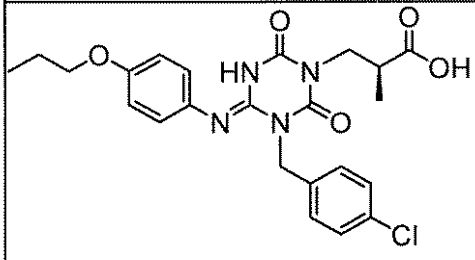
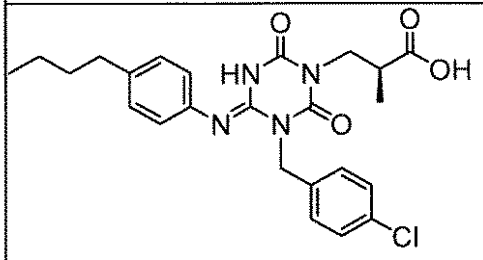
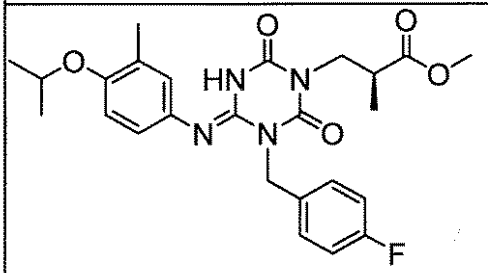
【表１２６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0611	1.86	454	2
	I-0612	1.96	489	2
	I-0613	2.30	606	2
	I-0614	2.43	535	2
	I-0615	1.96	543	2

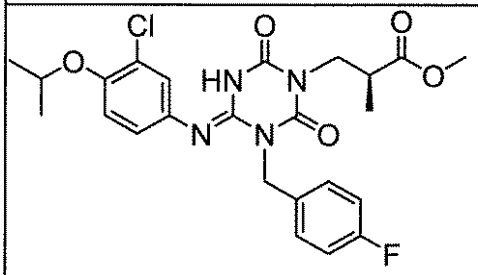
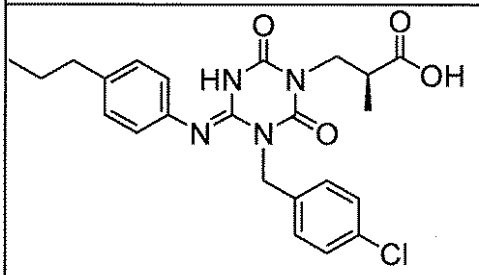
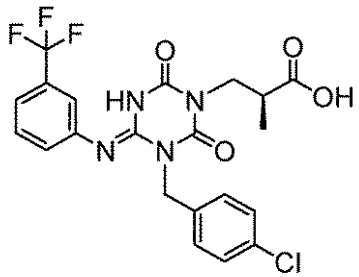
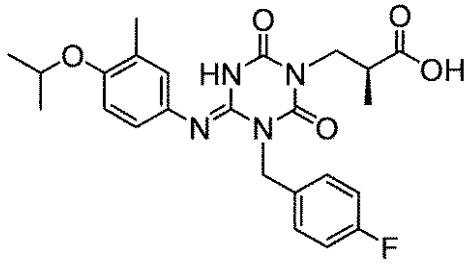
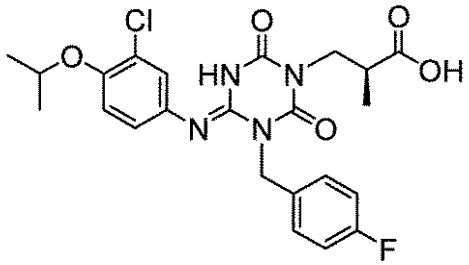
【表１２７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0616	1.91	495	2
	I-0617	2.14	489	2
	I-0618	2.26	471	3
	I-0619	2.43	487	3
	I-0620	2.71	485	3

【表１２８】

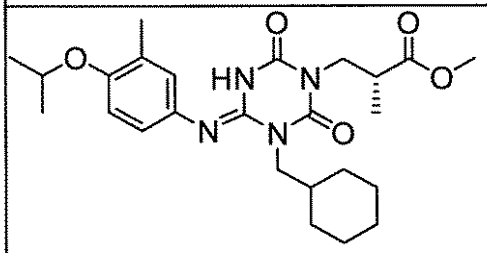
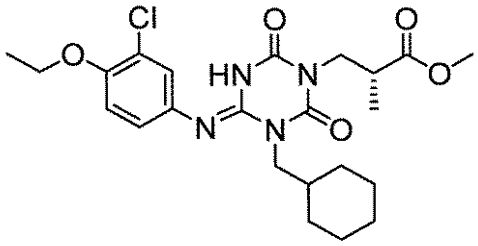
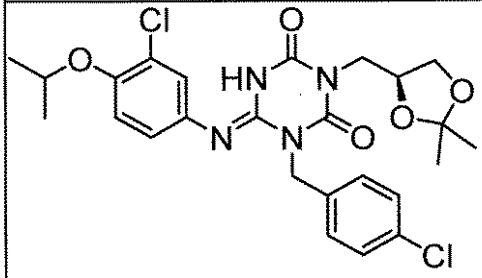
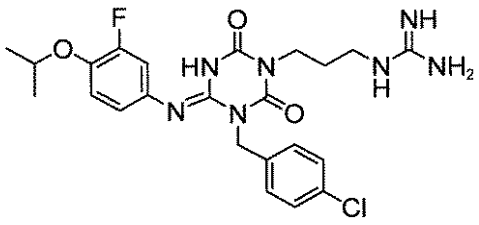
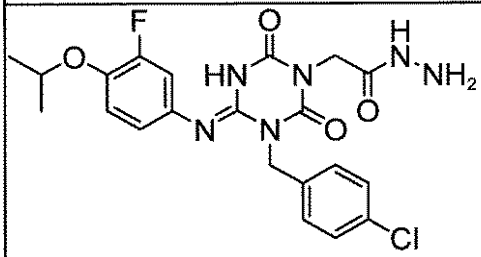
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0621	2.57	471	3
	I-0622	2.56	497	3
	I-0623	2.16	473	3
	I-0624	2.54	471	3
	I-0625	2.40	485	3

【表１２９】

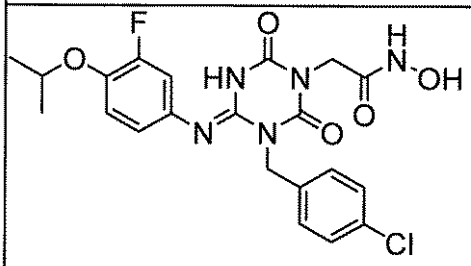
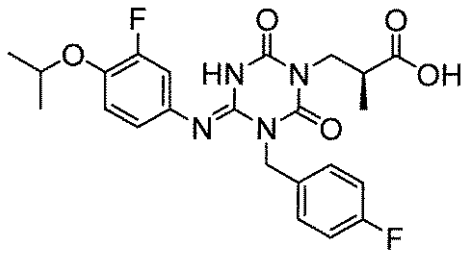
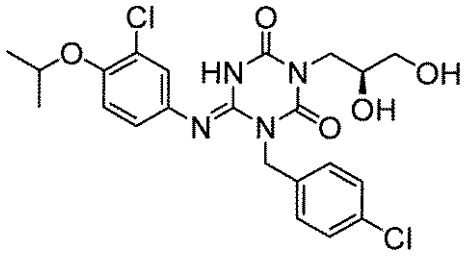
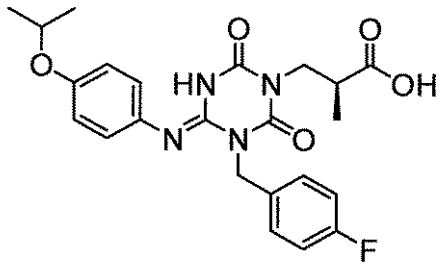
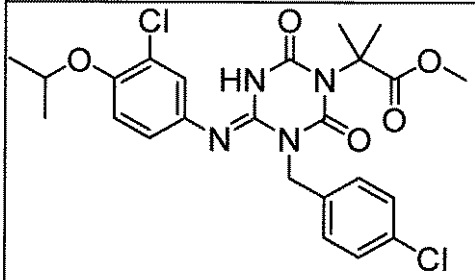
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0626	2.46	505	3
	I-0627	2.31	457	3
	I-0628	2.29	483	3
	I-0629	2.14	471	3
	I-0630	2.21	491	3

【０３１８】

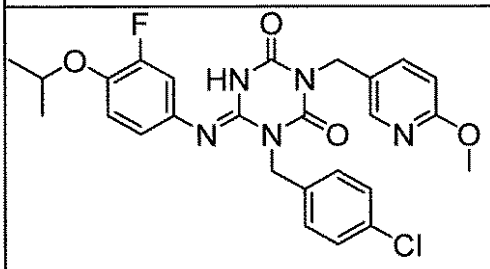
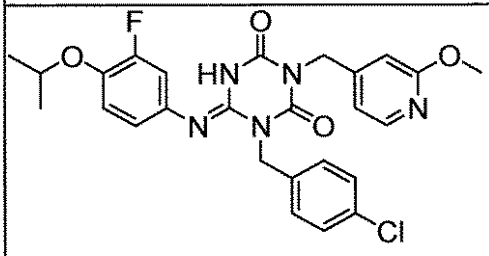
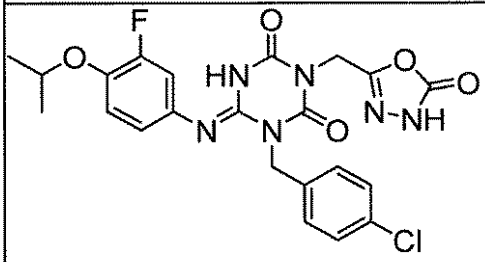
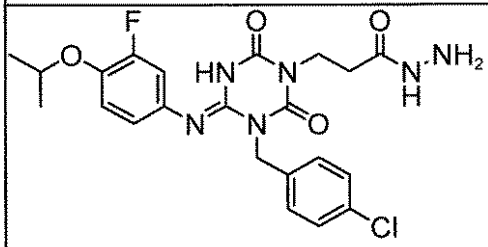
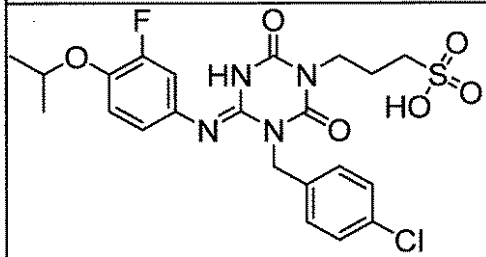
【表１３０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0631	2.36	473	2
	I-0632	2.29	479	2
	I-0633	2.43	535	2
	I-0634	1.60	504	2
	I-0635	1.70	477	2

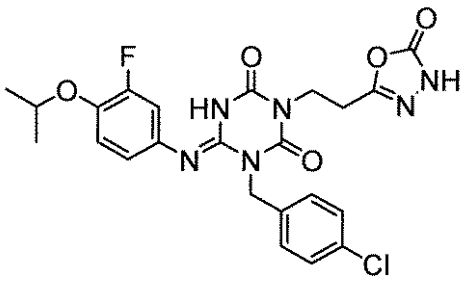
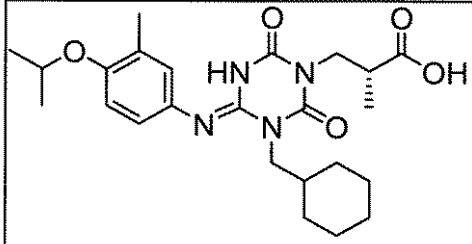
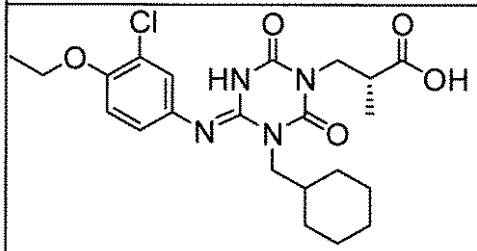
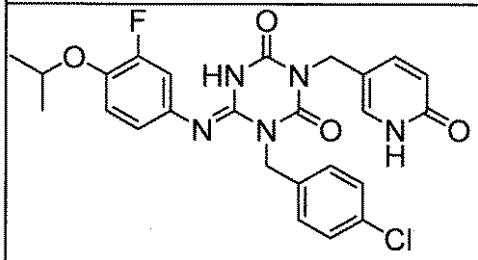
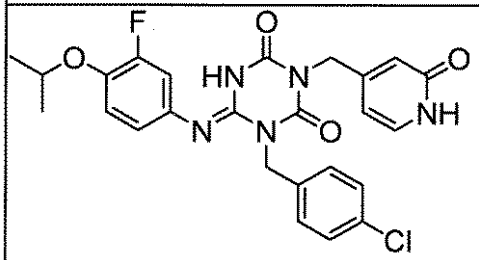
【表１３１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0636	1.75	478	2
	I-0637	1.90	475	2
	I-0638	1.91	495	2
	I-0639	2.00	457	3
	I-0640	2.43	521	2

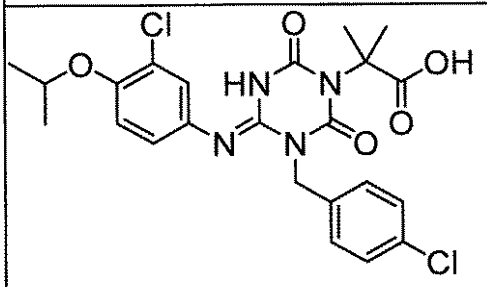
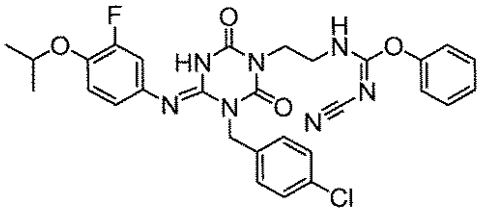
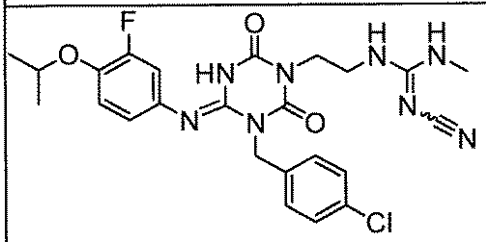
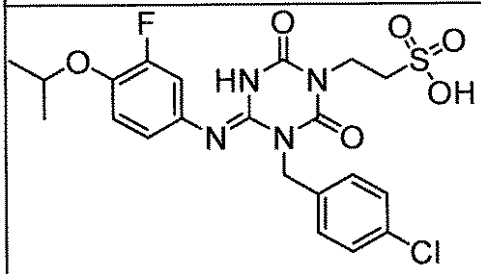
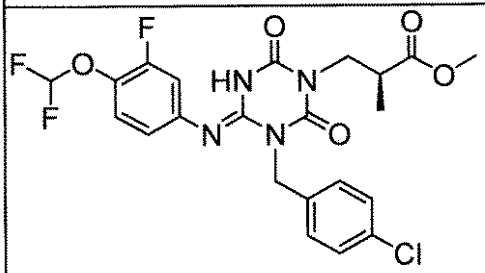
【表１３２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0641	2.34	526	2
	I-0642	2.29	526	2
	I-0643	1.94	503	2
	I-0644	1.69	491	2
	I-0645	1.72	527	2

【表１３３】

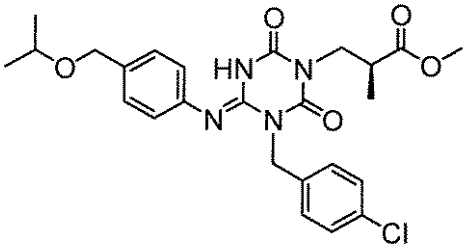
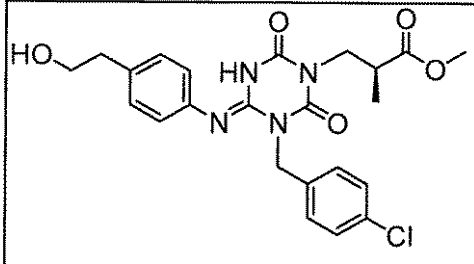
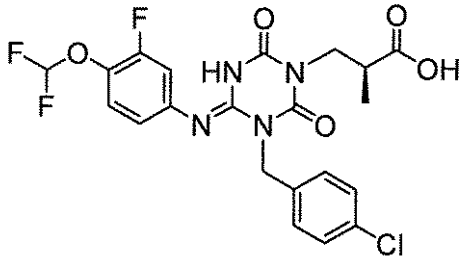
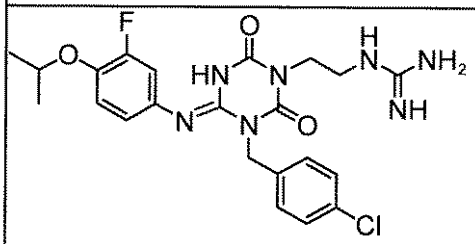
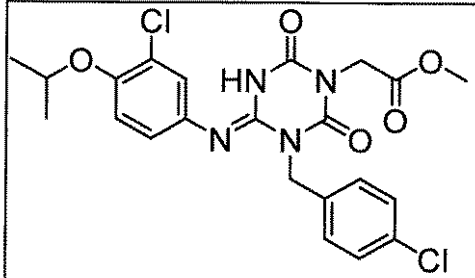
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0646	1.97	517	2
	I-0647	2.09	459	2
	I-0648	2.01	465	2
	I-0649	1.85	512	2
	I-0650	1.83	512	2

【表１３４】

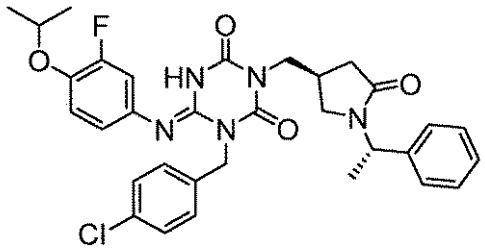
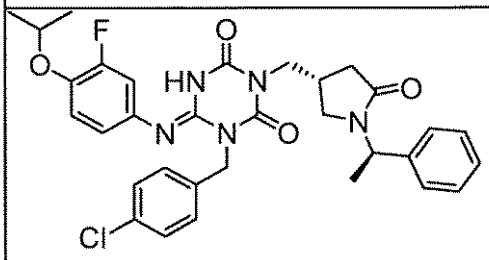
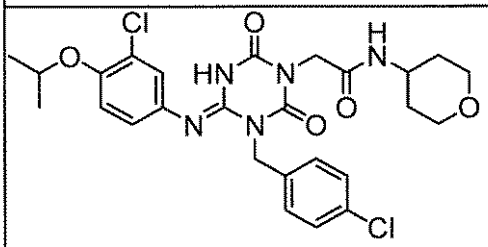
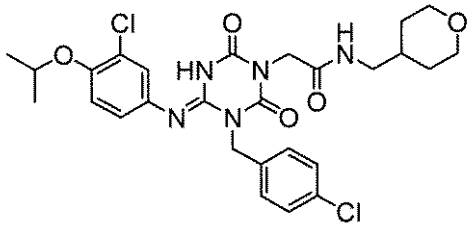
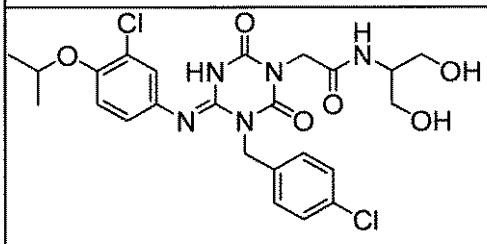
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0651	2.14	507	2
	I-0652	2.24	592	2
	I-0653	1.90	529	2
	I-0654	1.64	513	2
	I-0655	2.47	513	3

【０３１９】

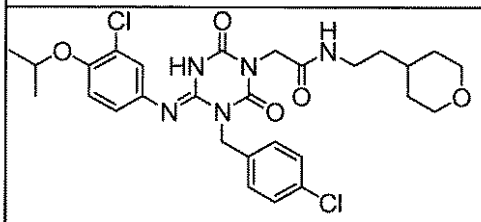
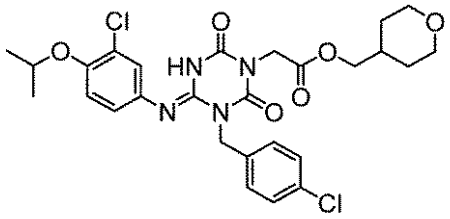
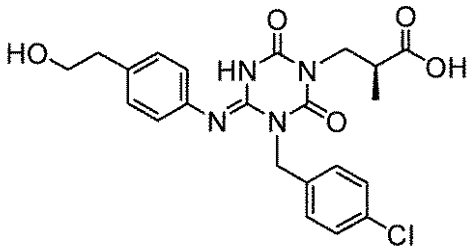
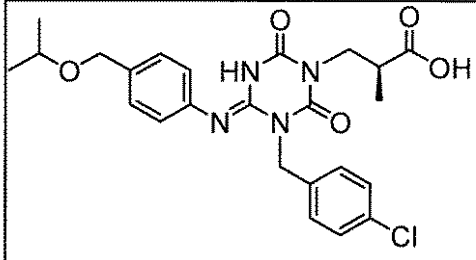
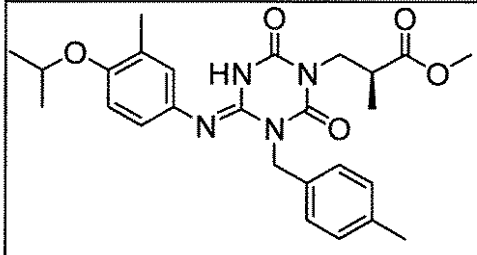
【表１３５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0656	2.44	501	3
	I-0657	1.93	473	3
	I-0658	2.21	499	3
	I-0659	1.49	490	2
	I-0660	2.28	493	2

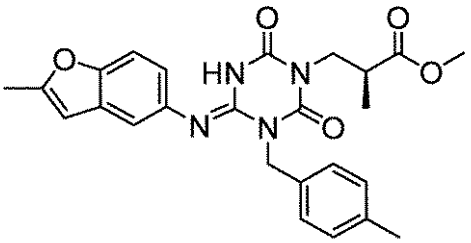
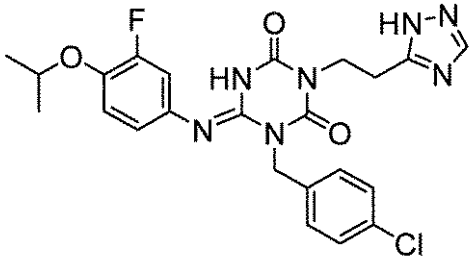
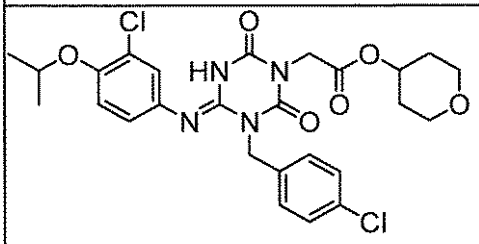
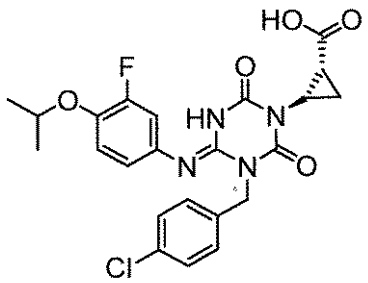
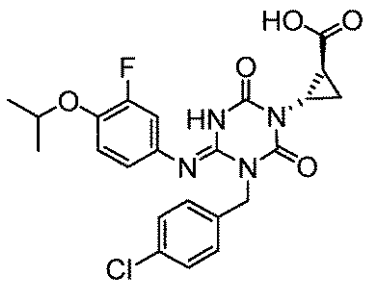
【表１３６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0661	2.35	606	2
	I-0662	2.35	606	2
	I-0663	2.04	562	2
	I-0664	2.06	576	2
	I-0665	1.79	552	2

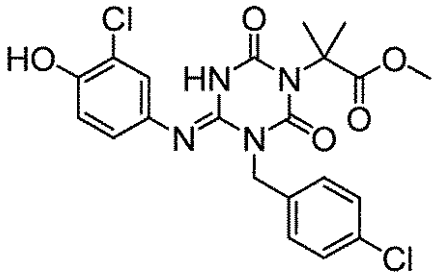
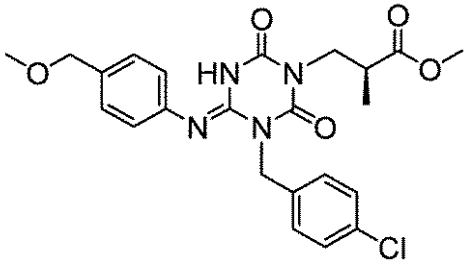
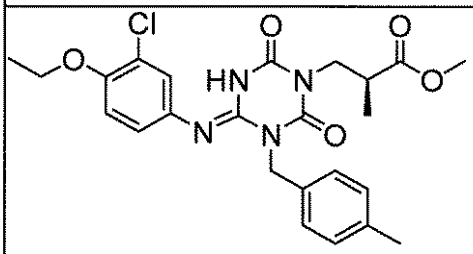
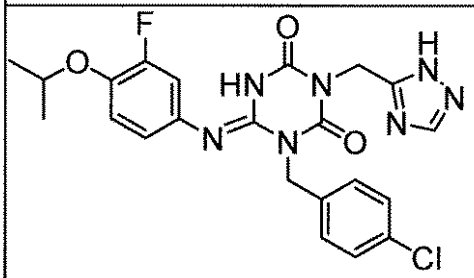
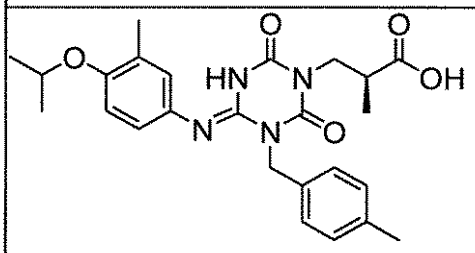
【表１３７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0666	2.13	590	2
	I-0667	2.34	577	2
	I-0668	1.67	459	3
	I-0669	1.98	487	2
	I-0670	2.28	481	2

【表１３８】

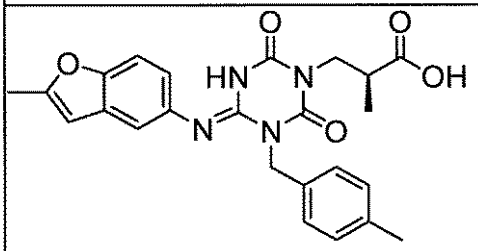
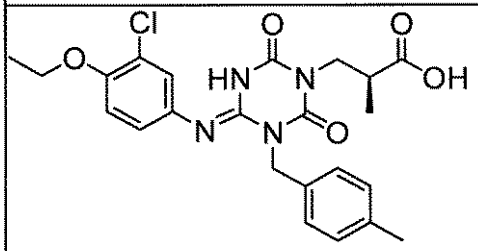
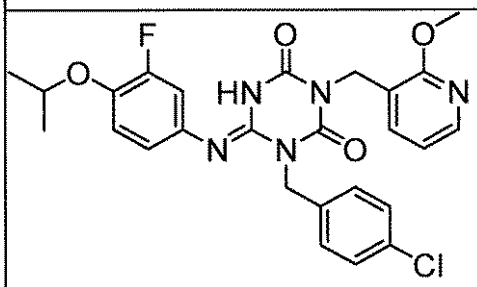
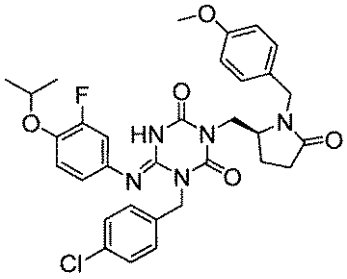
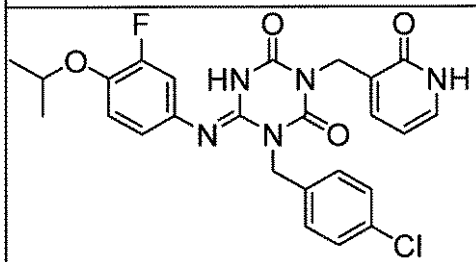
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0671	2.09	463	2
	I-0672	1.81	500	2
	I-0673	2.29	563	2
	I-0674	1.96	489	2
	I-0675	1.96	489	2

【表１３９】

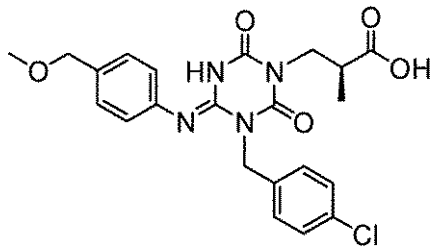
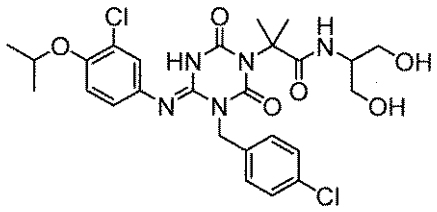
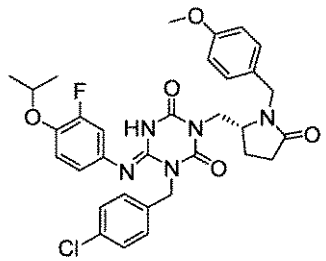
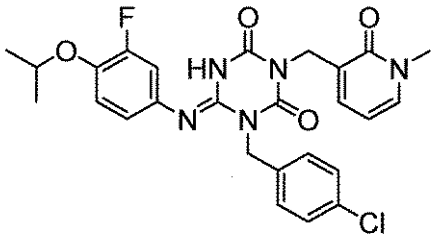
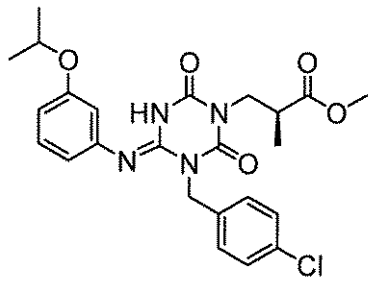
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0676	1.94	479	2
	I-0677	2.19	472	3
	I-0678	2.23	487	2
	I-0679	1.81	486	2
	I-0680	2.04	467	2

【０３２０】

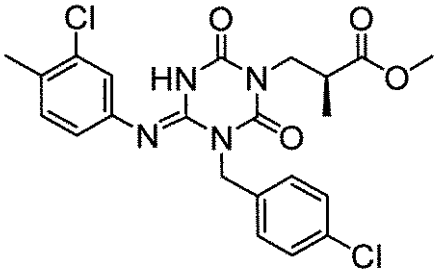
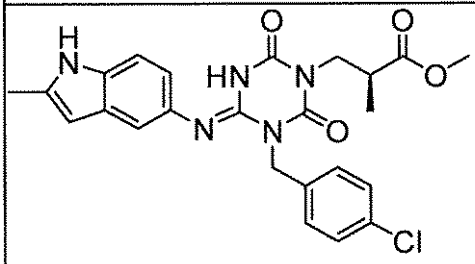
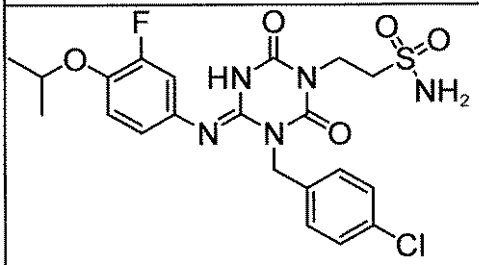
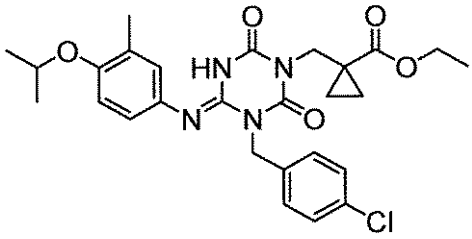
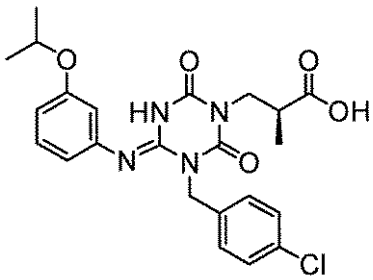
【表１４０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0681	1.87	449	2
	I-0682	1.99	473	2
	I-0683	2.35	526	2
	I-0684	2.51	622	3
	I-0685	1.90	512	2

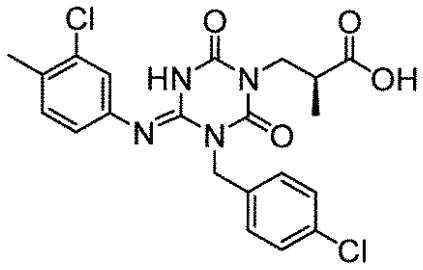
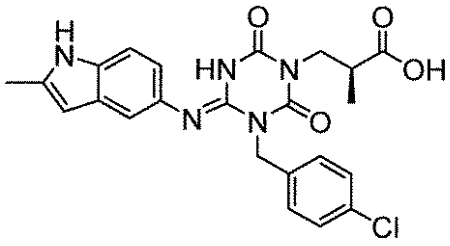
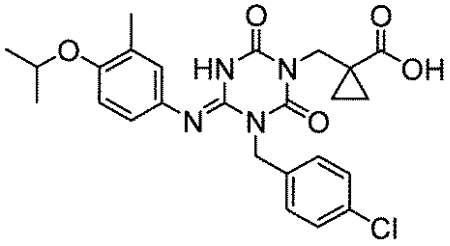
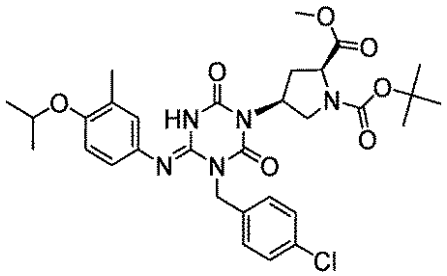
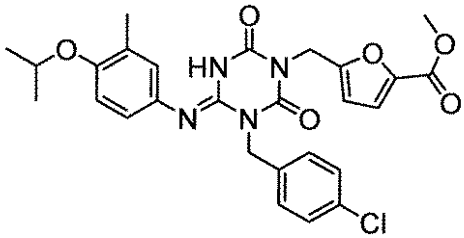
【表１４１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0686	1.91	459	3
	I-0687	1.86	580	2
	I-0688	2.51	622	3
	I-0689	1.97	526	2
	I-0690	2.31	487	2

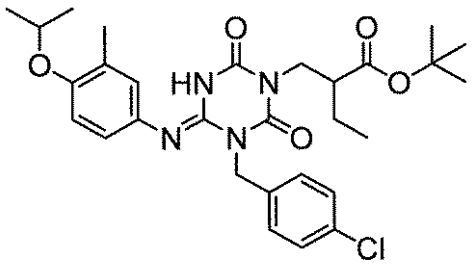
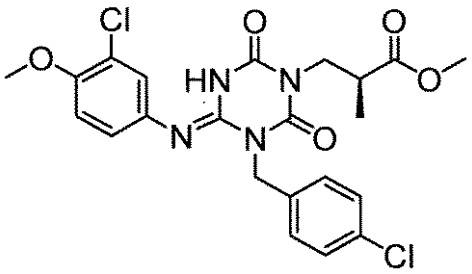
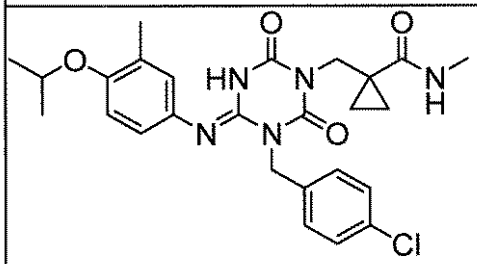
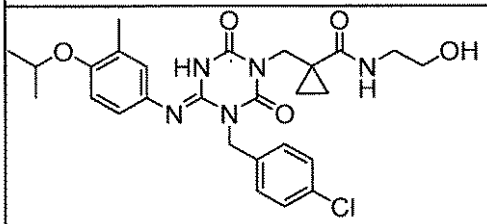
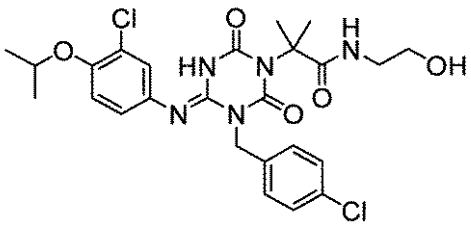
【表１４２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0691	2.39	477	2
	I-0692	1.96	482	2
	I-0693	1.92	512	2
	I-0694	2.48	527	2
	I-0695	2.05	473	2

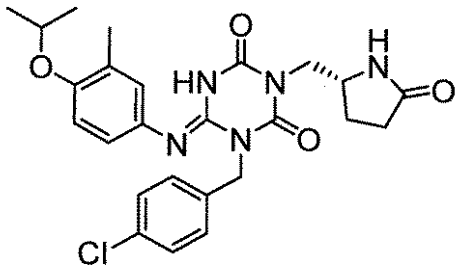
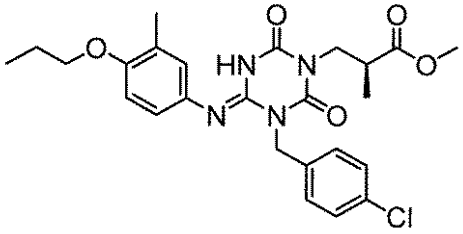
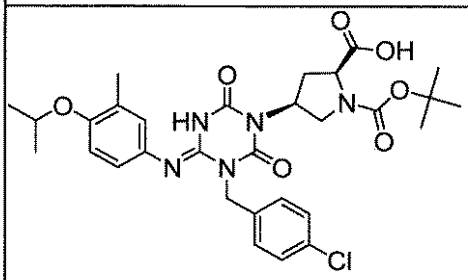
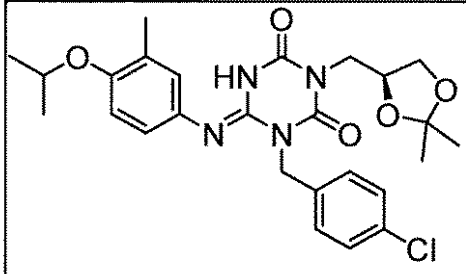
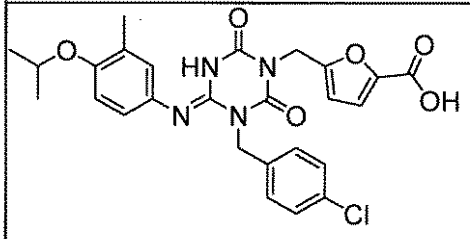
【表１４３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0696	2.12	463	2
	I-0697	1.73	468	2
	I-0698	2.12	499	2
	I-0699	2.51	628	2
	I-0700	2.34	539	2

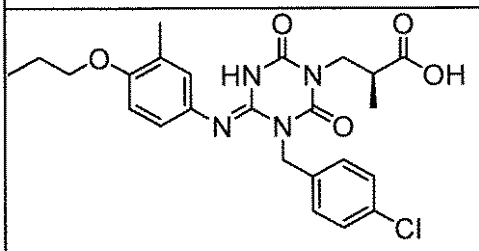
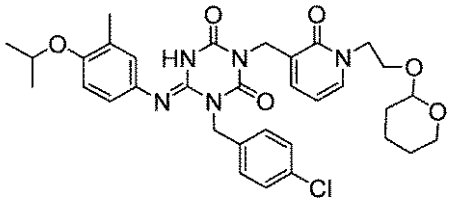
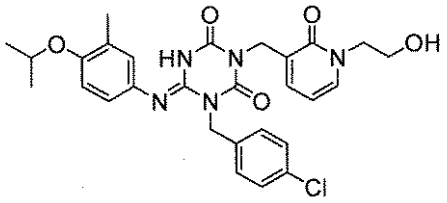
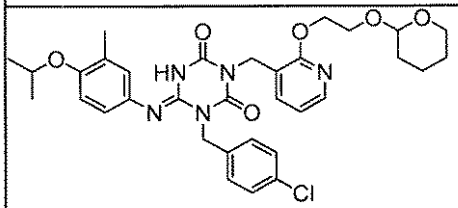
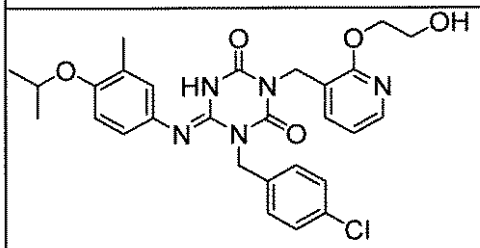
【表１４４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0701	2.94	557	3
	I-0702	2.16	493	2
	I-0703	2.10	512	2
	I-0704	1.94	542	2
	I-0705	1.94	550	2

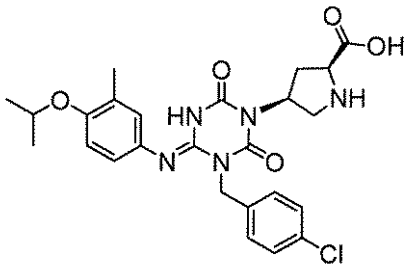
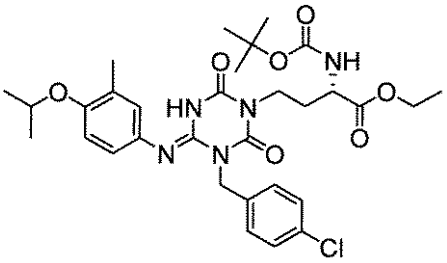
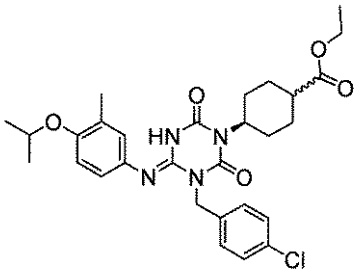
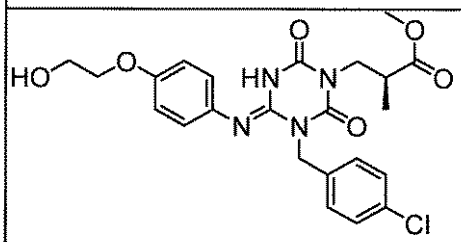
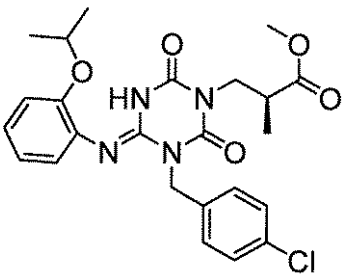
【表１４５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0706	2.16	499	3
	I-0707	2.59	501	3
	I-0708	2.28	614	2
	I-0709	2.37	515	2
	I-0710	2.09	525	2

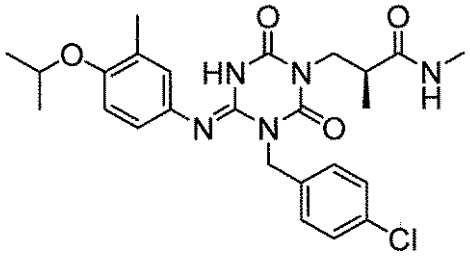
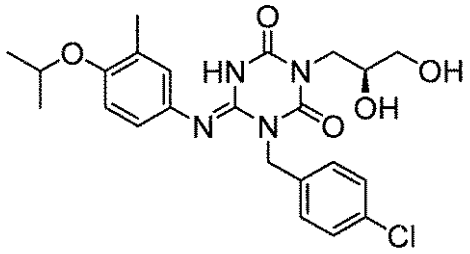
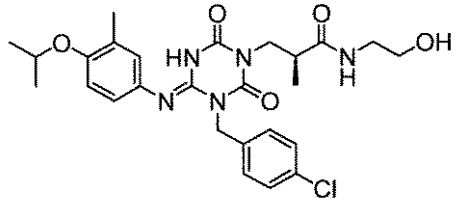
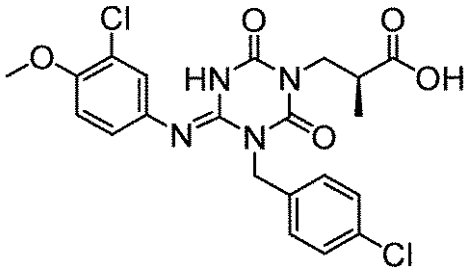
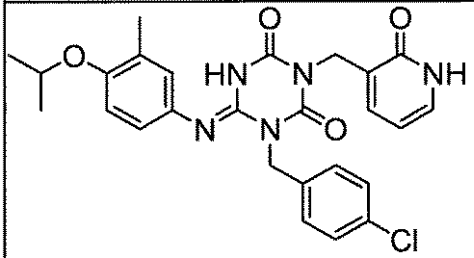
【表１４６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0711	2.34	487	3
	I-0712	2.28	636	2
	I-0713	1.93	552	2
	I-0714	2.56	636	2
	I-0715	2.16	552	2

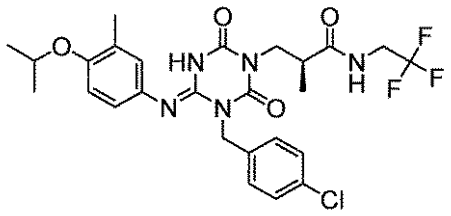
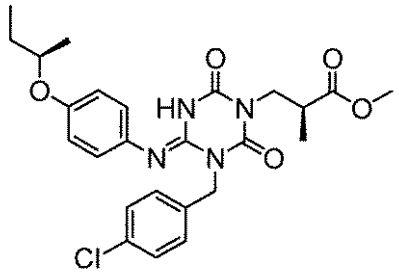
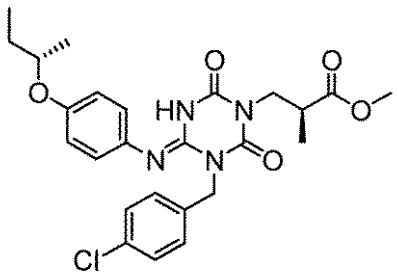
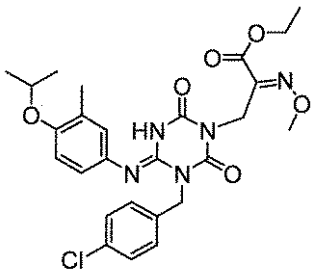
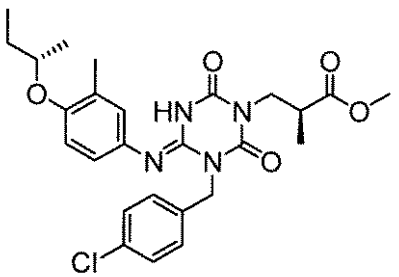
【表１４７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0716	1.58	514	2
	I-0717	2.56	630	2
	I-0718	2.64	555	2
	I-0719	1.68	489	2
	I-0720	2.24	487	2

【表１４８】

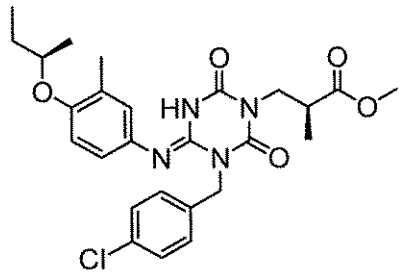
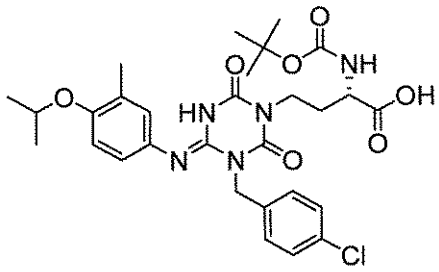
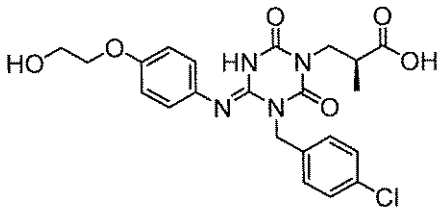
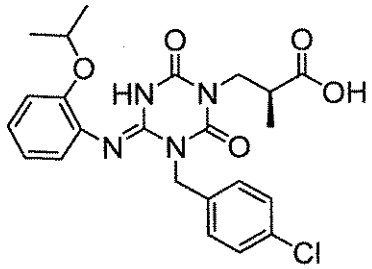
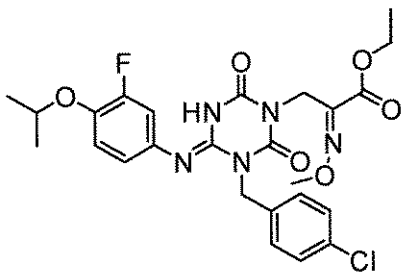
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0721	1.98	500	2
	I-0722	1.86	475	2
	I-0723	1.86	530	2
	I-0724	1.91	479	2
	I-0725	1.98	508	2

【表１４９】

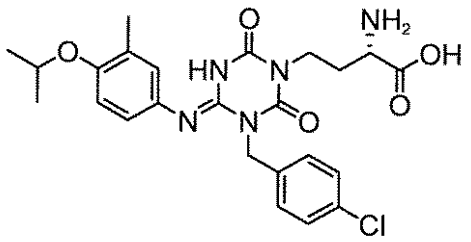
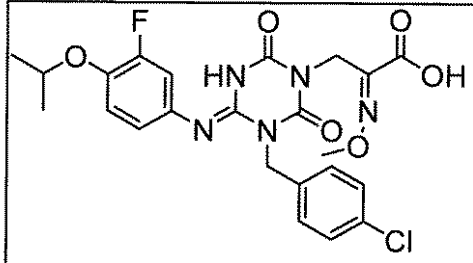
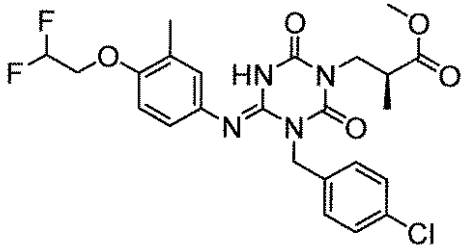
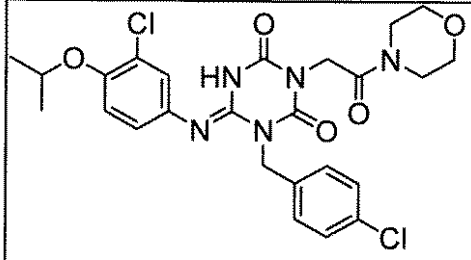
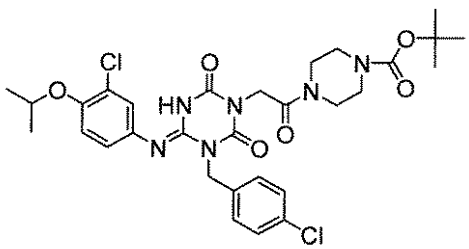
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0726	2.24	568	2
	I-0727	2.53	501	3
	I-0728	2.53	501	3
	I-0729	2.57	545	3
	I-0730	2.69	516	3

【０３２１】

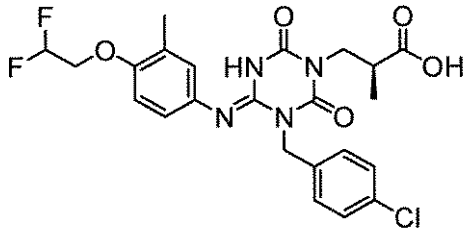
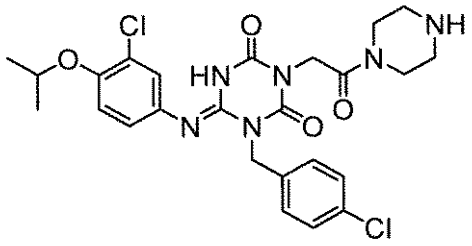
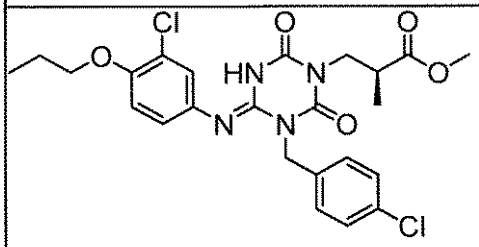
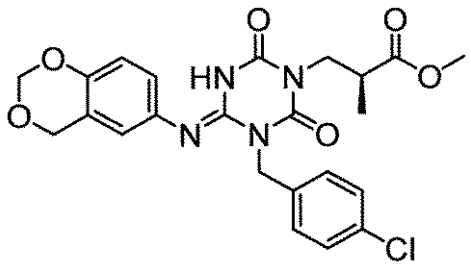
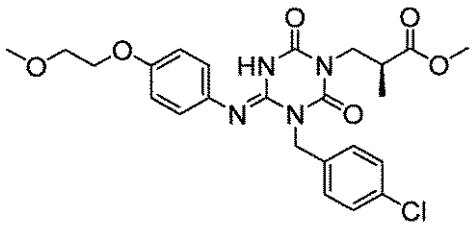
【表１５０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0731	2.68	516	3
	I-0732	2.26	602	2
	I-0733	1.45	475	2
	I-0734	1.95	473	2
	I-0735	2.30	548	2

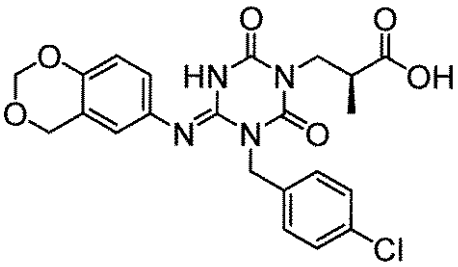
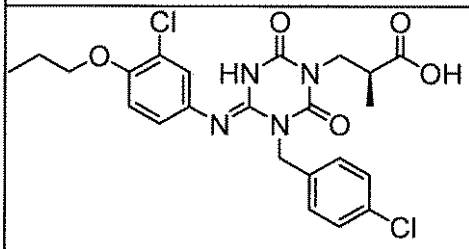
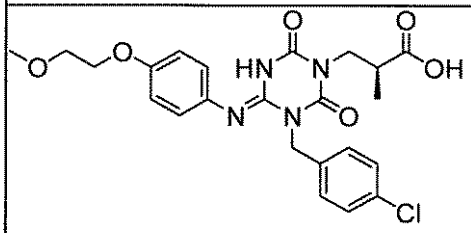
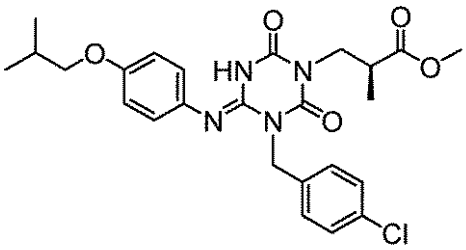
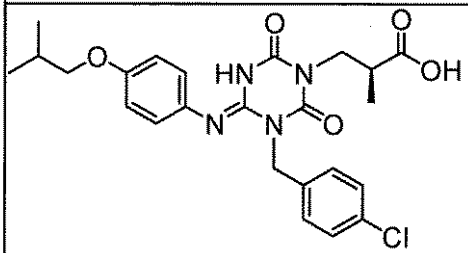
【表１５１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0736	1.56	502	2
	I-0737	1.97	520	2
	I-0738	2.19	523	2
	I-0739	2.07	548	2
	I-0740	2.39	647	2

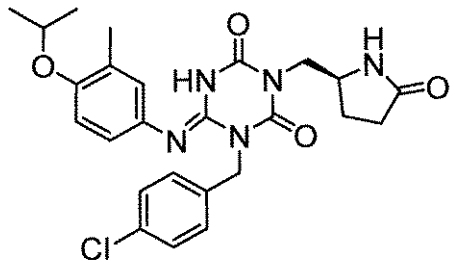
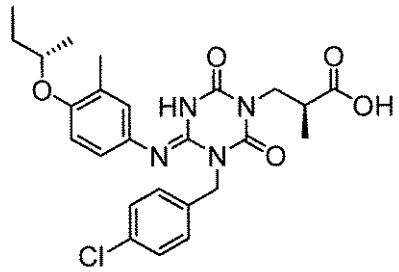
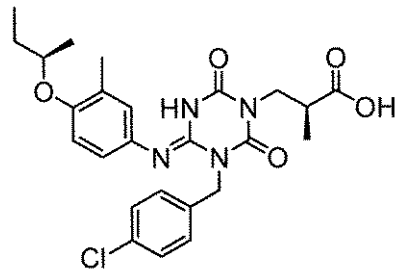
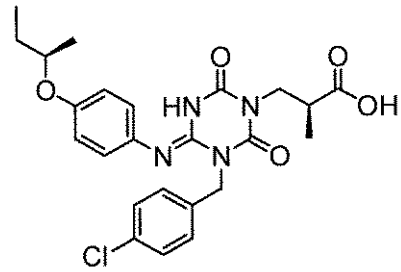
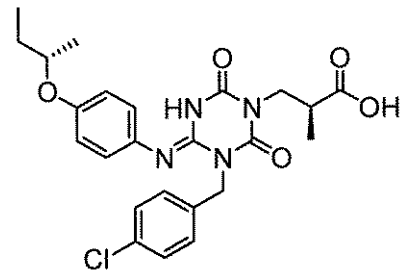
【表１５２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0741	1.95	509	2
	I-0742	1.56	547	2
	I-0743	2.66	521	3
	I-0744	2.13	487	3
	I-0745	2.13	503	3

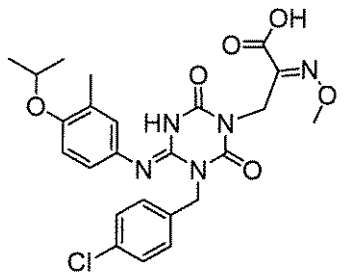
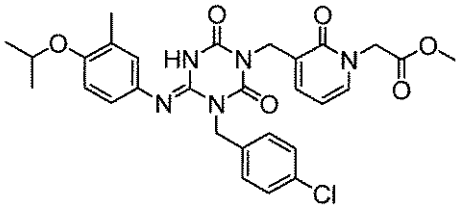
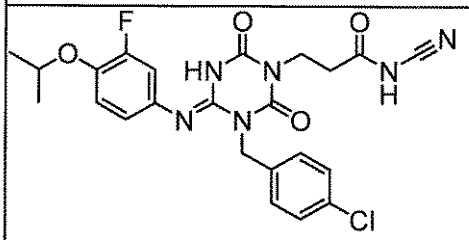
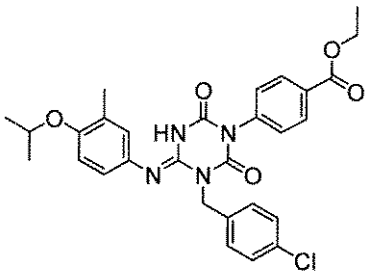
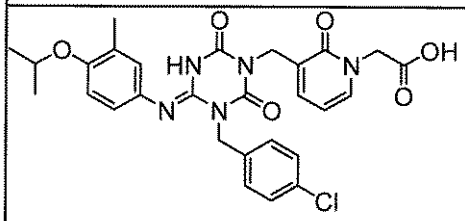
【表１５３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0746	1.86	473	3
	I-0747	2.40	507	3
	I-0748	1.86	489	3
	I-0749	2.57	501	3
	I-0750	2.32	487	3

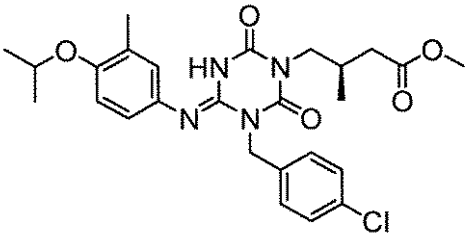
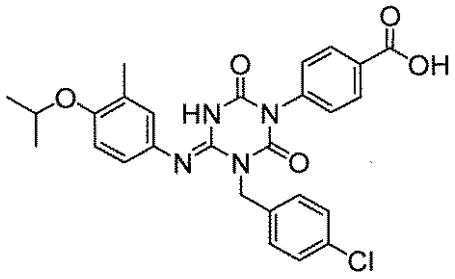
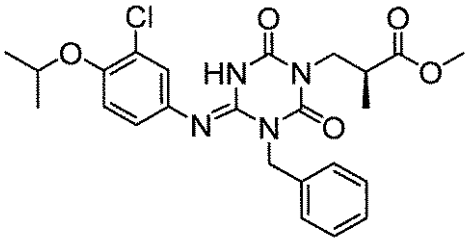
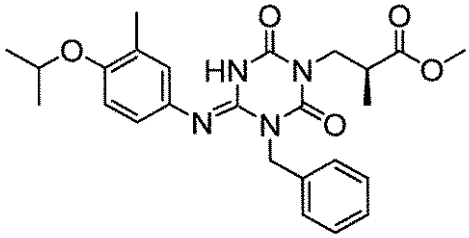
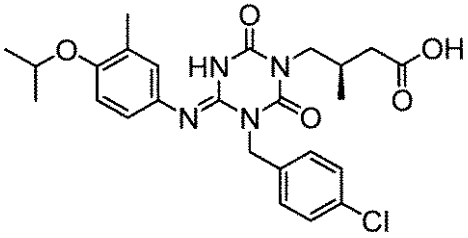
【表１５４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0751	2.17	499	3
	I-0752	2.43	502	3
	I-0753	2.43	502	3
	I-0754	2.07	487	2
	I-0755	2.07	487	2

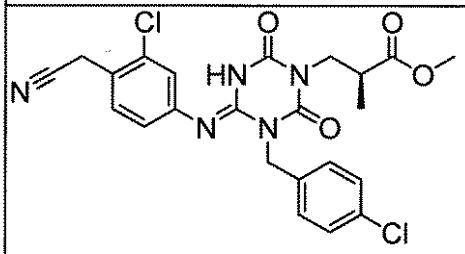
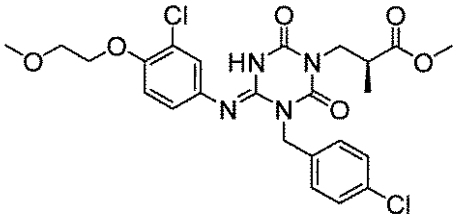
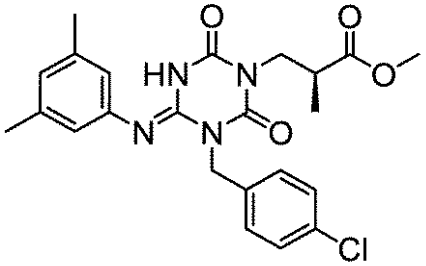
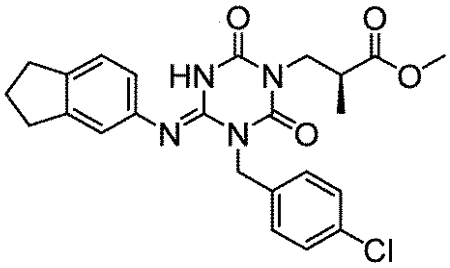
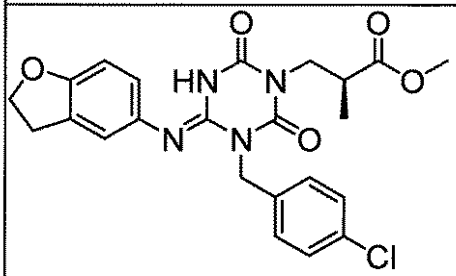
【表１５５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0756	2.03	516	2
	I-0757	2.09	580	2
	I-0758	2.00	501	2
	I-0759	2.45	549	2
	I-0760	1.96	566	2

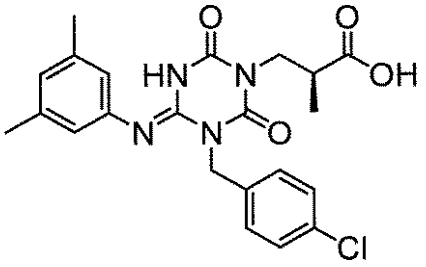
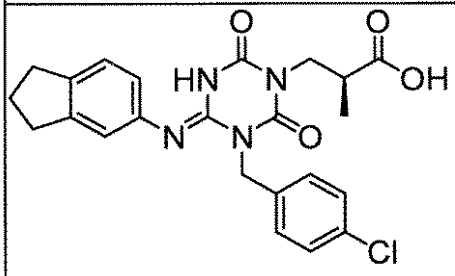
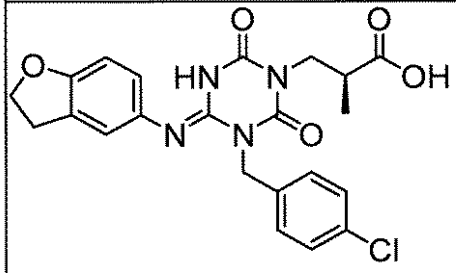
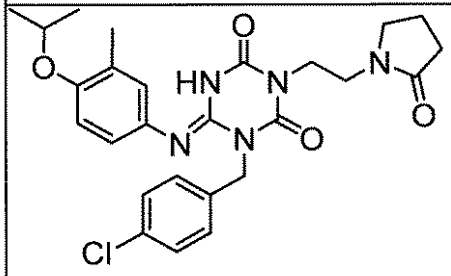
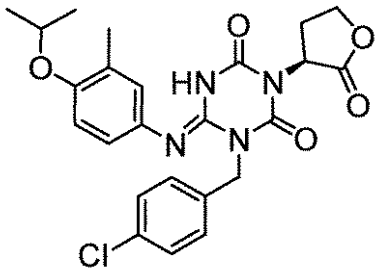
【表１５６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0761	2.40	515	2
	I-0762	2.12	521	2
	I-0763	2.23	487	2
	I-0764	2.13	467	2
	I-0765	2.13	501	2

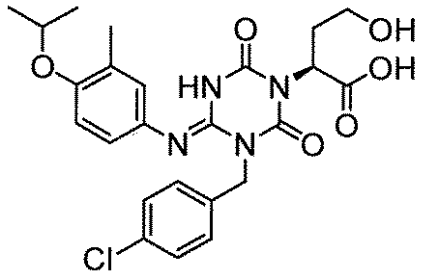
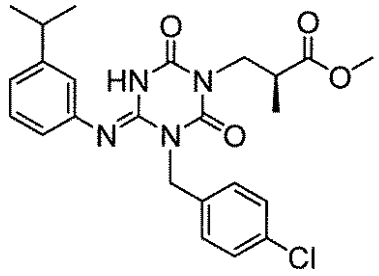
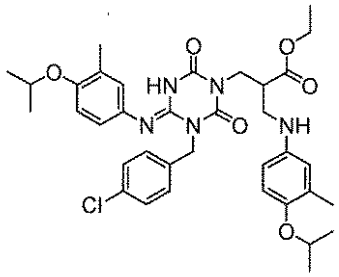
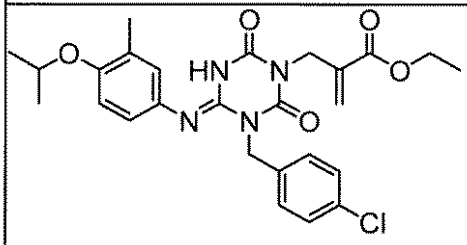
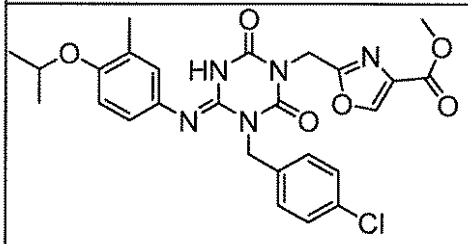
【表１５７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0766	2.39	502	3
	I-0767	2.38	537	3
	I-0768	2.49	457	3
	I-0769	2.48	469	3
	I-0770	2.13	471	3

【表１５８】

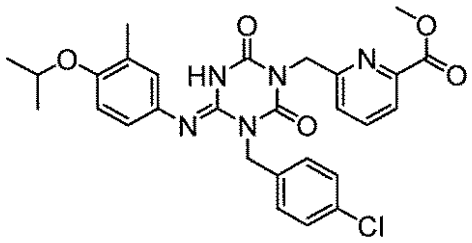
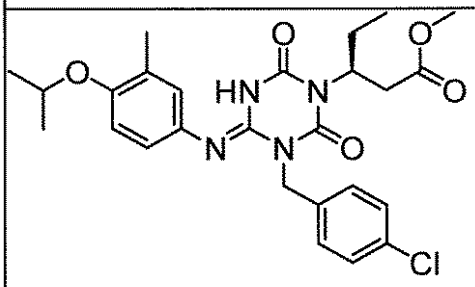
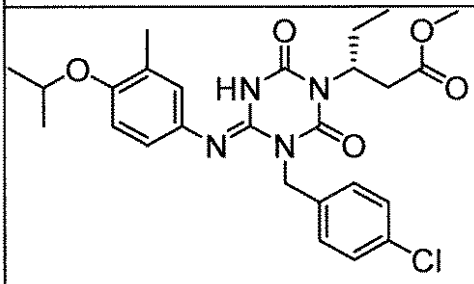
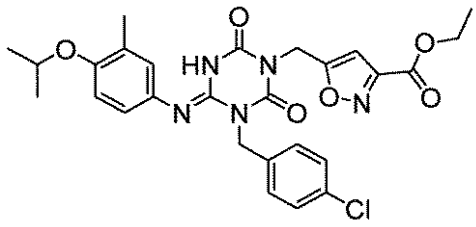
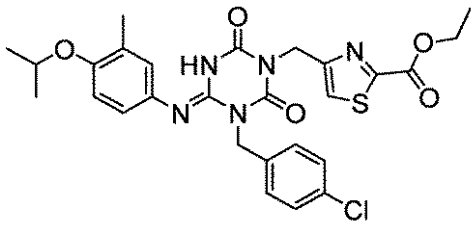
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0771	2.20	443	3
	I-0772	2.20	455	3
	I-0773	1.86	457	3
	I-0774	2.02	513	2
	I-0775	2.14	485	2

【表１５９】

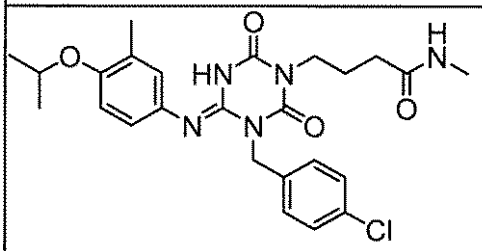
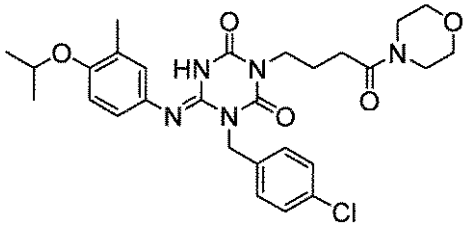
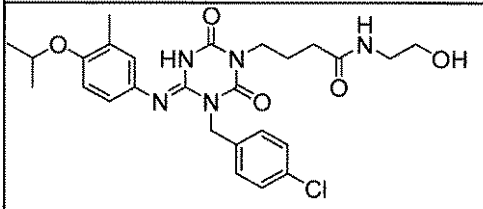
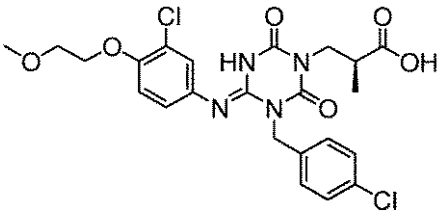
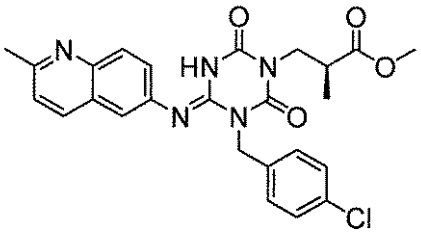
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0776	1.84	503	2
	I-0777	2.56	471	3
	I-0778	2.75	678	2
	I-0779	2.42	513	2
	I-0780	2.18	540	2

【０３２２】

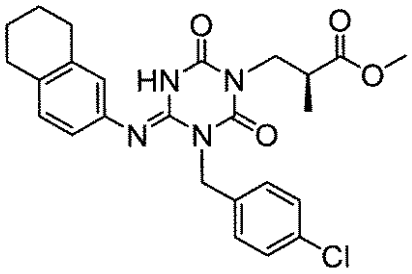
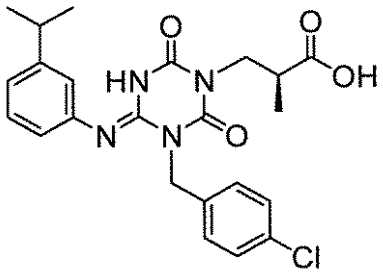
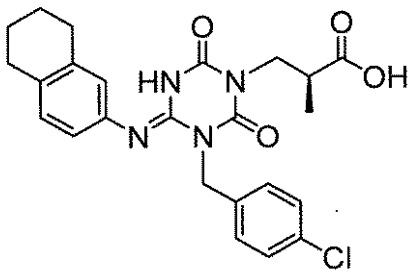
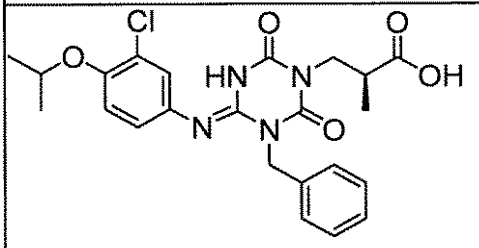
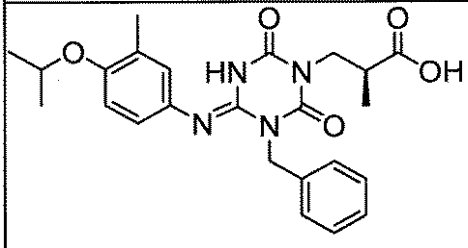
【表１６０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0781	2.24	550	2
	I-0782	2.45	515	2
	I-0783	2.45	515	2
	I-0784	2.38	554	2
	I-0785	2.37	570	2

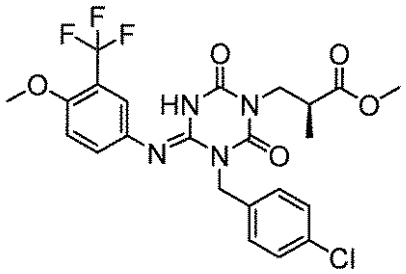
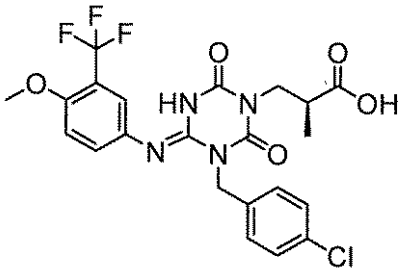
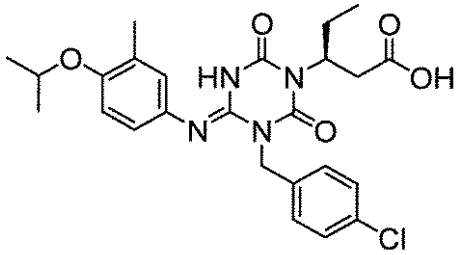
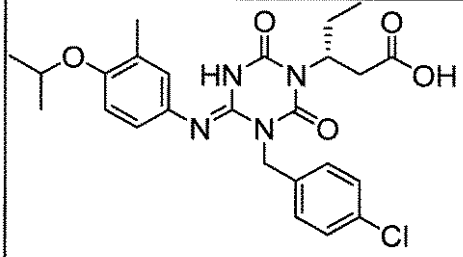
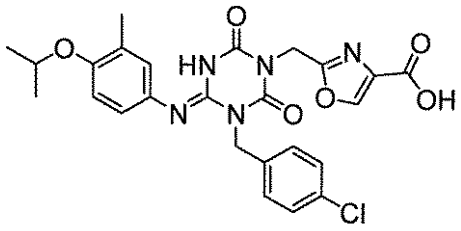
【表１６１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0786	1.99	500	2
	I-0787	2.05	556	2
	I-0788	1.86	530	2
	I-0789	2.11	523	3
	I-0790	1.53	494	3

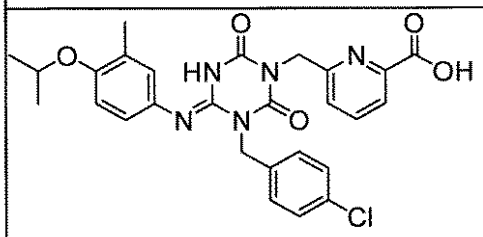
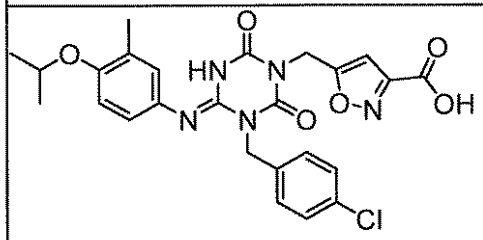
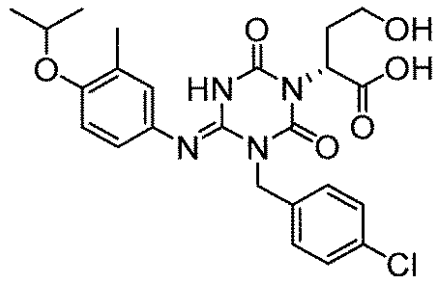
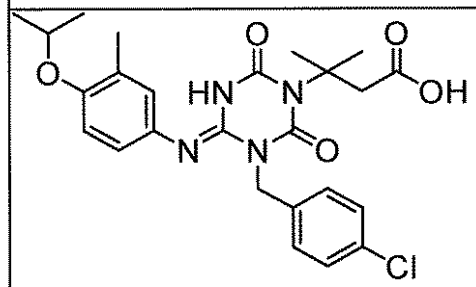
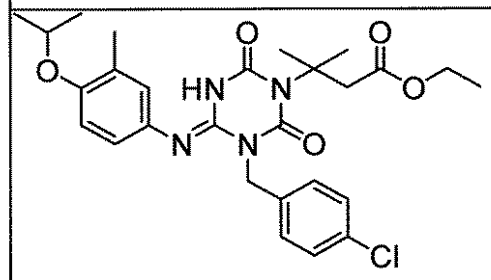
【表１６２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0791	2.57	483	3
	I-0792	2.31	457	3
	I-0793	2.30	469	3
	I-0794	1.97	473	2
	I-0795	1.92	453	2

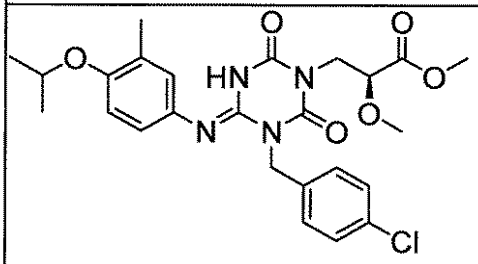
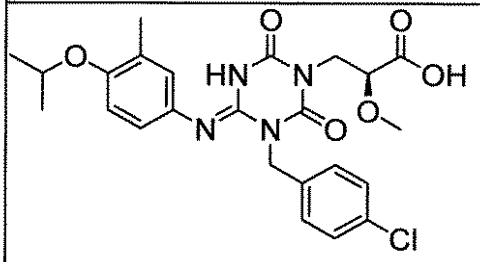
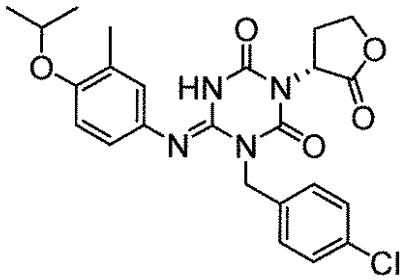
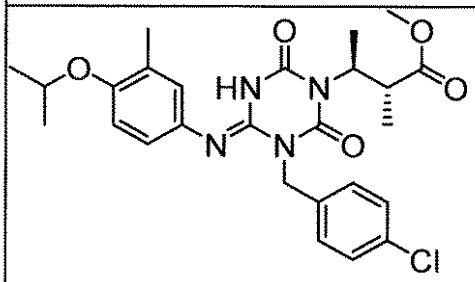
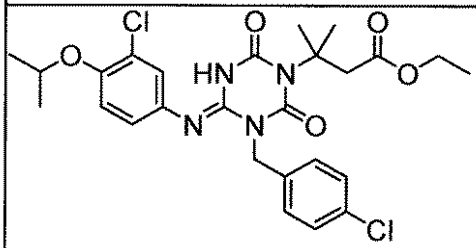
【表１６３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0796	2.28	527	2
	I-0797	2.04	513	2
	I-0798	2.19	501	2
	I-0799	2.19	501	2
	I-0800	1.98	526	2

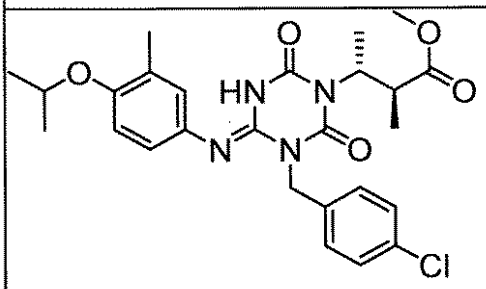
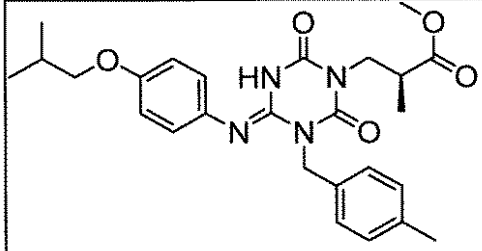
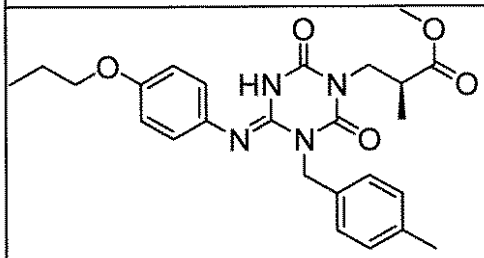
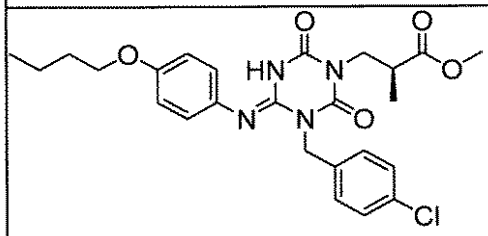
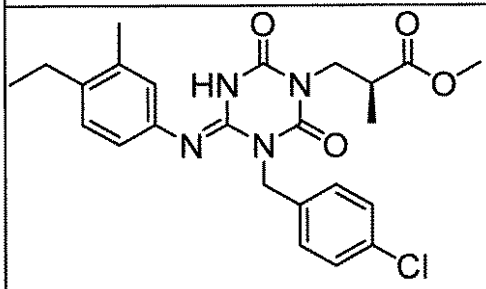
【表１６４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0801	2.04	536	2
	I-0802	2.03	526	2
	I-0803	2.04	503	3
	I-0804	2.17	501	2
	I-0805	2.54	529	2

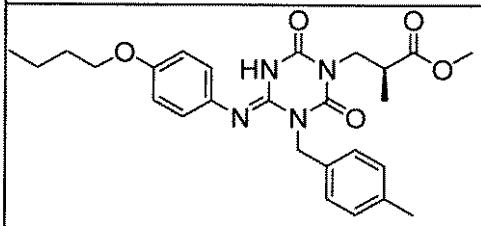
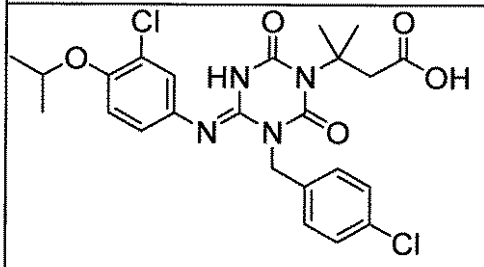
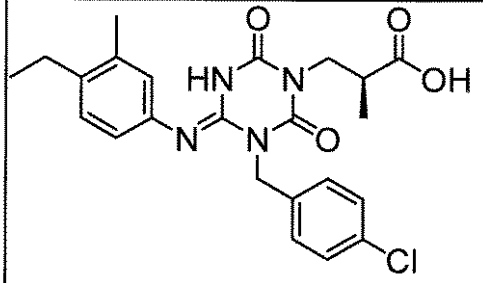
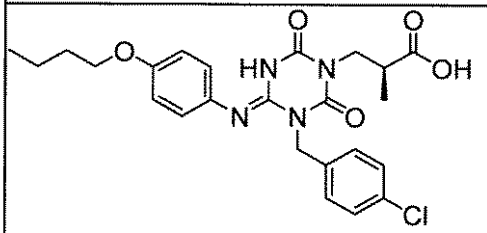
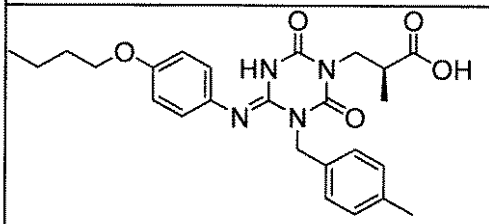
【表１６５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0806	2.22	517	2
	I-0807	2.00	503	2
	I-0808	2.33	485	3
	I-0809	2.47	515	2
	I-0810	2.85	549	3

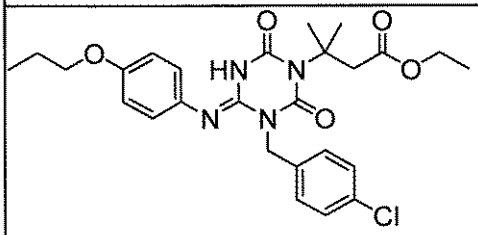
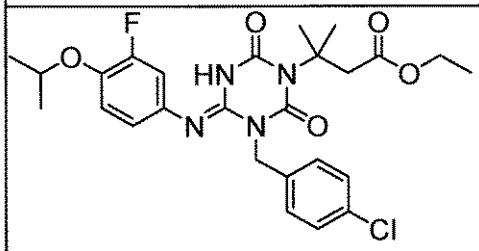
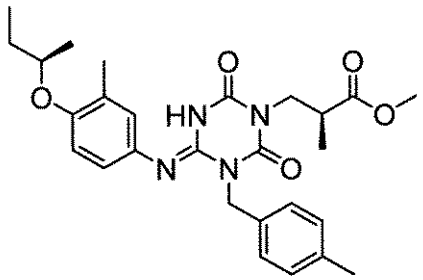
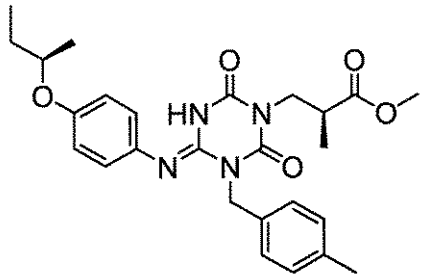
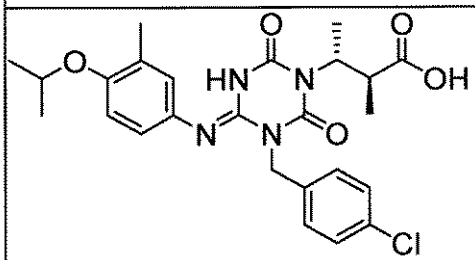
【表１６６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0811	2.69	515	3
	I-0812	2.53	481	3
	I-0813	2.38	467	3
	I-0814	2.58	501	3
	I-0815	2.55	471	3

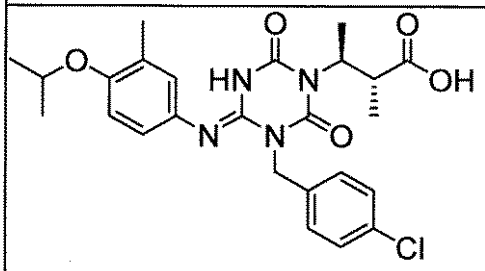
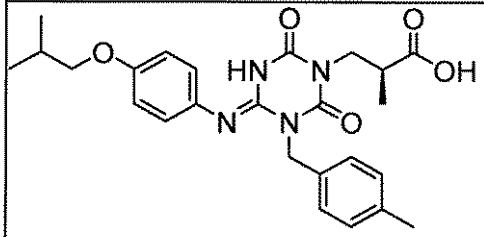
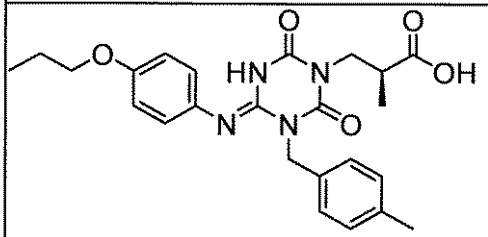
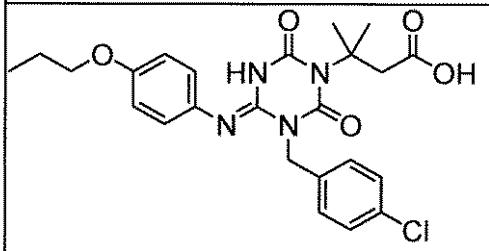
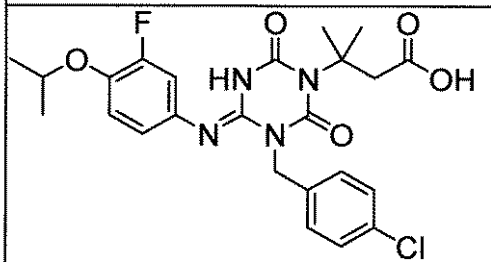
【表１６７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0816	2.52	481	3
	I-0817	2.45	521	3
	I-0818	2.27	457	3
	I-0819	2.32	487	3
	I-0820	2.27	467	3

【表１６８】

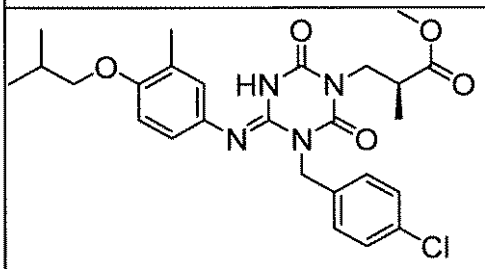
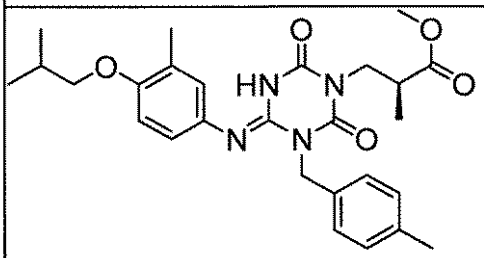
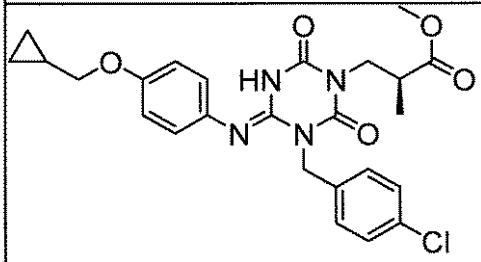
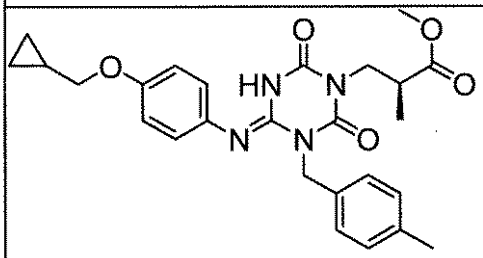
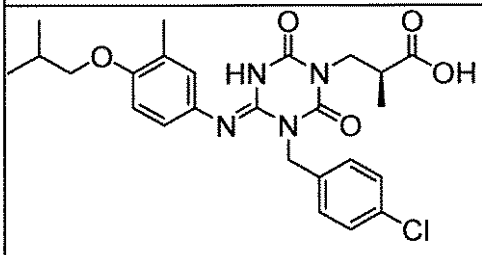
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0821	2.69	515	3
	I-0822	2.75	533	3
	I-0823	2.61	495	3
	I-0824	2.47	481	3
	I-0825	2.20	501	2

【表１６９】

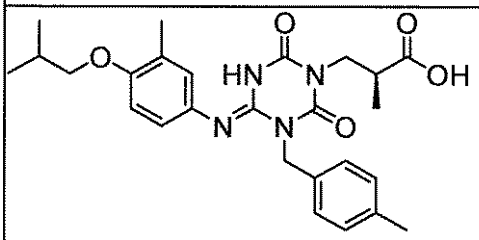
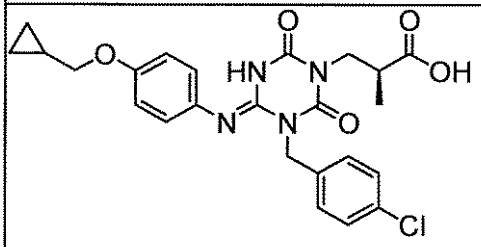
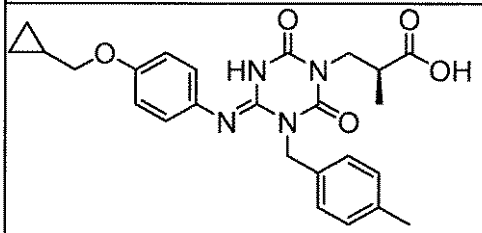
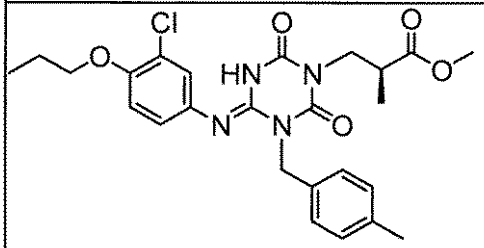
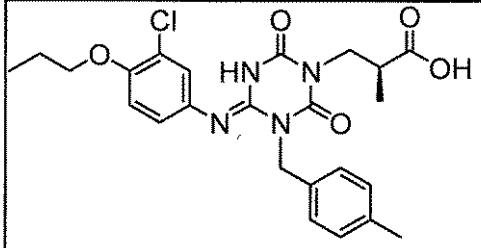
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0826	2.19	501	2
	I-0827	2.07	467	2
	I-0828	1.92	453	2
	I-0829	2.29	487	3
	I-0830	2.35	505	3

【０３２３】

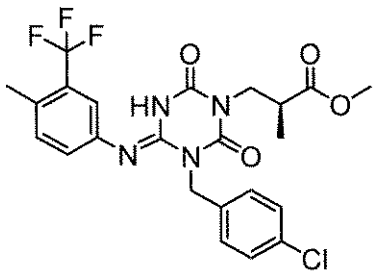
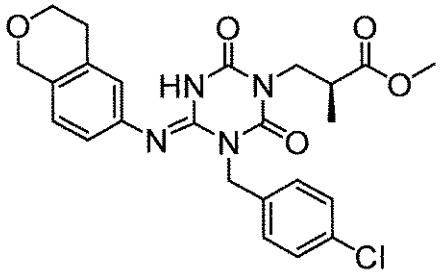
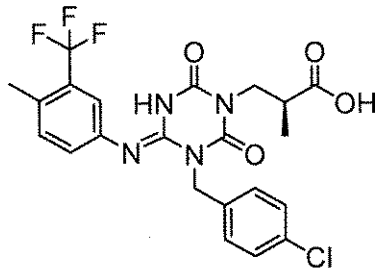
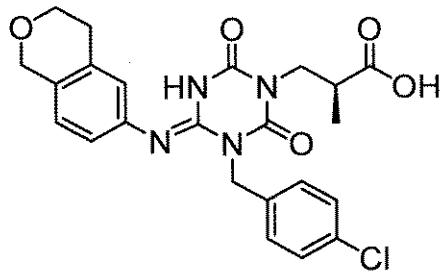
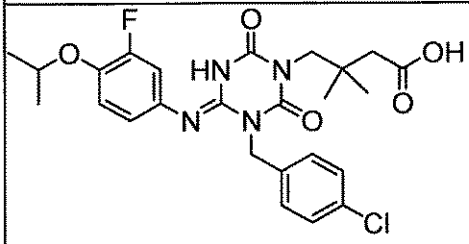
【表１７０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0831	2.51	515	2
	I-0832	2.45	495	2
	I-0833	2.17	499	2
	I-0834	2.12	479	2
	I-0835	2.28	501	2

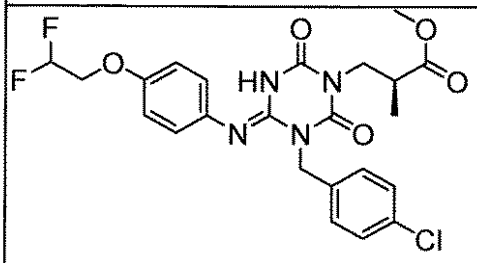
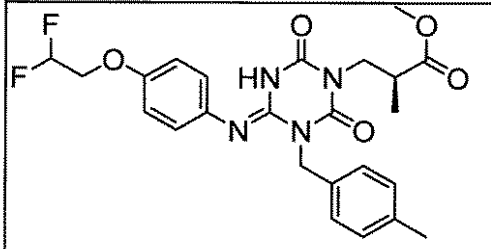
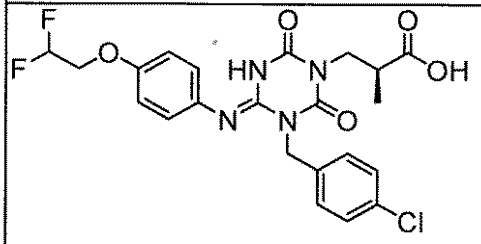
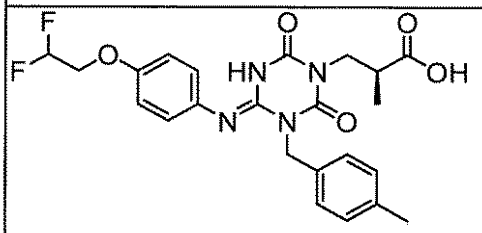
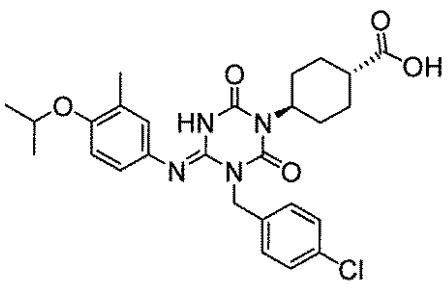
【表１７１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0836	2.22	481	2
	I-0837	1.94	485	2
	I-0838	1.89	465	2
	I-0839	2.56	501	3
	I-0840	2.33	487	3

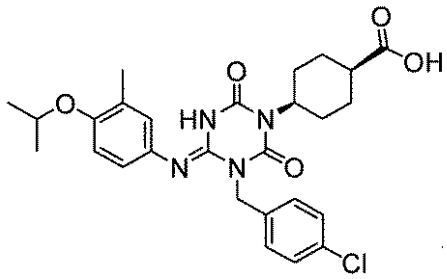
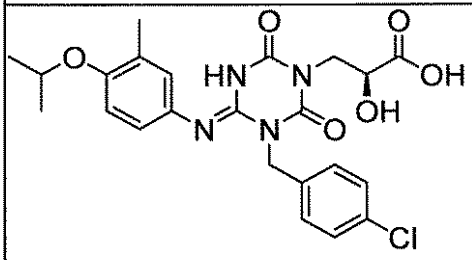
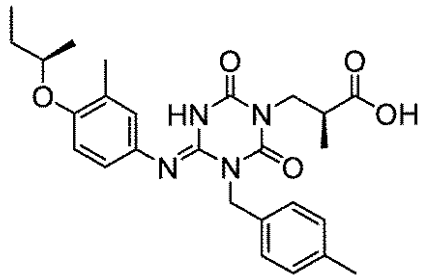
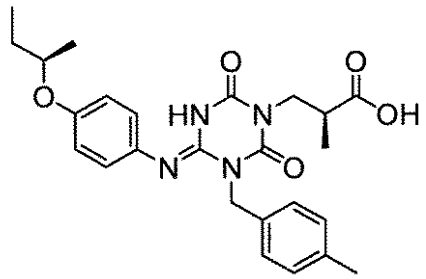
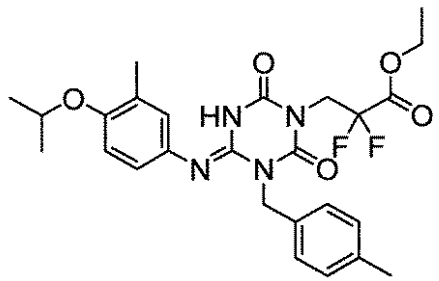
【表１７２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0841	2.44	511	2
	I-0842	1.96	485	3
	I-0843	2.20	497	3
	I-0844	1.70	471	3
	I-0845	2.39	519	3

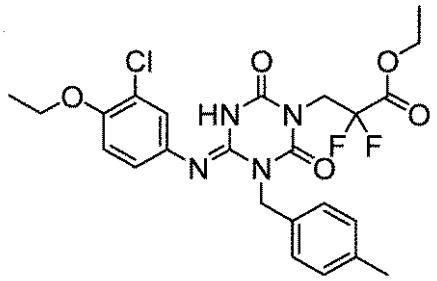
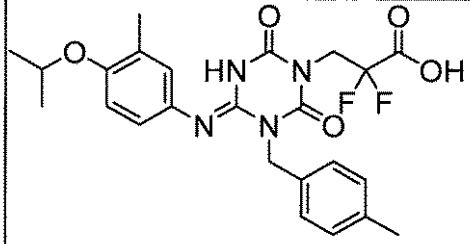
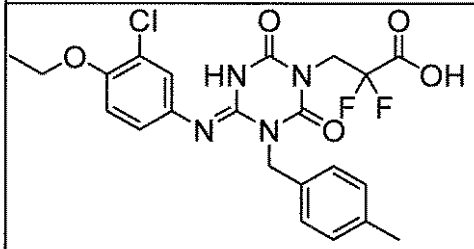
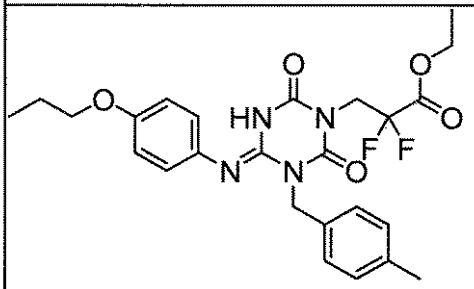
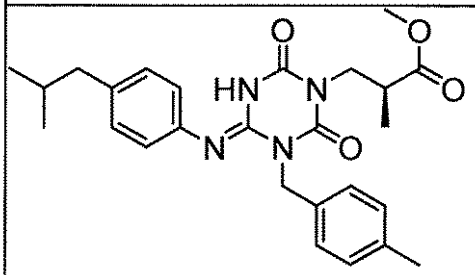
【表１７３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0846	2.28	509	3
	I-0847	2.20	489	3
	I-0848	1.83	495	2
	I-0849	1.77	475	2
	I-0850	2.24	527	2

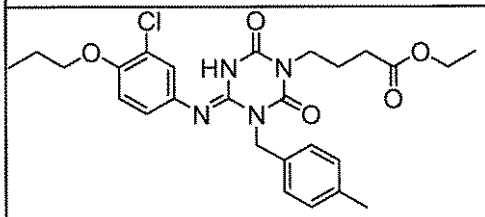
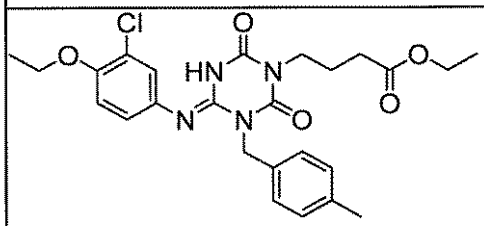
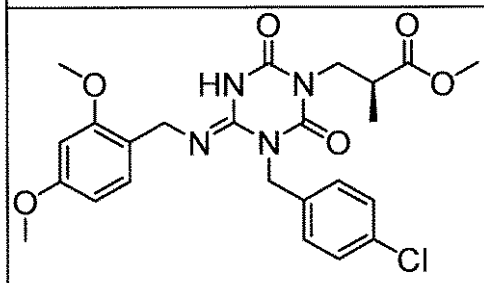
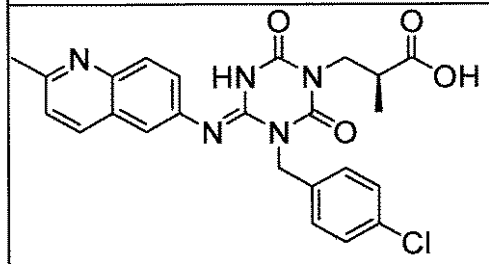
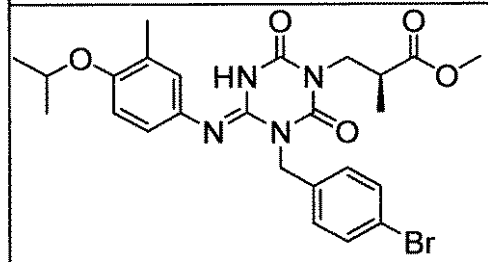
【表１７４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0851	2.25	527	2
	I-0852	1.87	489	2
	I-0853	2.37	481	3
	I-0854	2.21	467	3
	I-0855	2.39	517	2

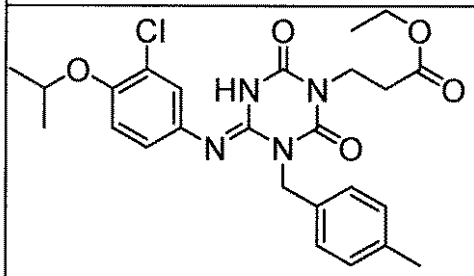
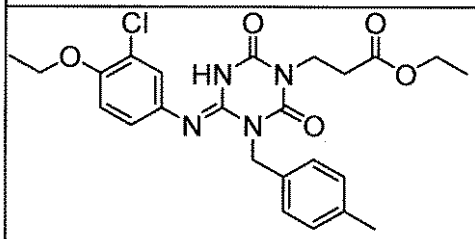
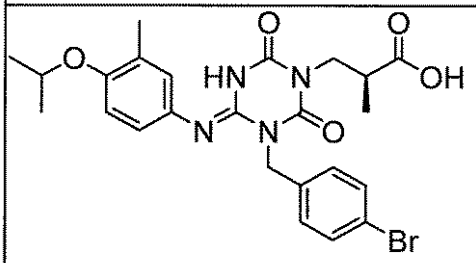
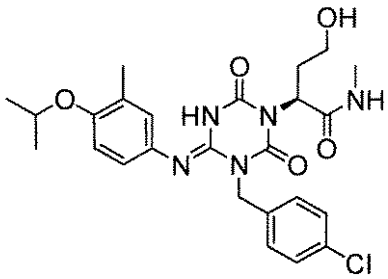
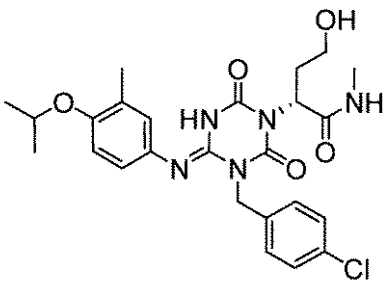
【表１７５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0856	2.32	523	2
	I-0857	1.84	489	2
	I-0858	1.70	495	2
	I-0859	2.30	503	2
	I-0860	2.42	465	2

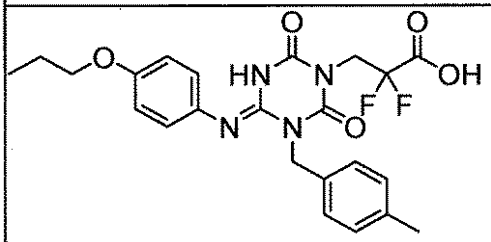
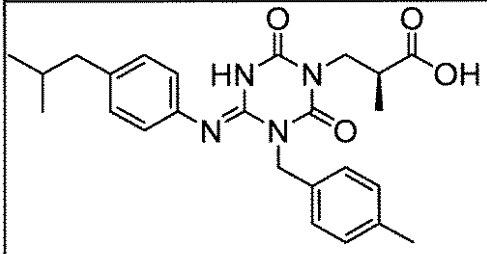
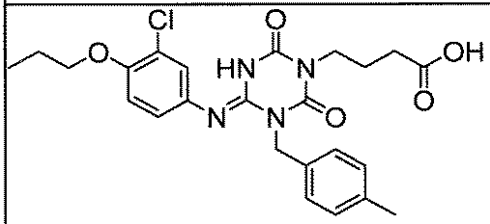
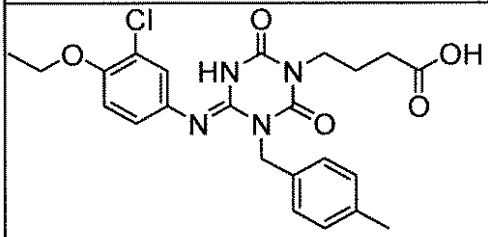
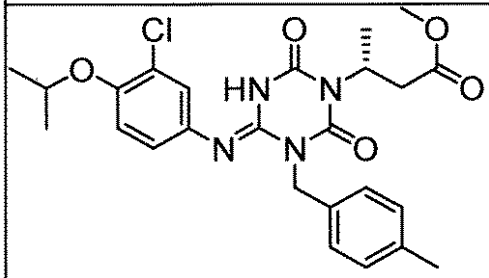
【表１７６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0861	2.44	515	2
	I-0862	2.29	501	2
	I-0863	1.95	503	2
	I-0864	1.35	480	3
	I-0865	2.37	545	2

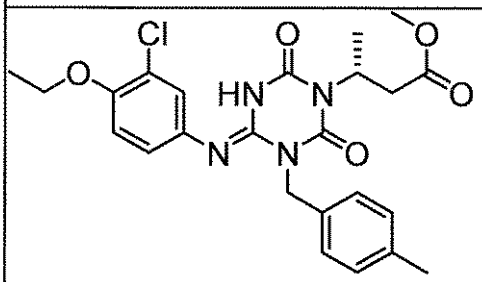
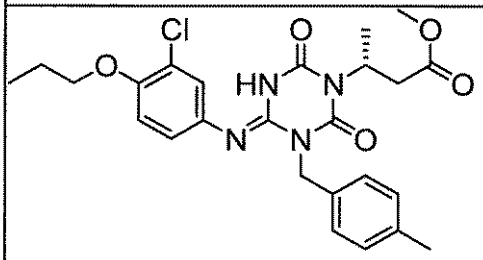
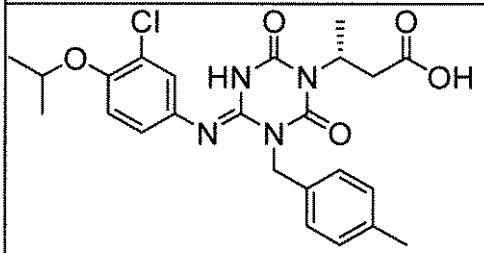
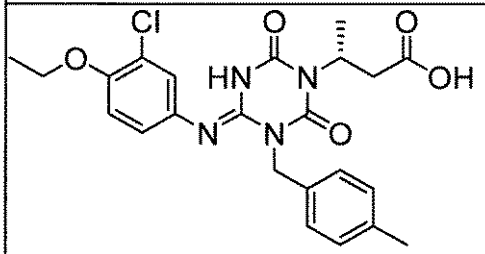
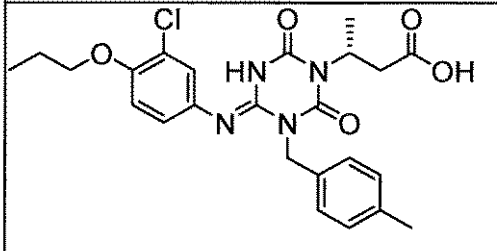
【表１７７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0866	2.35	501	2
	I-0867	2.22	487	2
	I-0868	2.11	531	2
	I-0869	1.83	516	2
	I-0870	1.83	516	2

【表１７８】

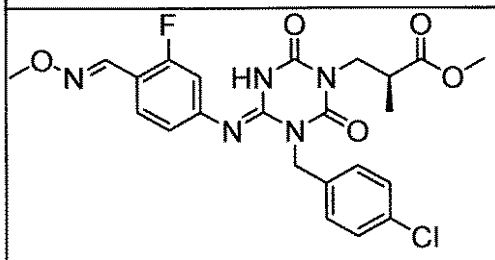
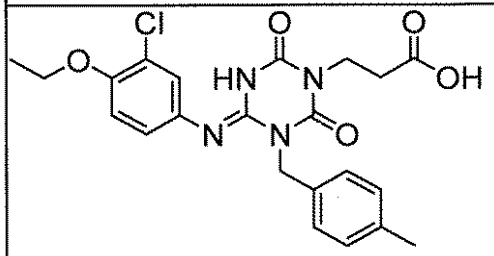
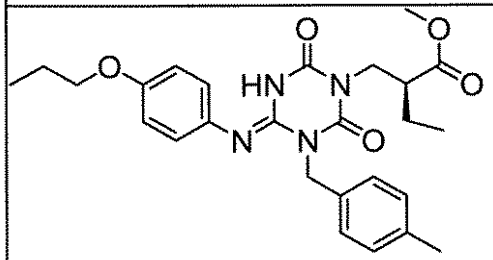
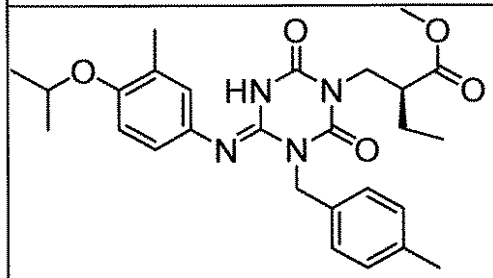
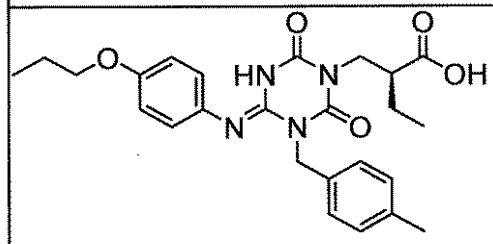
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0871	1.73	475	2
	I-0872	2.17	451	2
	I-0873	2.09	487	2
	I-0874	2.14	473	3
	I-0875	2.36	501	2

【表１７９】

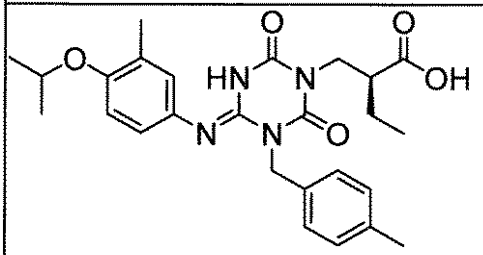
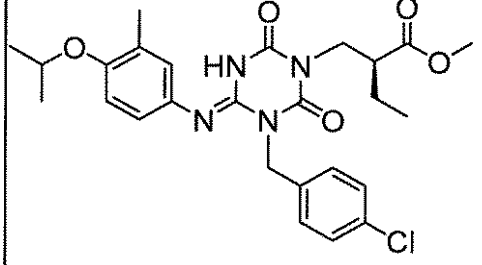
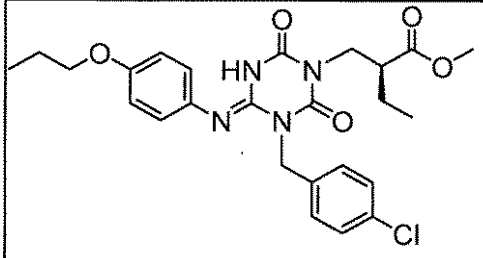
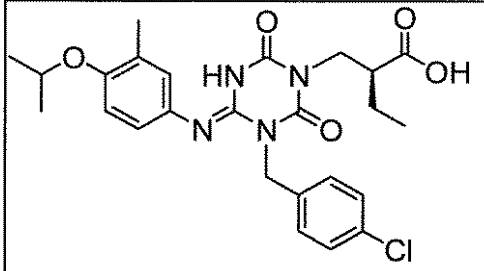
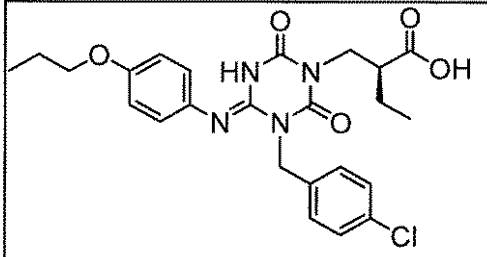
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0876	2.24	487	2
	I-0877	2.39	501	2
	I-0878	2.32	487	3
	I-0879	2.20	473	3
	I-0880	2.15	487	2

【０３２４】

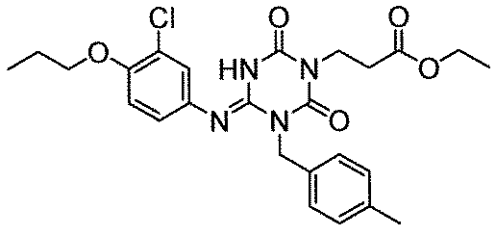
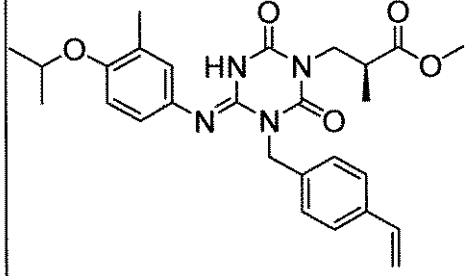
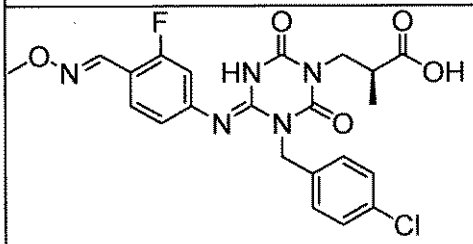
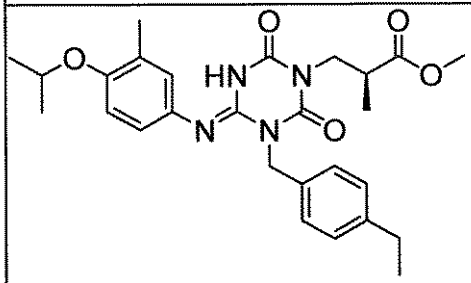
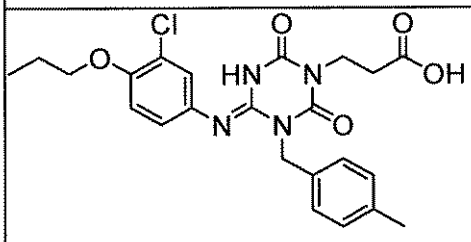
【表１８０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0881	2.37	504	2
	I-0882	1.89	459	2
	I-0883	2.27	481	2
	I-0884	2.37	495	2
	I-0885	1.99	467	2

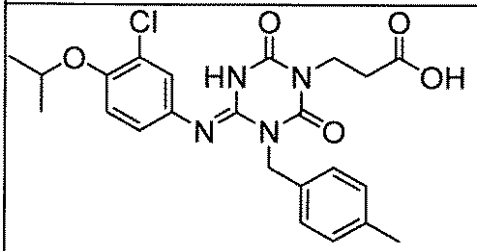
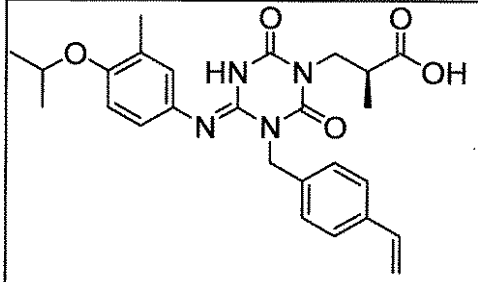
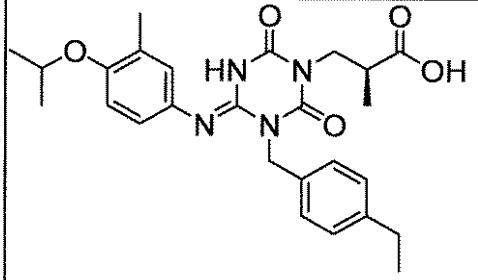
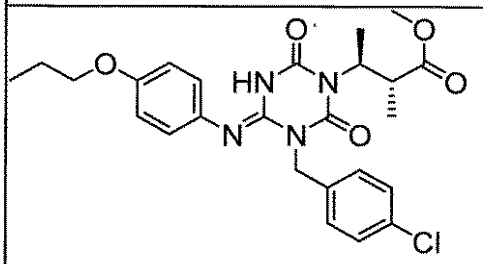
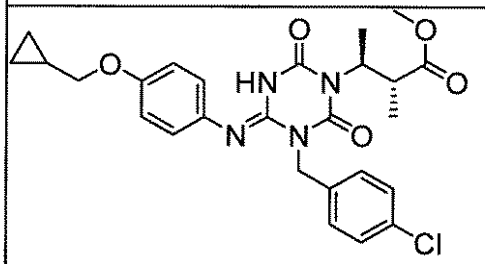
【表１８１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0886	2.10	481	2
	I-0887	2.64	515	3
	I-0888	2.53	501	3
	I-0889	2.36	501	3
	I-0890	2.25	487	3

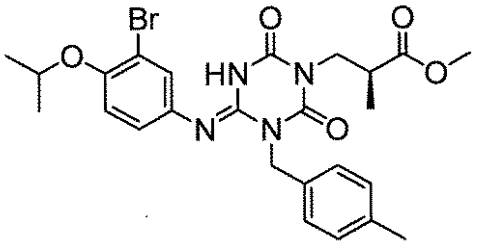
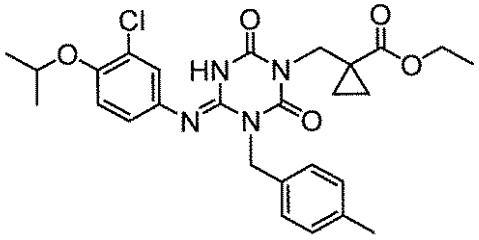
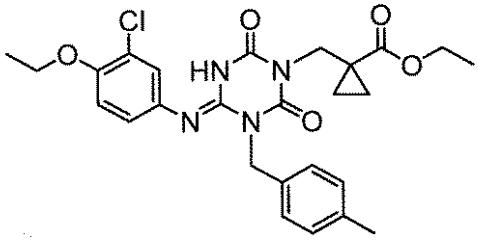
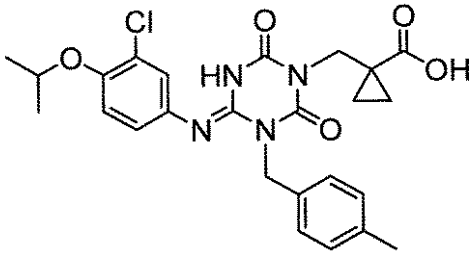
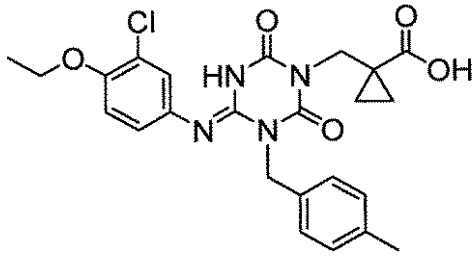
【表１８２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0891	2.61	501	3
	I-0892	2.31	493	2
	I-0893	2.11	490	2
	I-0894	2.39	495	2
	I-0895	2.27	473	3

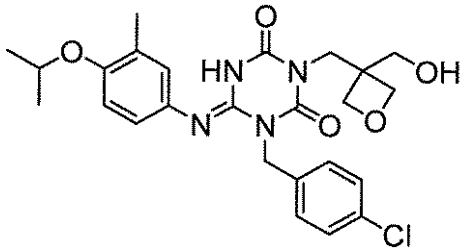
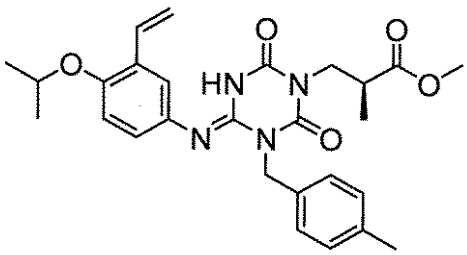
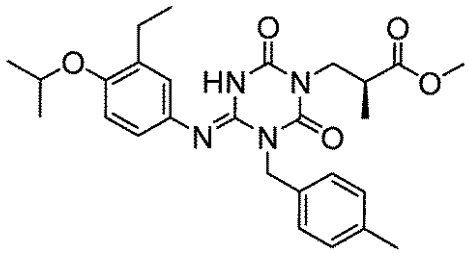
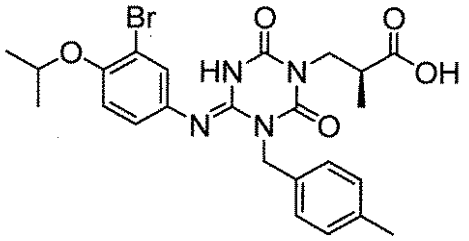
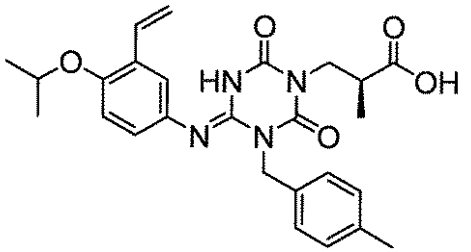
【表１８３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0896	2.02	473	2
	I-0897	2.07	479	2
	I-0898	2.14	481	2
	I-0899	2.36	501	2
	I-0900	2.33	513	2

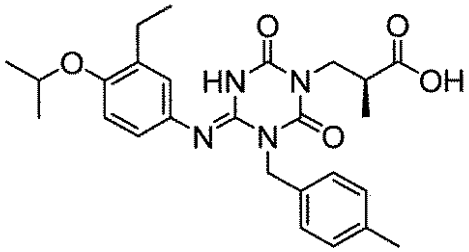
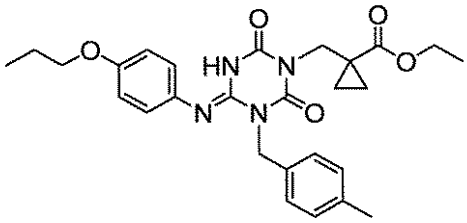
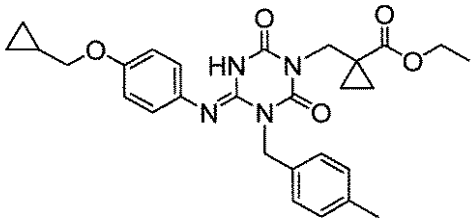
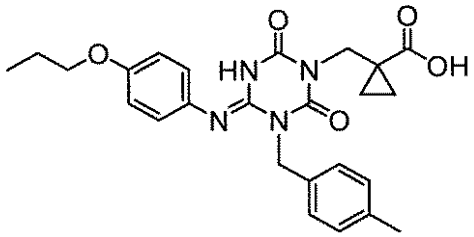
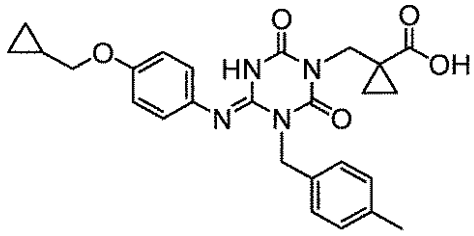
【表１８４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0901	2.37	545	2
	I-0902	2.48	527	2
	I-0903	2.38	513	2
	I-0904	2.34	499	3
	I-0905	2.22	485	3

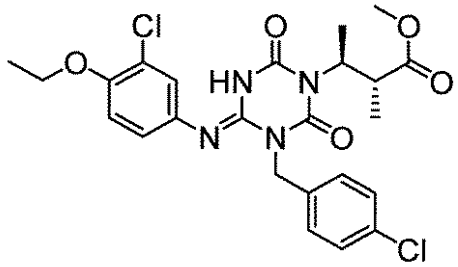
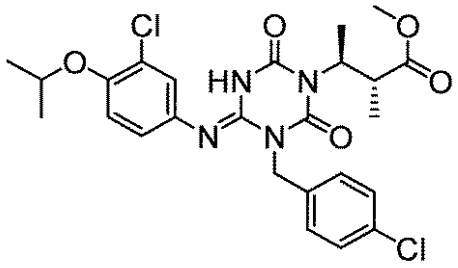
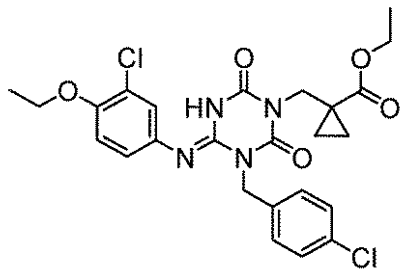
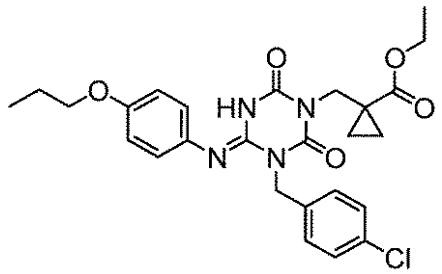
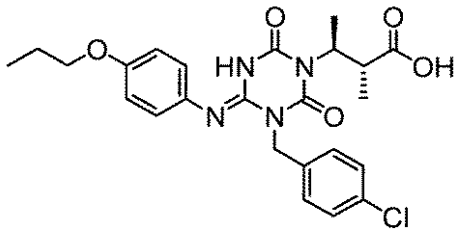
【表１８５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0906	1.99	501	2
	I-0907	2.33	493	2
	I-0908	2.39	495	2
	I-0909	2.11	531	2
	I-0910	2.09	479	2

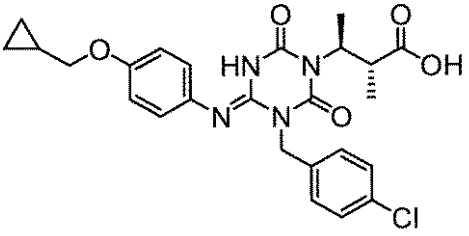
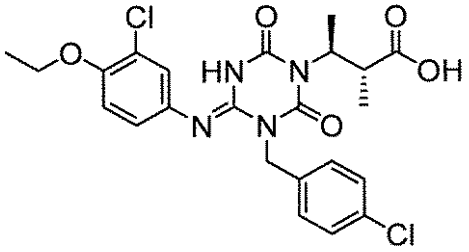
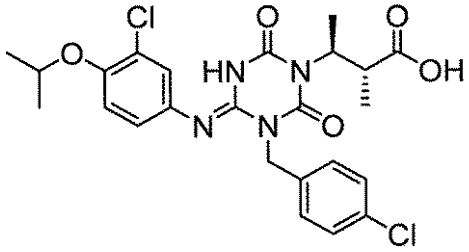
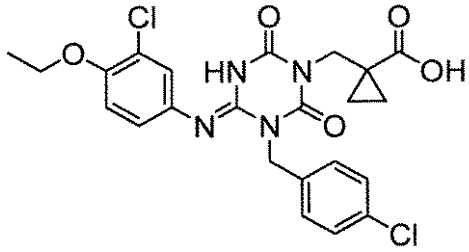
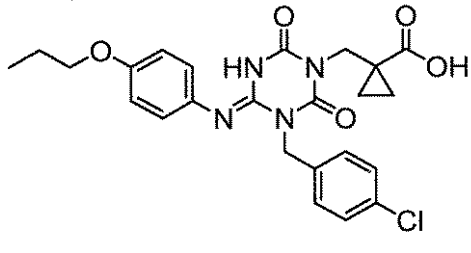
【表１８６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0911	2.15	481	2
	I-0912	2.52	493	3
	I-0913	2.49	505	3
	I-0914	2.16	265	3
	I-0915	2.13	477	3

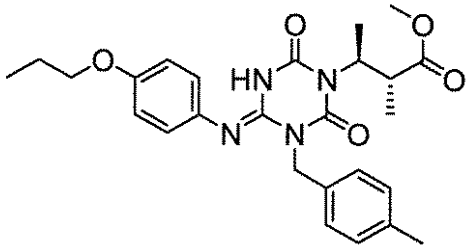
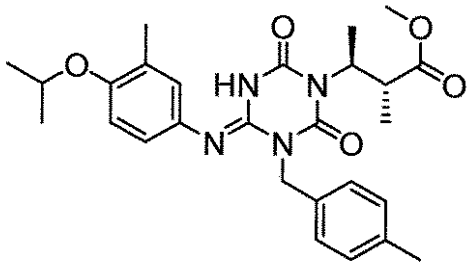
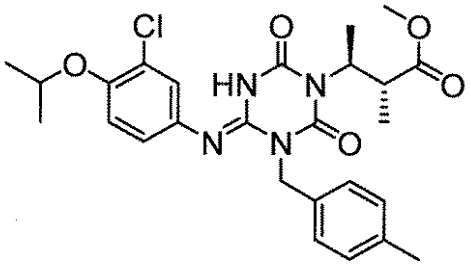
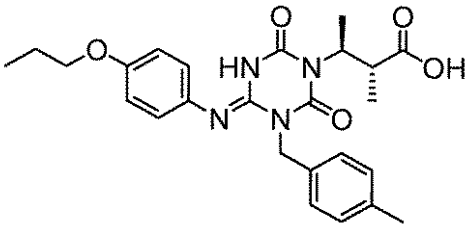
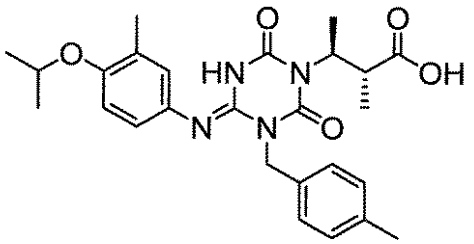
【表１８７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0916	2.43	521	2
	I-0917	2.54	535	2
	I-0918	2.44	533	2
	I-0919	2.37	513	2
	I-0920	2.09	487	2

【表１８８】

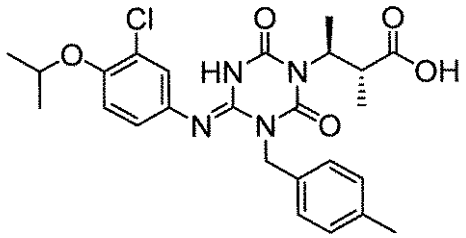
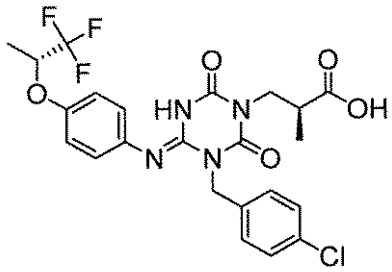
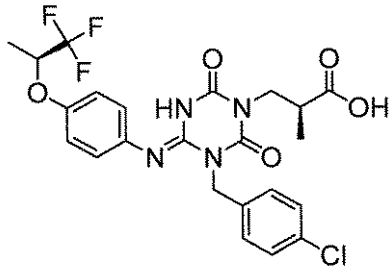
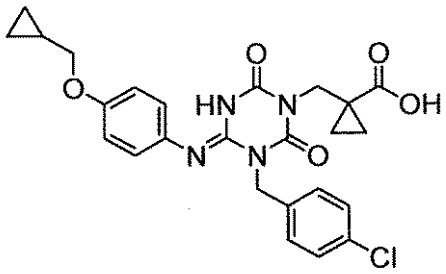
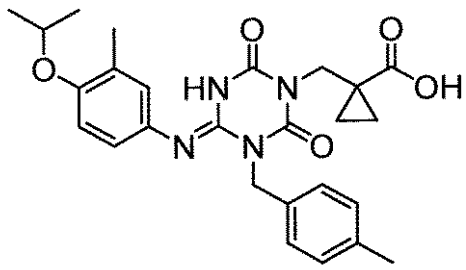
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0921	2.06	499	2
	I-0922	2.15	507	2
	I-0923	2.26	521	2
	I-0924	2.07	505	2
	I-0925	2.01	485	2

【表１８９】

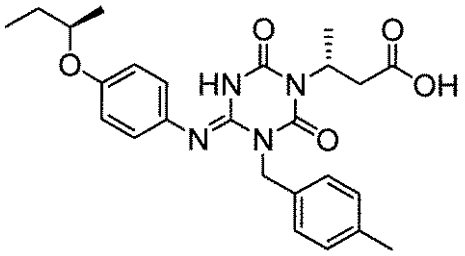
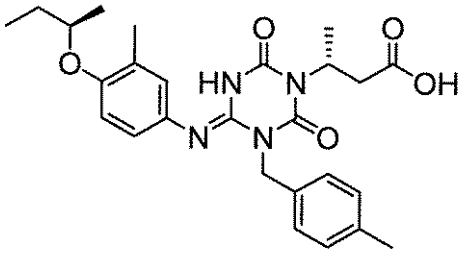
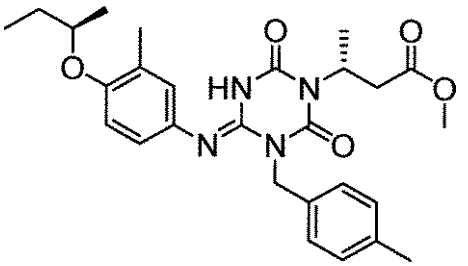
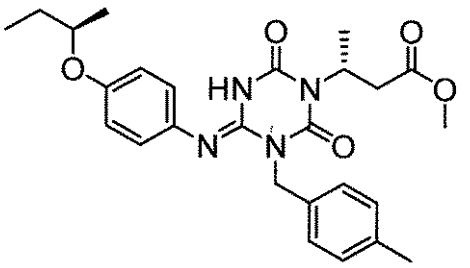
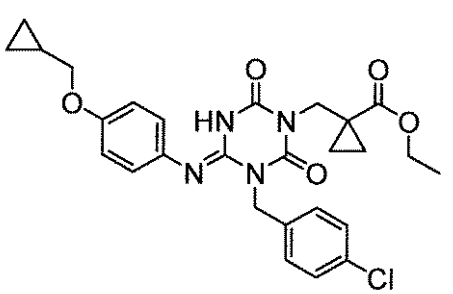
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0926	2.29	481	2
	I-0927	2.40	495	2
	I-0928	2.46	515	2
	I-0929	2.24	467	3
	I-0930	2.34	481	3

【０３２５】

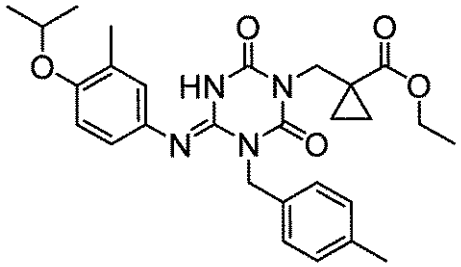
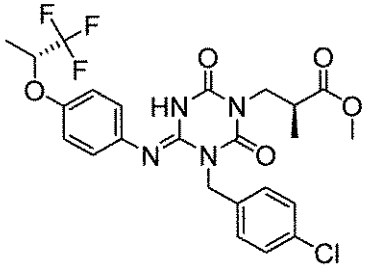
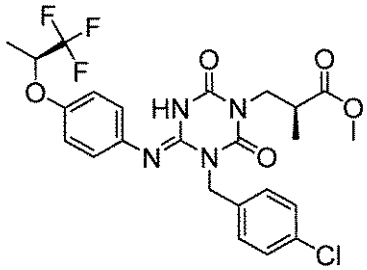
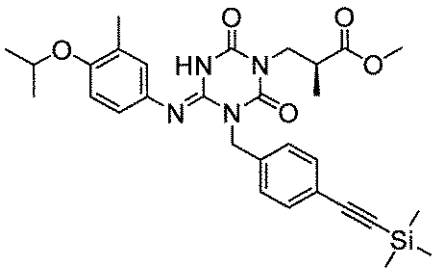
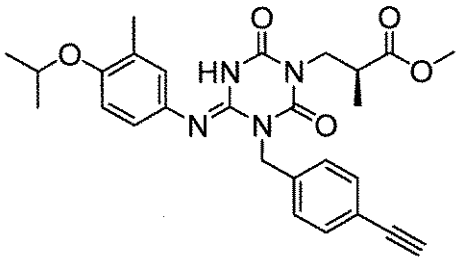
【表１９０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0931	2.41	501	3
	I-0932	2.05	527	2
	I-0933	2.05	527	2
	I-0934	1.97	497	2
	I-0935	2.08	479	2

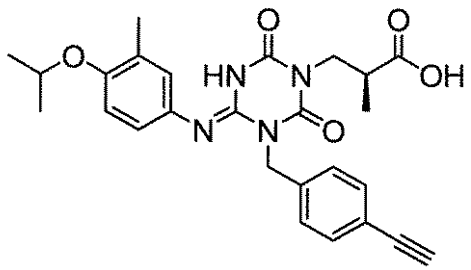
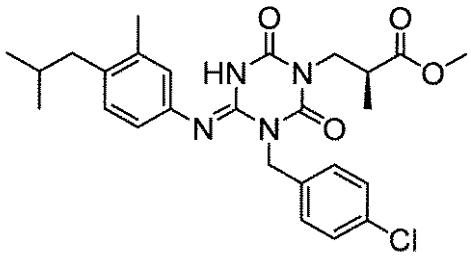
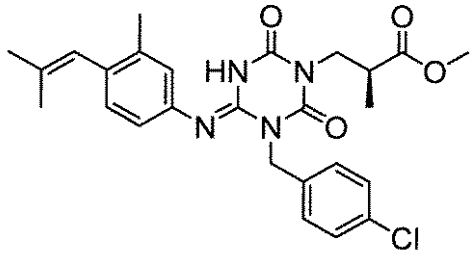
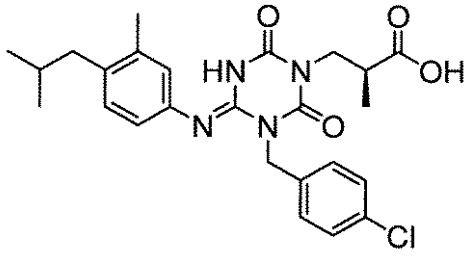
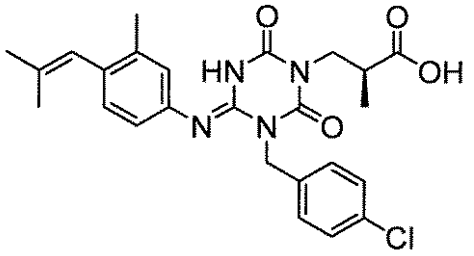
【表１９１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0936	2.23	467	3
	I-0937	2.42	481	3
	I-0938	2.66	495	3
	I-0939	2.51	481	3
	I-0940	2.56	525	3

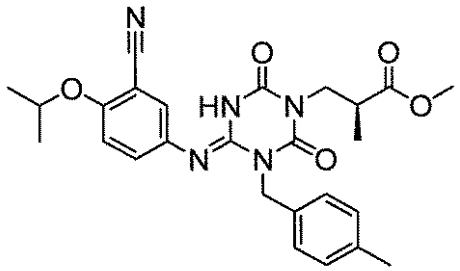
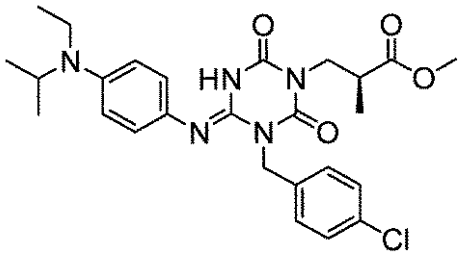
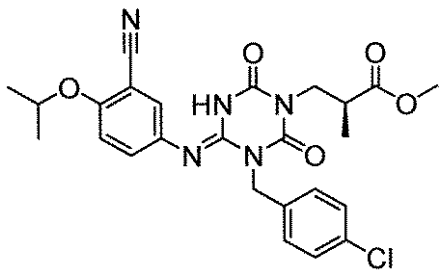
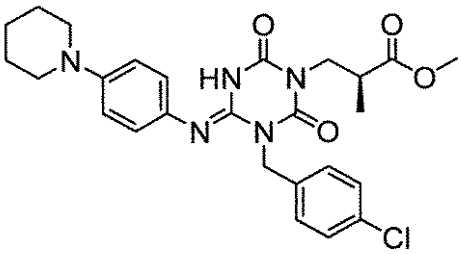
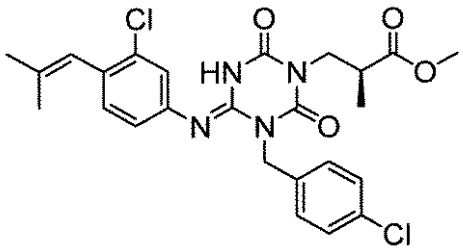
【表１９２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0941	2.64	507	3
	I-0942	2.30	541	2
	I-0943	2.29	541	2
	I-0944	2.75	563	2
	I-0945	2.19	491	2

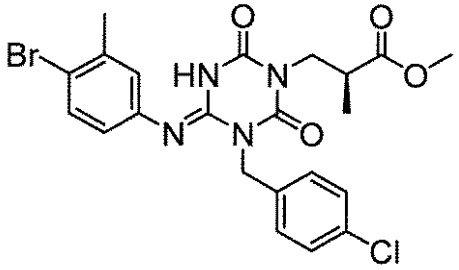
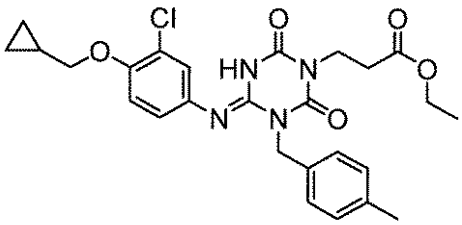
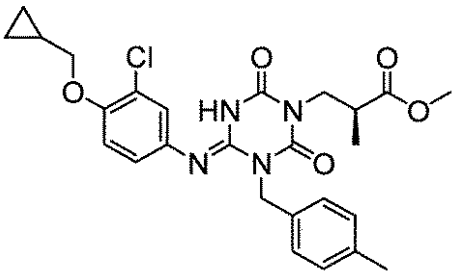
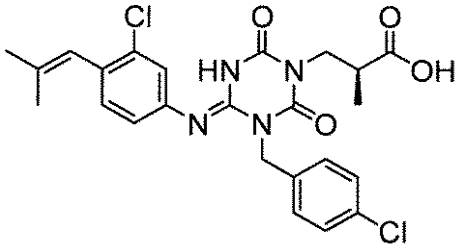
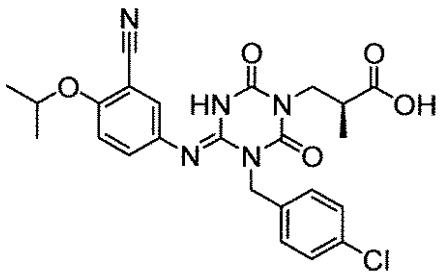
【表１９３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0946	1.97	477	2
	I-0947	2.78	499	3
	I-0948	2.74	497	3
	I-0949	2.54	485	3
	I-0950	2.50	483	3

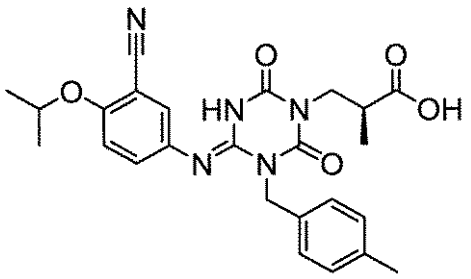
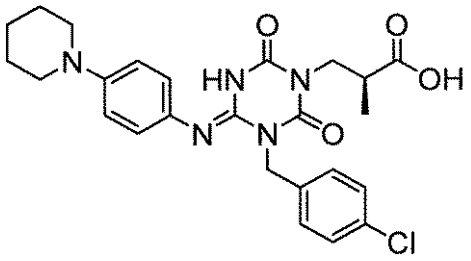
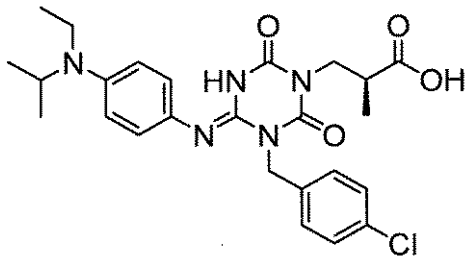
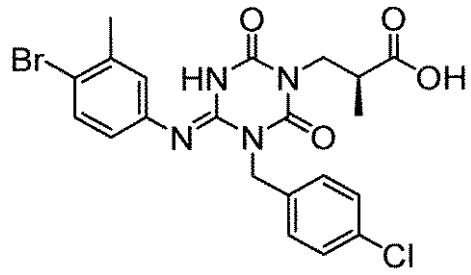
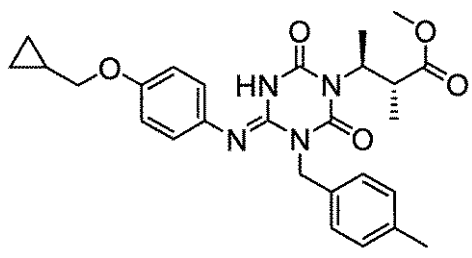
【表１９４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0951	2.13	492	2
	I-0952	1.49	514	2
	I-0953	2.21	512	2
	I-0954	1.52	512	2
	I-0955	2.86	517	3

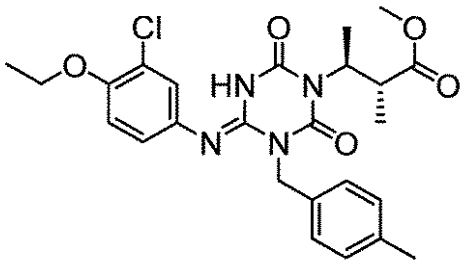
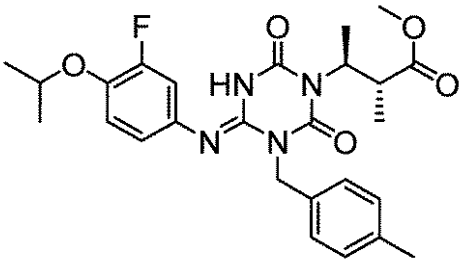
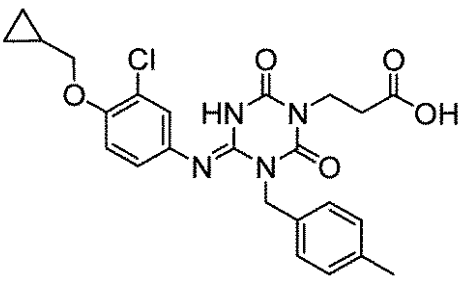
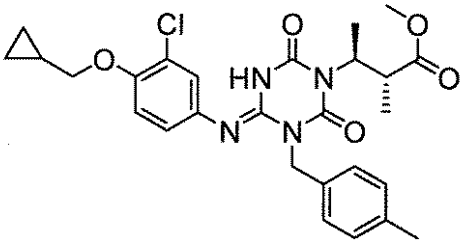
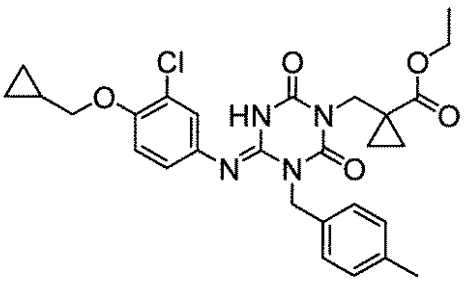
【表１９５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]-	メソッド
	I-0956	2.63	522	3
	I-0957	2.57	513	3
	I-0958	2.55	513	3
	I-0959	2.62	503	3
	I-0960	1.98	498	2

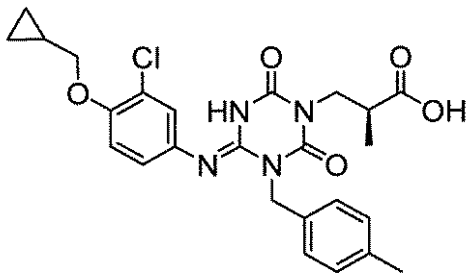
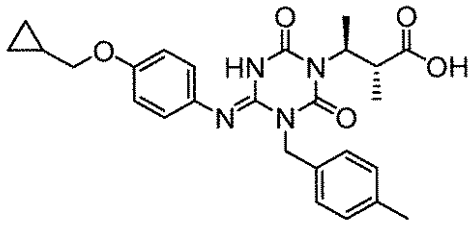
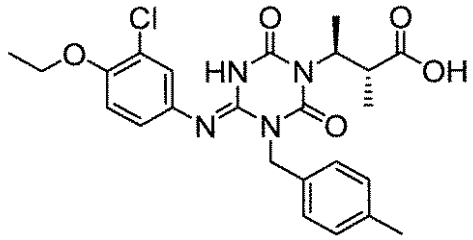
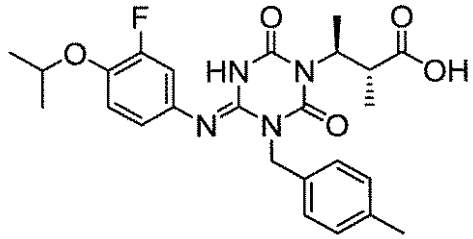
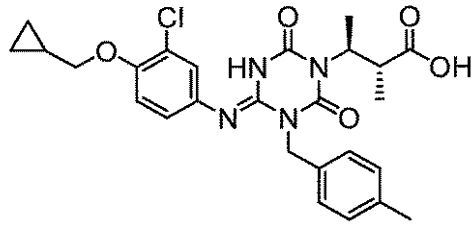
【表１９６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0961	1.90	478	2
	I-0962	1.34	498	2
	I-0963	1.34	500	2
	I-0964	2.36	508	3
	I-0965	2.27	493	2

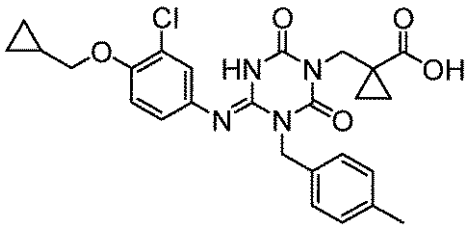
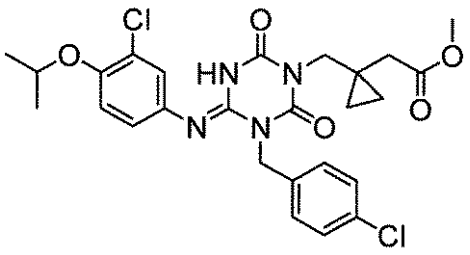
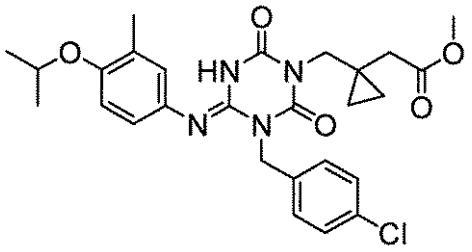
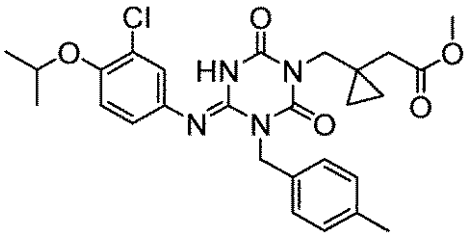
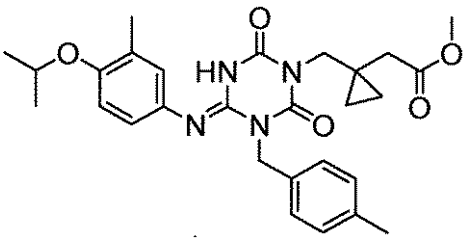
【表１９７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0966	2.35	501	2
	I-0967	2.35	499	2
	I-0968	2.23	485	3
	I-0969	2.45	527	2
	I-0970	2.47	539	2

【表１９８】

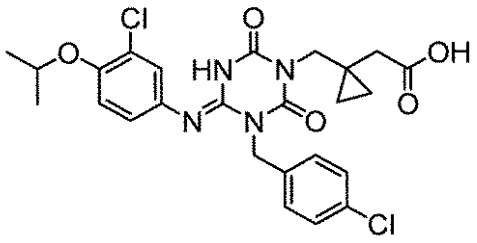
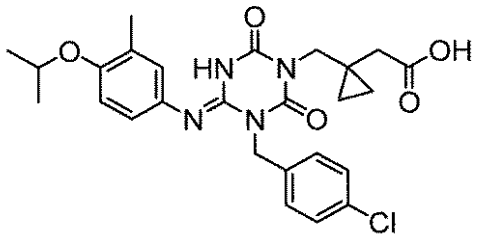
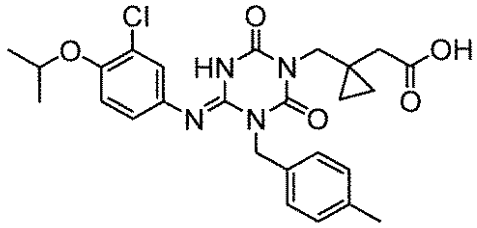
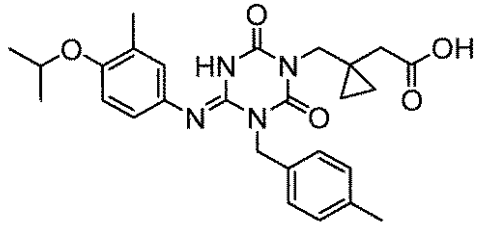
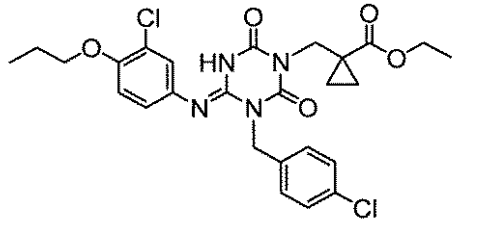
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0971	2.30	499	3
	I-0972	2.19	479	3
	I-0973	2.27	487	3
	I-0974	2.28	485	3
	I-0975	2.40	513	3

【表１９９】

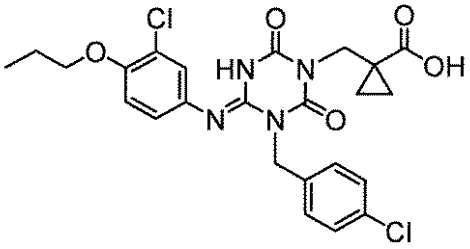
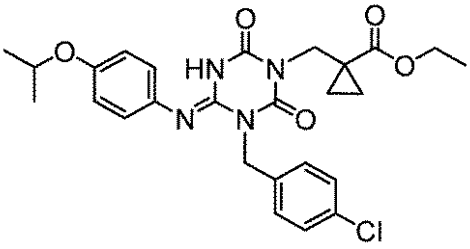
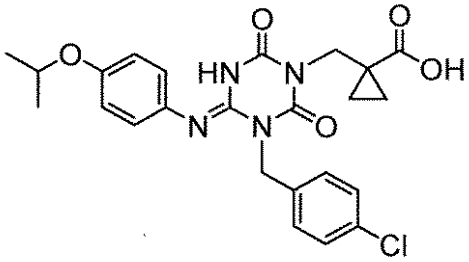
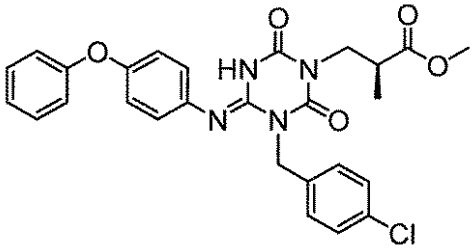
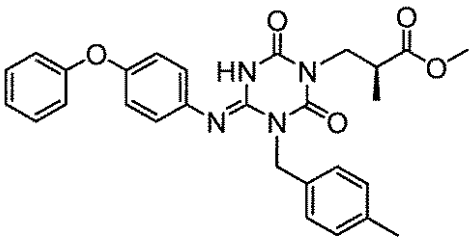
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0976	2.34	511	3
	I-0977	2.52	547	2
	I-0978	2.43	527	2
	I-0979	2.43	527	2
	I-0980	2.37	507	2

【０３２６】

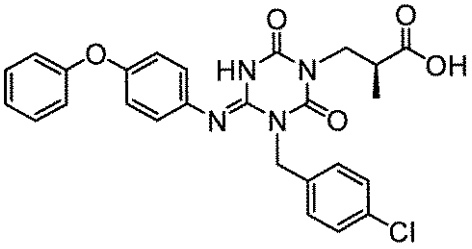
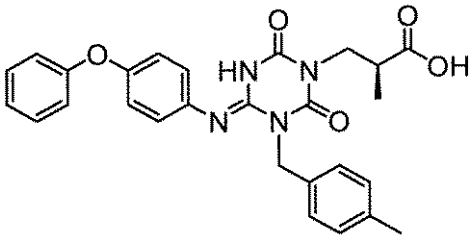
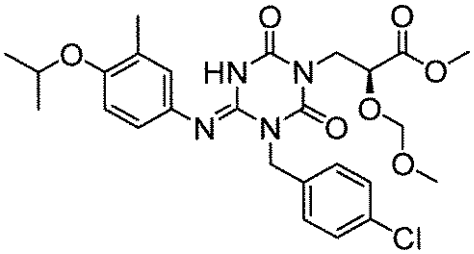
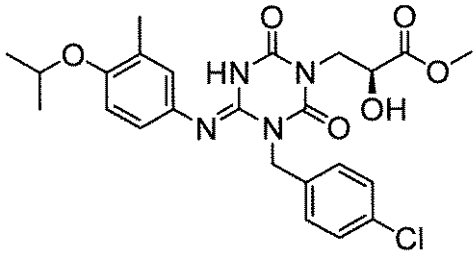
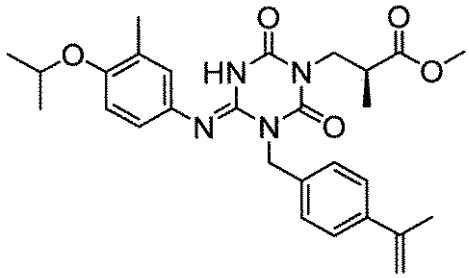
【表２００】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0981	2.25	533	2
	I-0982	2.17	513	2
	I-0983	2.17	513	2
	I-0984	2.11	493	2
	I-0985	2.81	548	3

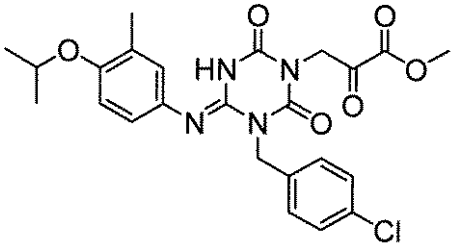
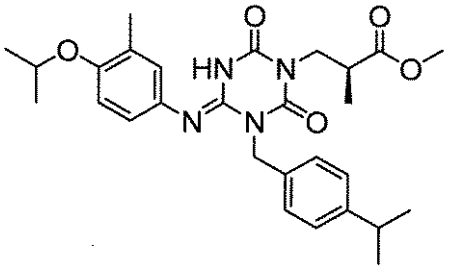
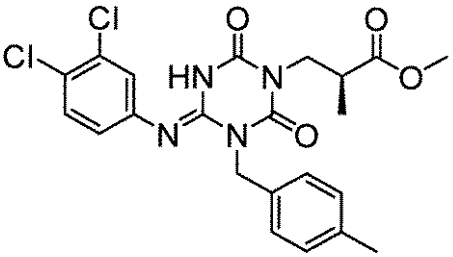
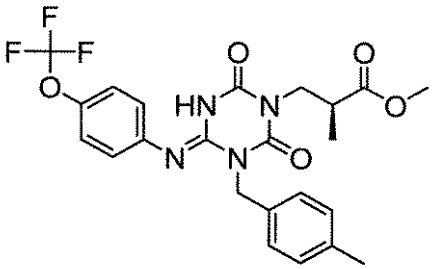
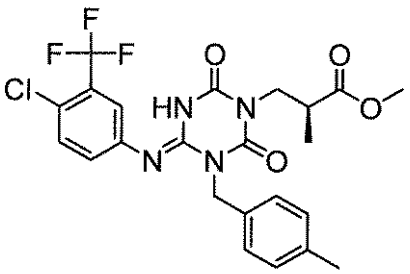
【表２０１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0986	2.45	519	3
	I-0987	2.56	5	3
	I-0988	2.18	5	3
	I-0989	2.56	521	3
	I-0990	2.50	501	3

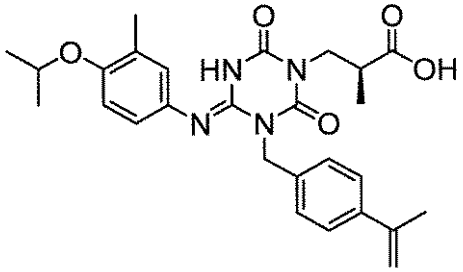
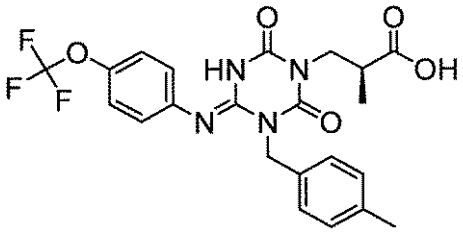
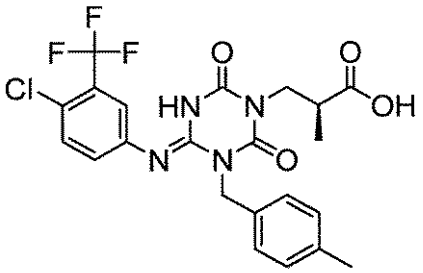
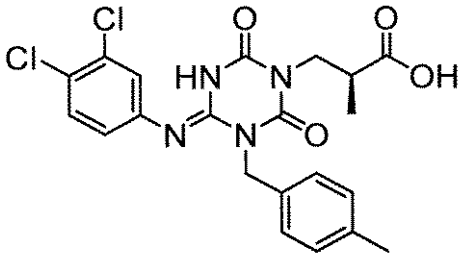
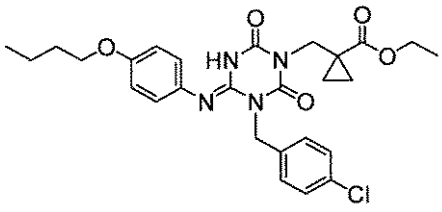
【表２０２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0991	2.32	507	3
	I-0992	2.25	487	3
	I-0993	2.25	547	2
	I-0994	2.03	503	2
	I-0995	2.41	507	2

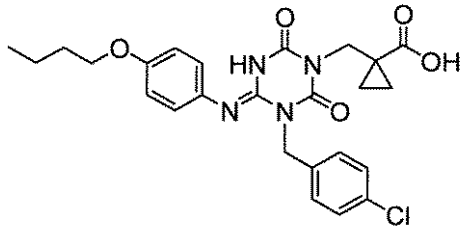
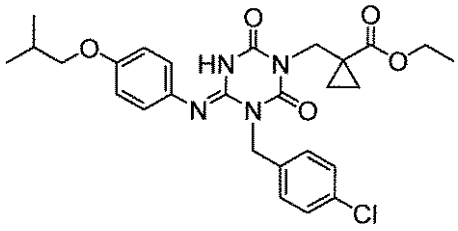
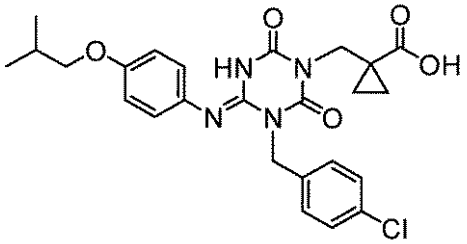
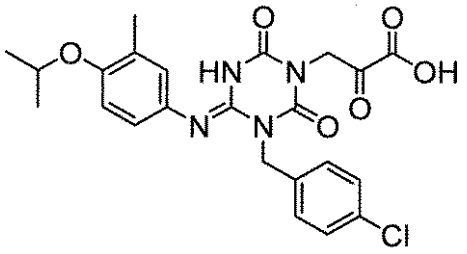
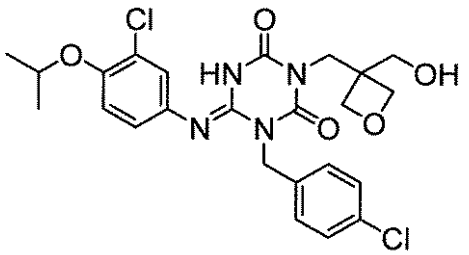
【表２０３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-0996	2.21	501	2
	I-0997	2.49	509	2
	I-0998	2.39	477	2
	I-0999	2.29	493	2
	I-1000	2.47	511	2

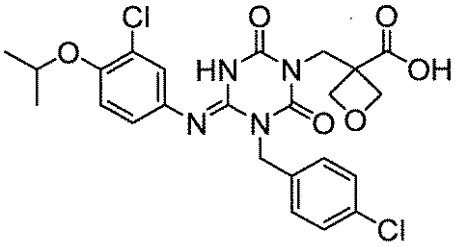
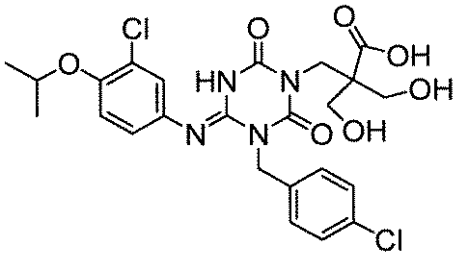
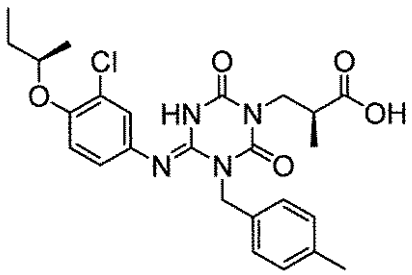
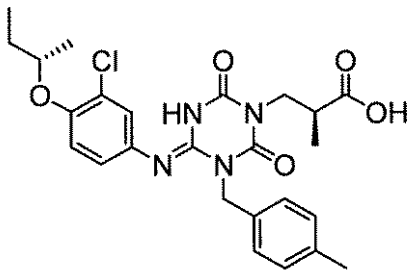
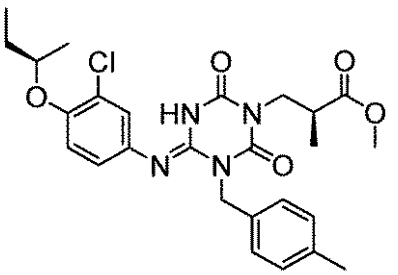
【表２０４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1001	2.17	493	2
	I-1002	2.03	479	2
	I-1003	2.23	497	2
	I-1004	2.15	463	2
	I-1005	2.72	527	3

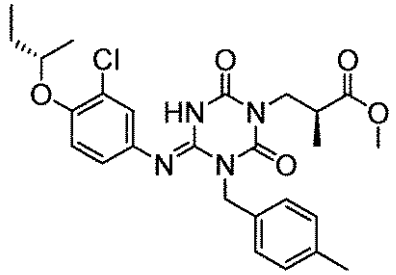
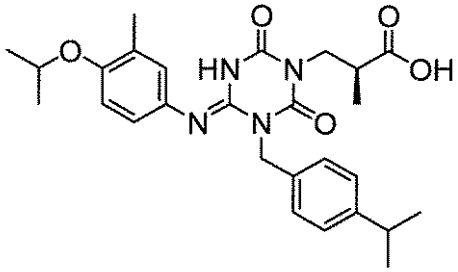
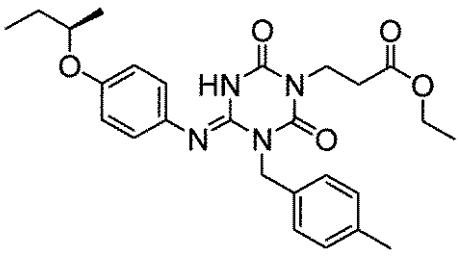
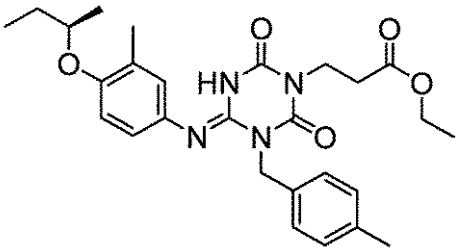
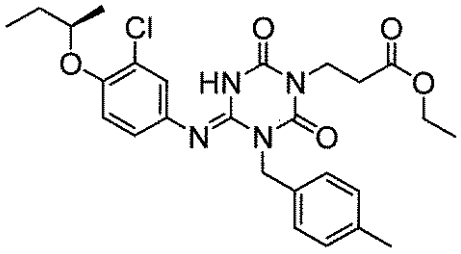
【表２０５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1006	2.37	498	3
	I-1007	2.73	527	3
	I-1008	2.38	498	3
	I-1009	1.89	487	2
	I-1010	2.05	521	2

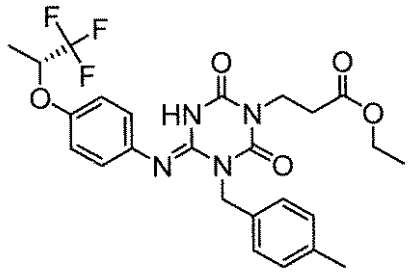
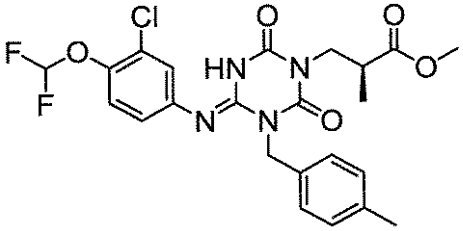
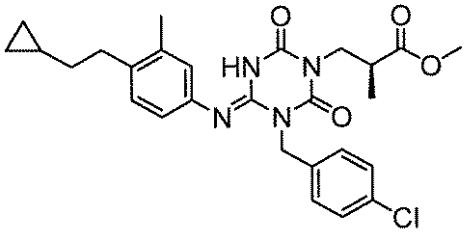
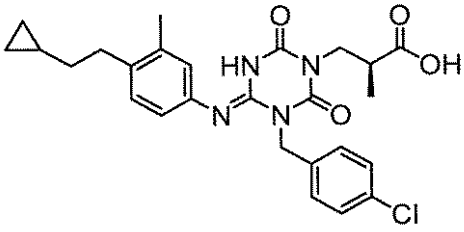
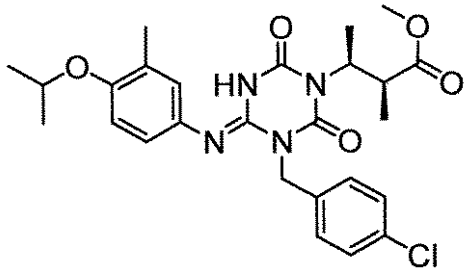
【表２０６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1011	2.01	535	2
	I-1012	1.90	553	2
	I-1013	2.20	501	2
	I-1014	2.21	501	2
	I-1015	2.44	515	2

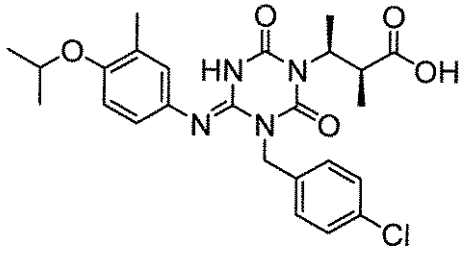
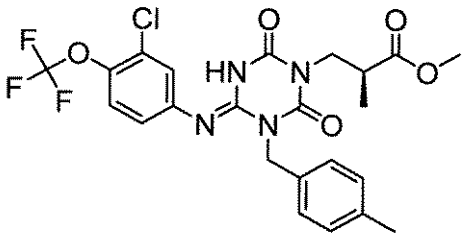
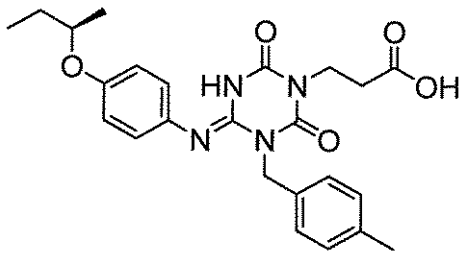
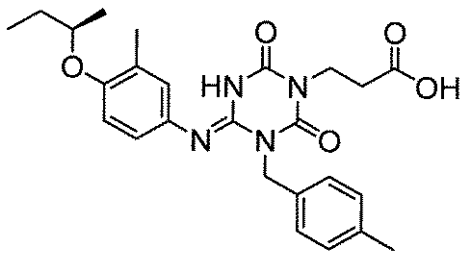
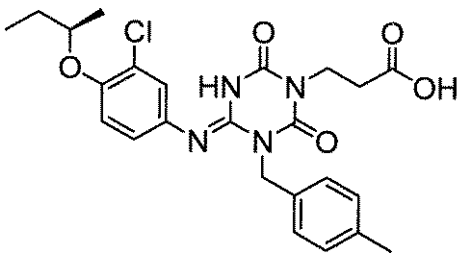
【表２０７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1016	2.45	515	2
	I-1017	2.24	495	2
	I-1018	2.51	481	3
	I-1019	2.65	495	3
	I-1020	2.70	515	3

【表２０８】

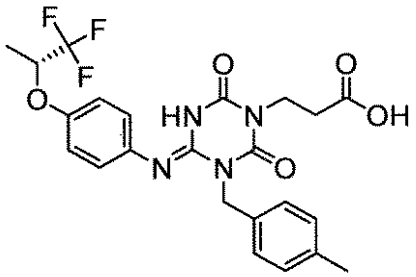
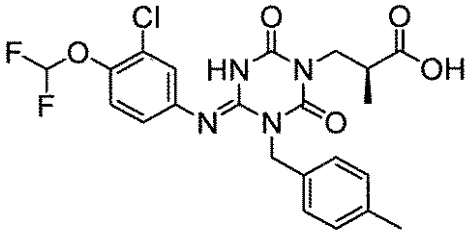
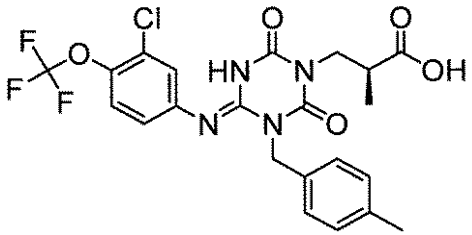
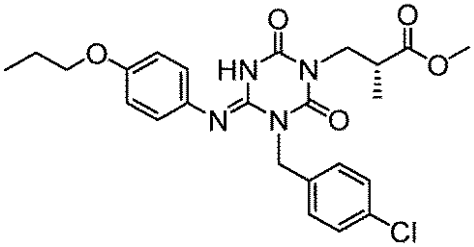
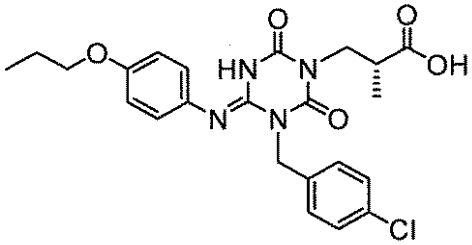
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1021	2.24	521	2
	I-1022	2.27	509	2
	I-1023	2.80	511	3
	I-1024	2.56	497	3
	I-1025	2.40	515	2

【表２０９】

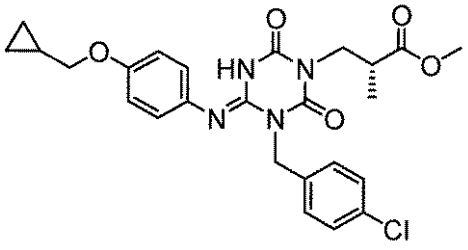
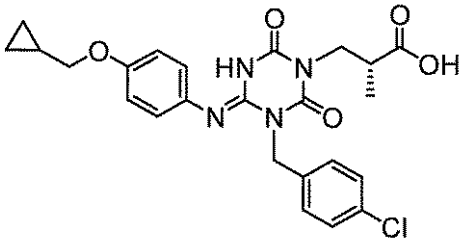
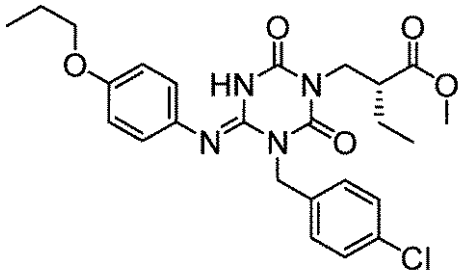
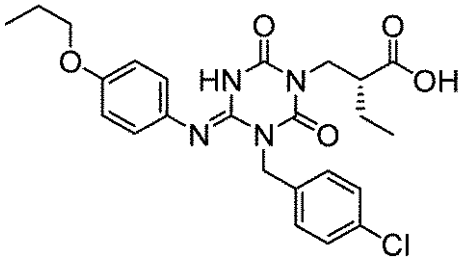
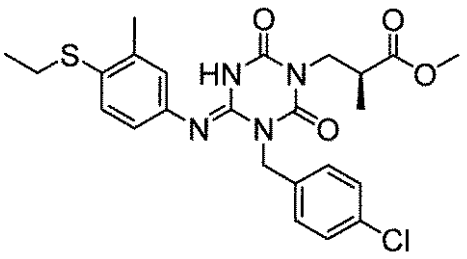
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1026	2.13	501	2
	I-1027	2.52	527	2
	I-1028	2.17	453	3
	I-1029	2.32	467	3
	I-1030	2.37	487	3

【０３２７】

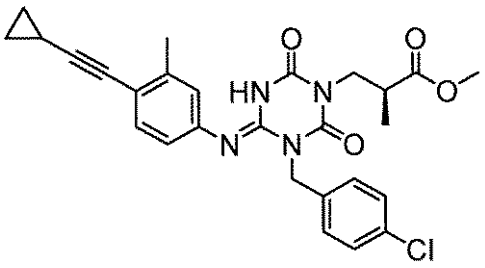
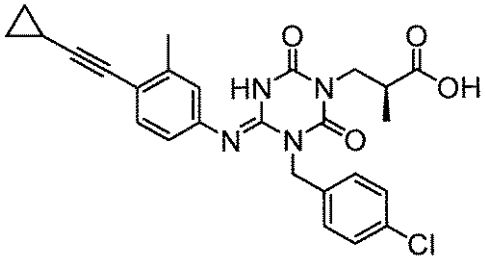
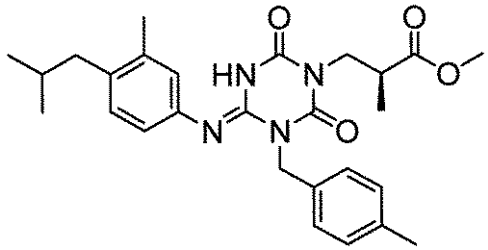
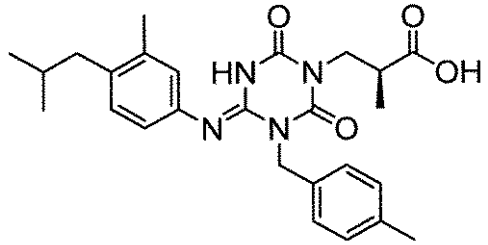
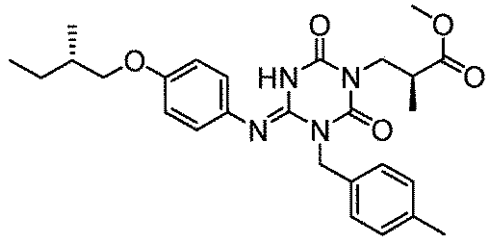
【表２１０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1031	1.93	493	2
	I-1032	2.04	495	2
	I-1033	2.29	513	2
	I-1034	2.45	487	3
	I-1035	2.19	473	3

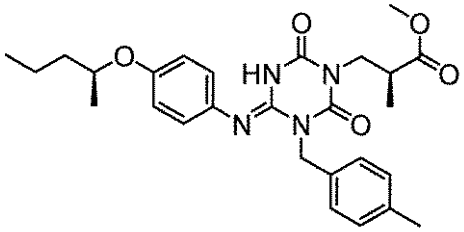
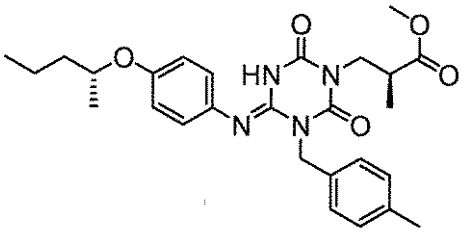
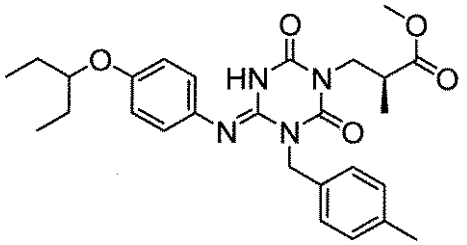
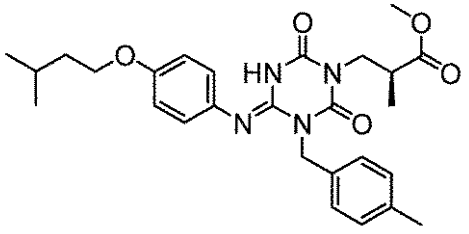
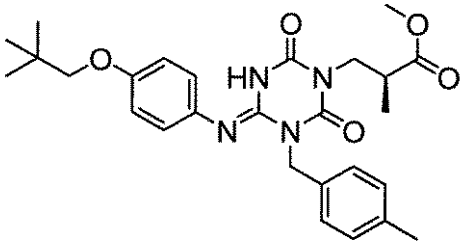
【表２１１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1036	2.42	499	3
	I-1037	2.16	485	3
	I-1038	2.55	501	3
	I-1039	2.27	487	3
	I-1040	2.64	503	3

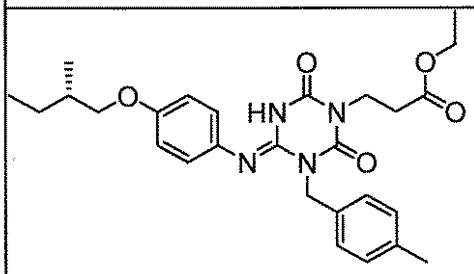
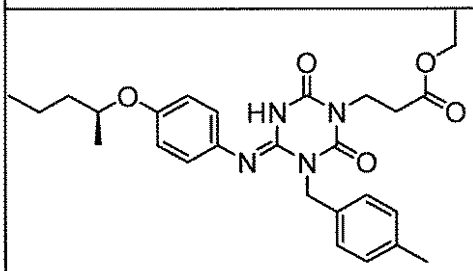
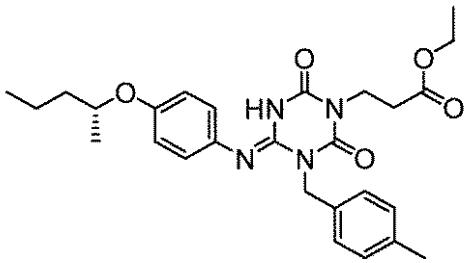
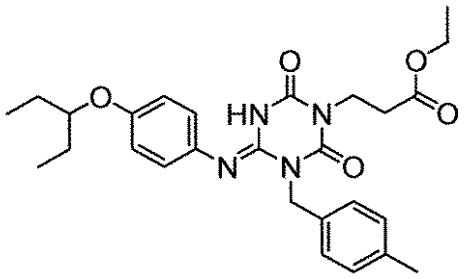
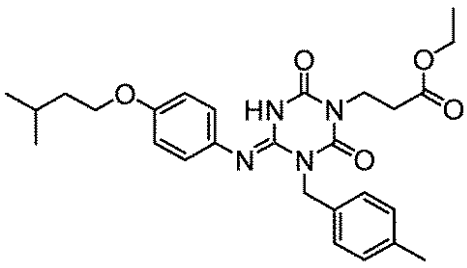
【表２１２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1041	2.74	507	3
	I-1042	2.49	493	3
	I-1043	2.79	479	3
	I-1044	2.48	465	3
	I-1045	2.41	495	2

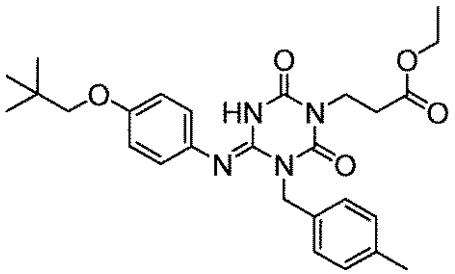
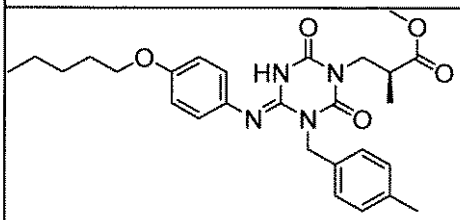
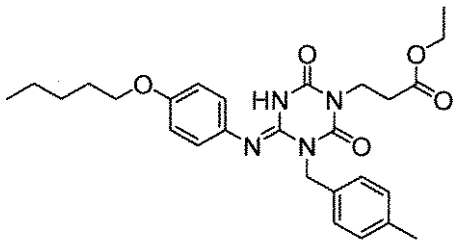
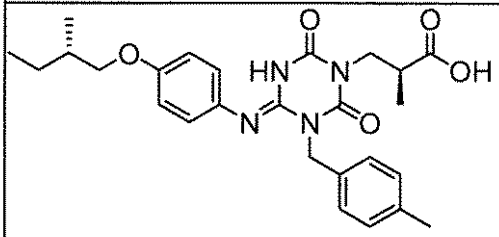
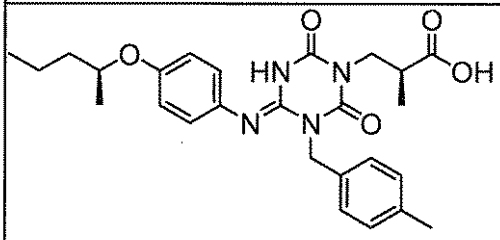
【表２１３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1046	2.38	495	2
	I-1047	2.37	495	2
	I-1048	2.38	495	2
	I-1049	2.40	495	2
	I-1050	2.43	495	2

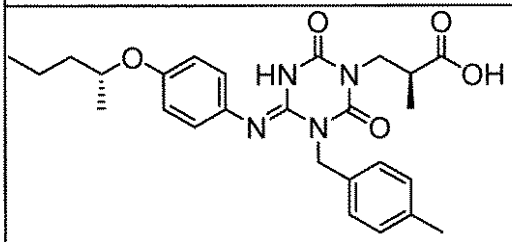
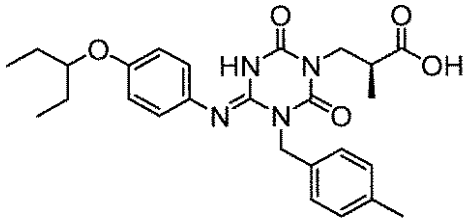
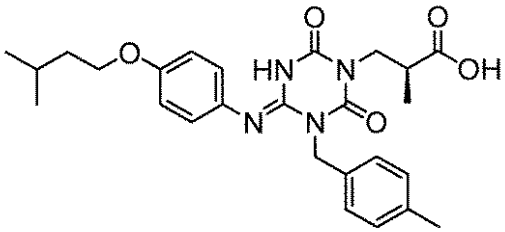
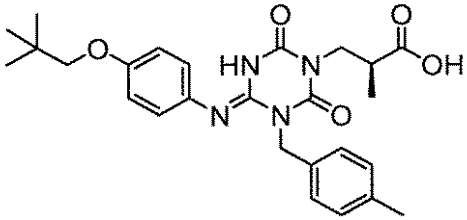
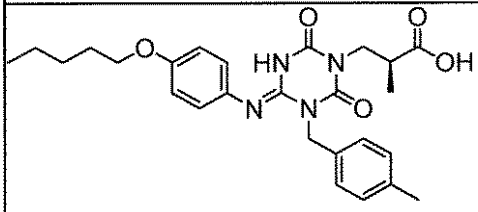
【表２１４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1051	2.45	495	2
	I-1052	2.39	495	2
	I-1053	2.40	495	2
	I-1054	2.38	495	2
	I-1055	2.43	495	2

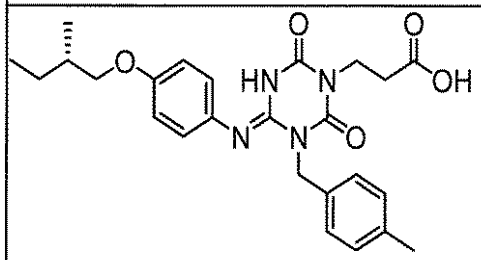
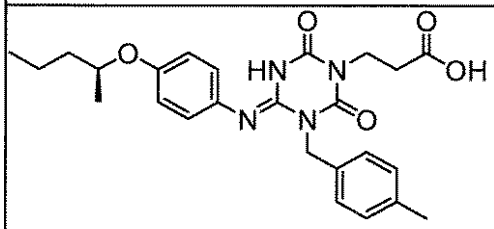
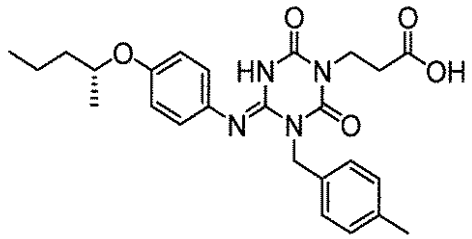
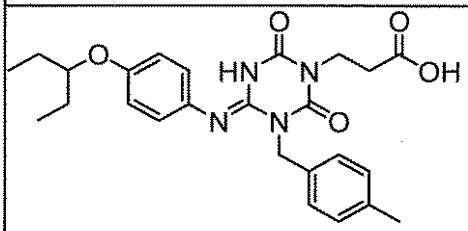
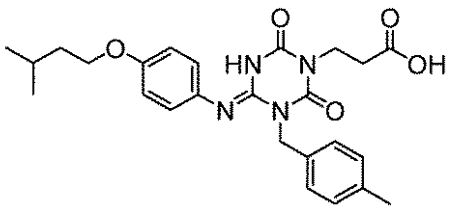
【表２１５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1056	2.46	495	2
	I-1057	2.42	495	2
	I-1058	2.45	495	2
	I-1059	2.19	481	2
	I-1060	2.15	481	2

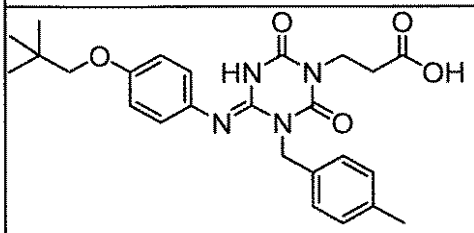
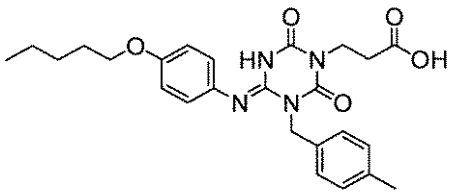
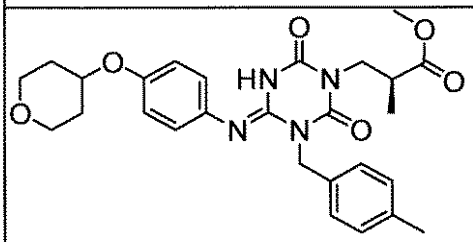
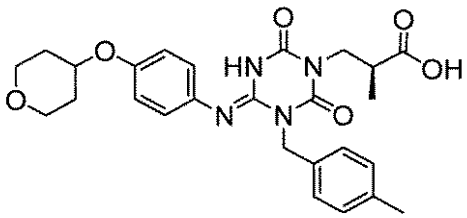
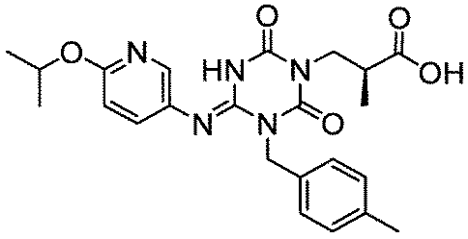
【表２１６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1061	2.14	481	2
	I-1062	2.14	481	2
	I-1063	2.16	481	2
	I-1064	2.21	481	2
	I-1065	2.19	481	2

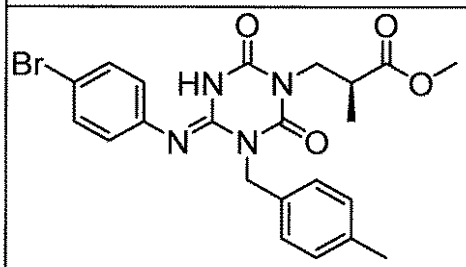
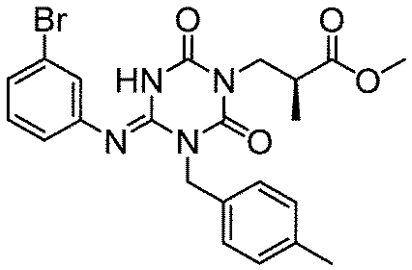
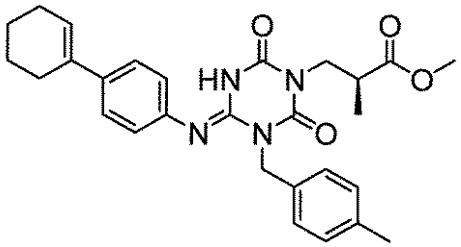
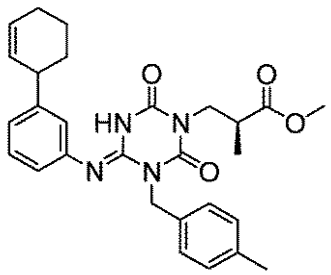
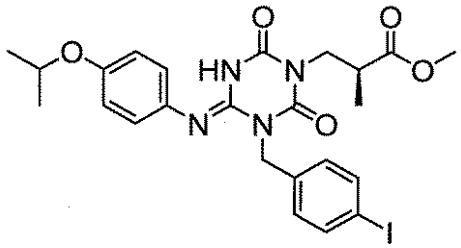
【表２１７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1066	2.13	467	2
	I-1067	2.08	467	2
	I-1068	2.09	467	2
	I-1069	2.07	467	2
	I-1070	2.13	467	2

【表２１８】

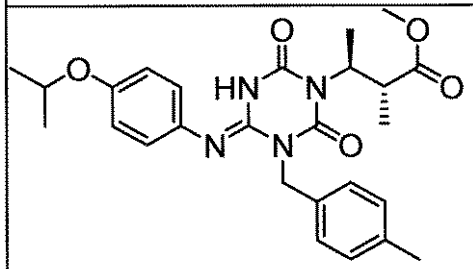
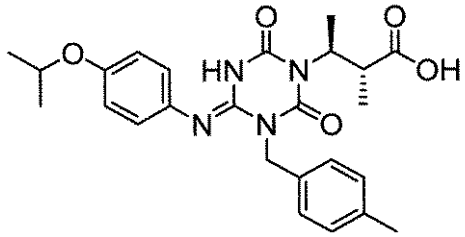
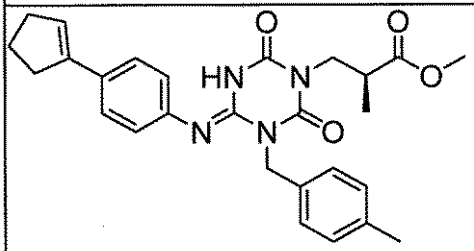
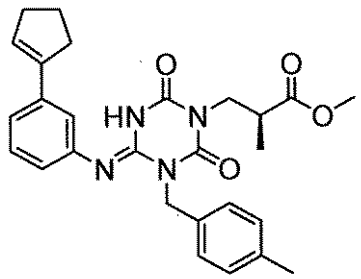
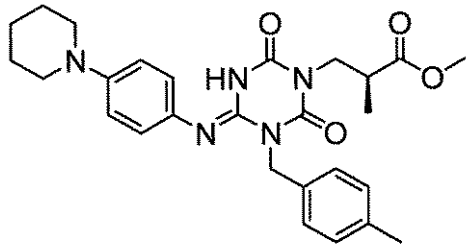
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1071	2.15	467	2
	I-1072	2.15	467	2
	I-1073	1.90	509	2
	I-1074	1.65	495	2
	I-1075	1.36	454	2

【表２１９】

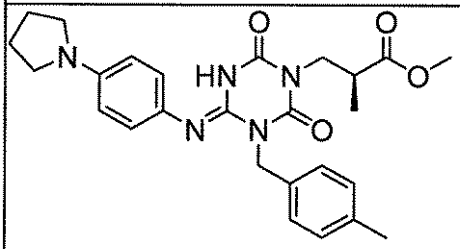
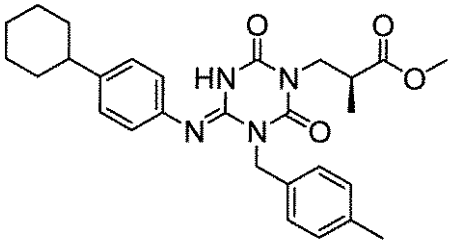
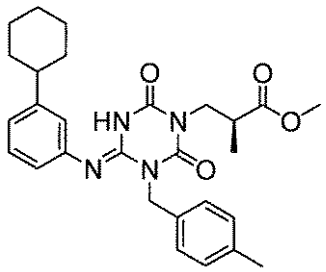
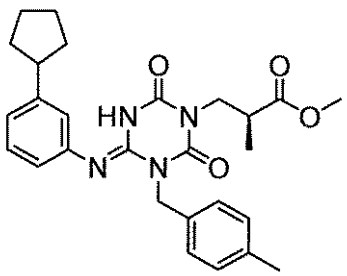
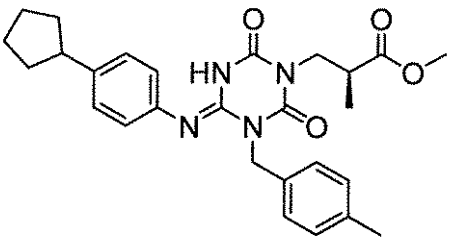
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1076	2.18	487	2
	I-1077	2.23	487	2
	I-1078	2.49	489	2
	I-1079	2.49	489	2
	I-1080	2.26	579	2

【０３２８】

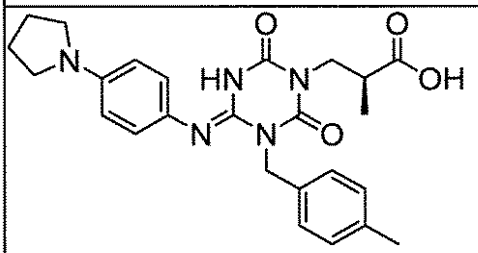
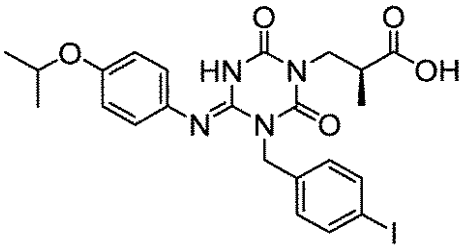
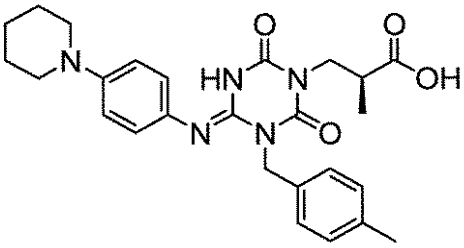
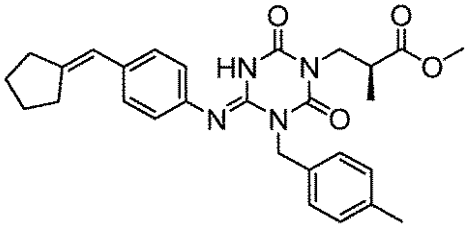
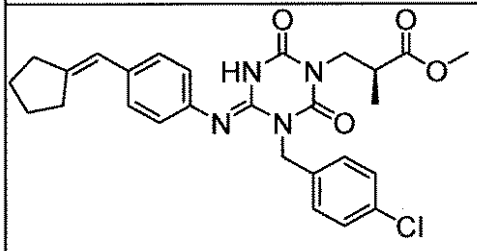
【表２２０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1081	2.23	481	2
	I-1082	1.97	467	2
	I-1083	2.42	475	2
	I-1084	2.39	475	2
	I-1085	1.79	492	2

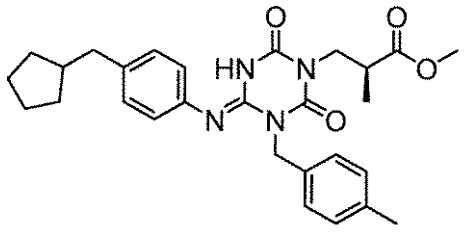
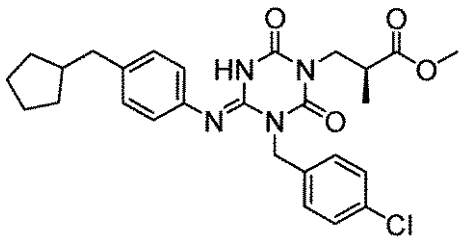
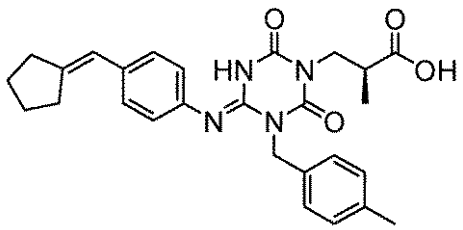
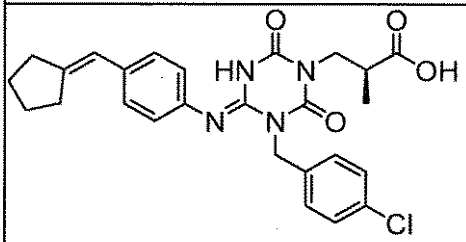
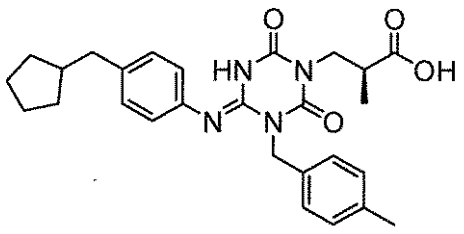
【表２２１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1086	2.06	478	2
	I-1087	2.56	491	2
	I-1088	2.55	491	2
	I-1089	2.45	477	2
	I-1090	2.44	477	2

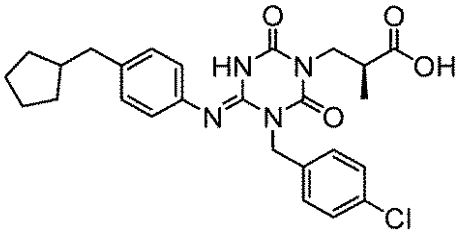
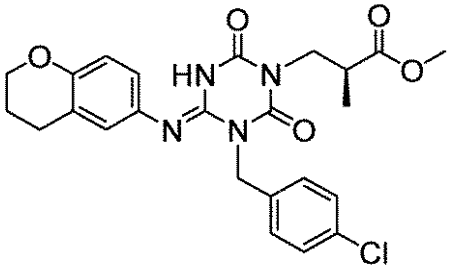
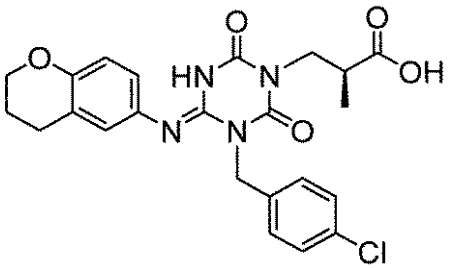
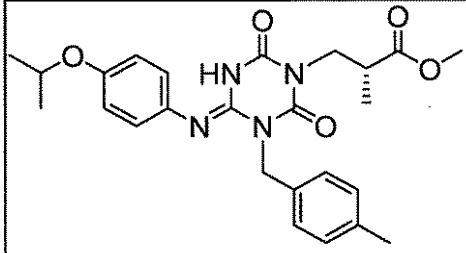
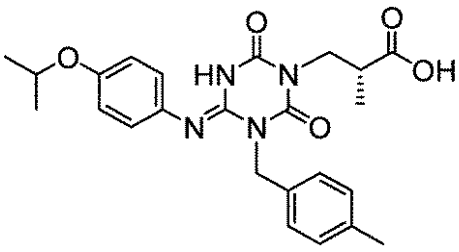
【表２２２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1091	1.79	464	2
	I-1092	2.01	565	2
	I-1093	1.47	478	2
	I-1094	2.74	489	3
	I-1095	2.72	479	3

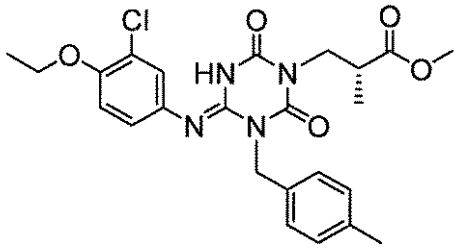
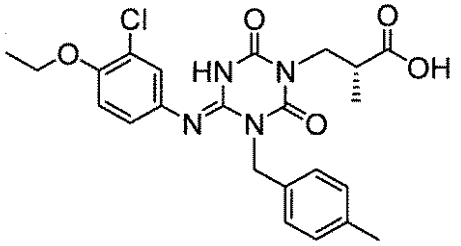
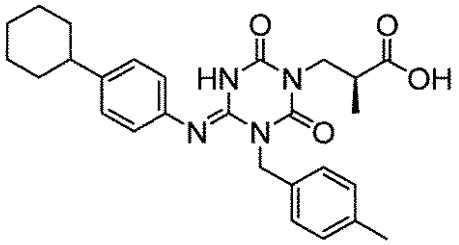
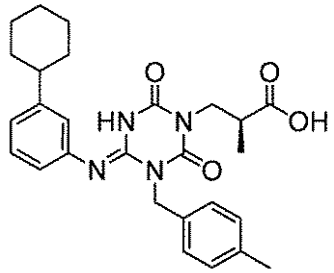
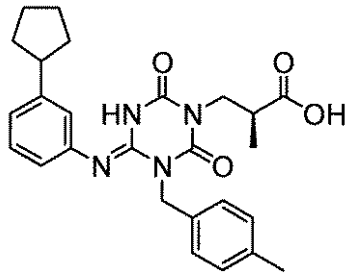
【表２２３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1096	2.80	491	3
	I-1097	2.87	511	3
	I-1098	2.49	475	3
	I-1099	2.56	495	3
	I-1100	2.56	477	3

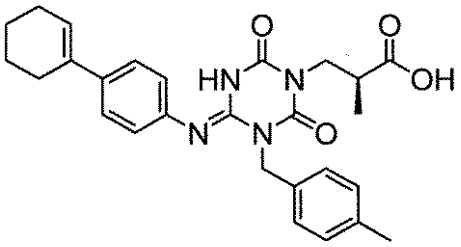
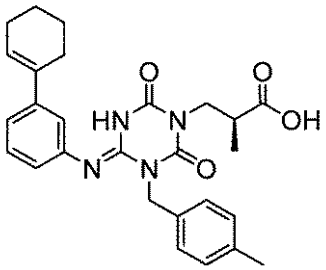
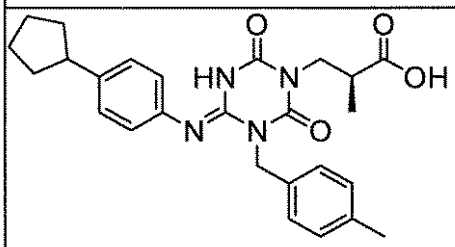
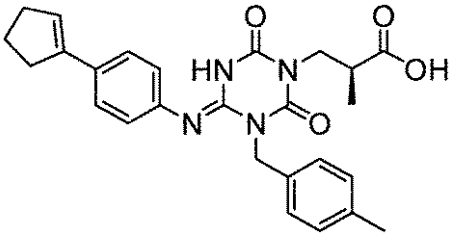
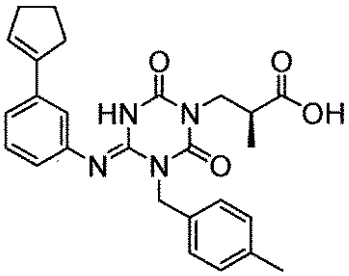
【表２２４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1101	2.62	497	3
	I-1102	2.24	485	3
	I-1103	1.96	471	3
	I-1104	2.33	467	3
	I-1105	2.07	453	3

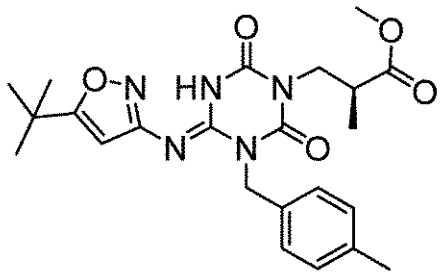
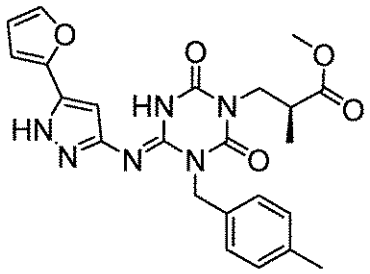
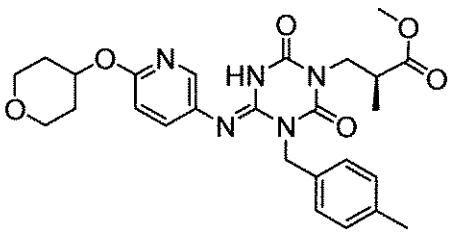
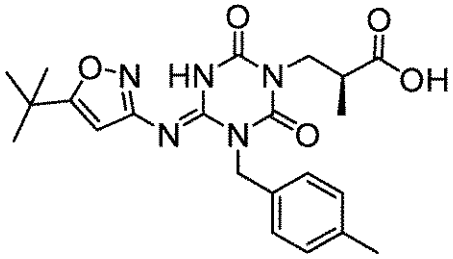
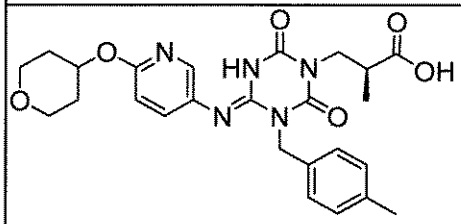
【表２２５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1106	2.43	487	3
	I-1107	2.15	473	3
	I-1108	2.31	477	2
	I-1109	2.32	477	2
	I-1110	2.20	463	2

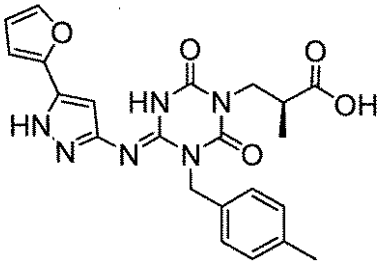
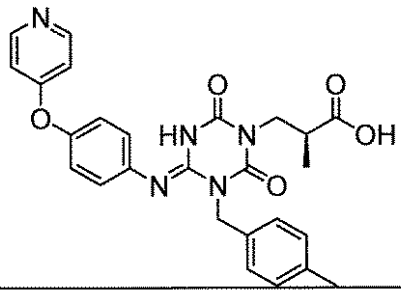
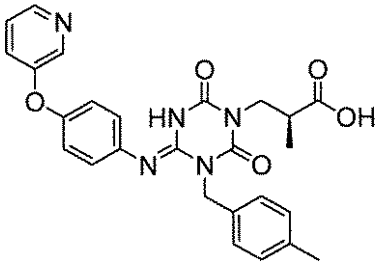
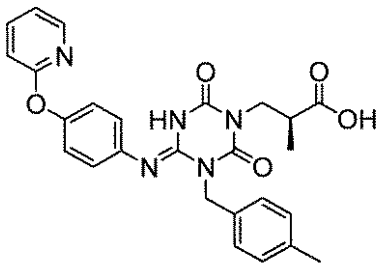
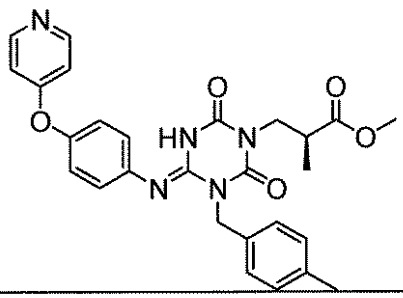
【表２２６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1111	2.25	475	2
	I-1112	2.25	475	2
	I-1113	2.21	463	2
	I-1114	2.15	461	2
	I-1115	2.15	461	2

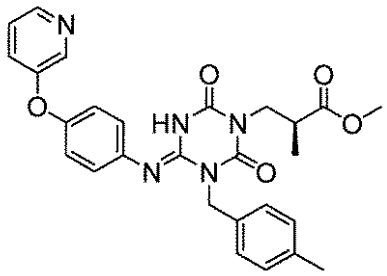
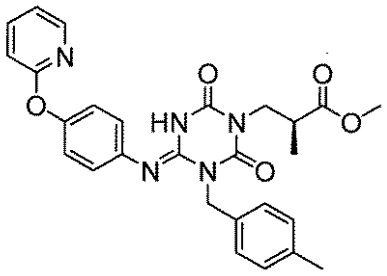
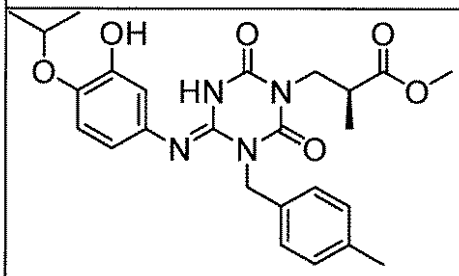
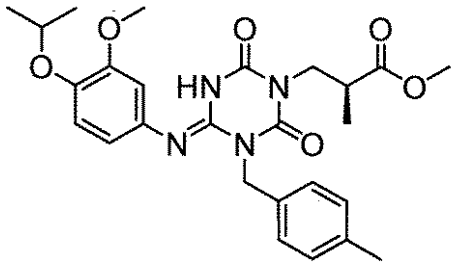
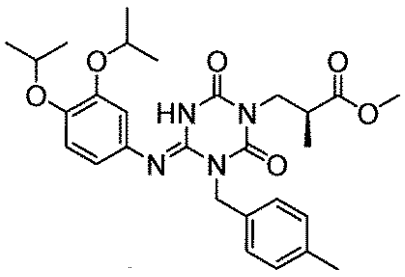
【表２２７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1116	2.64	456	2
	I-1117	2.24	465	2
	I-1118	1.84	510	2
	I-1119	2.35	442	2
	I-1120	1.59	496	2

【表２２８】

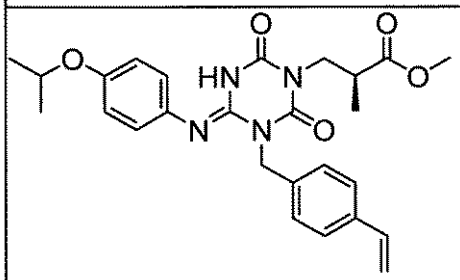
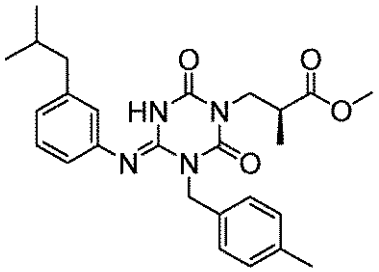
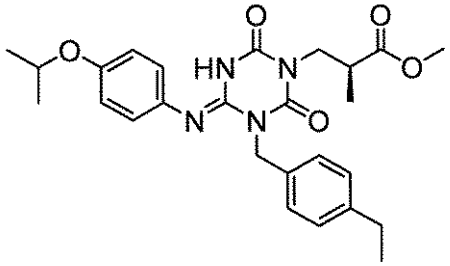
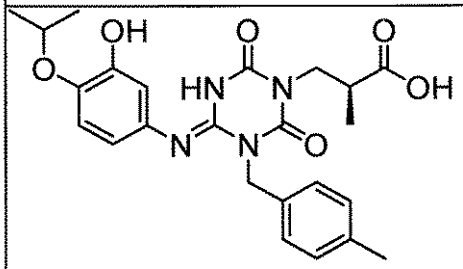
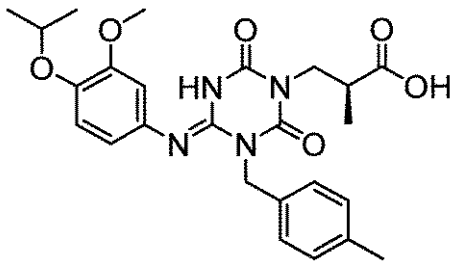
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1121	1.98	451	2
	I-1122	1.26	488	2
	I-1123	1.52	488	2
	I-1124	1.52	488	2
	I-1125	1.73	502	2

【表２２９】

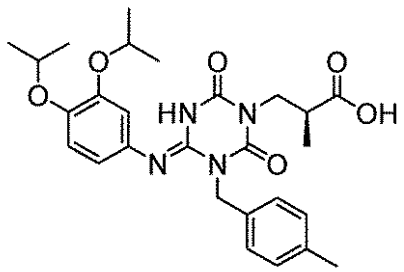
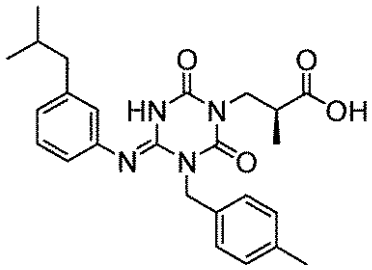
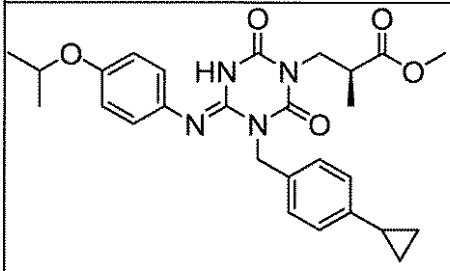
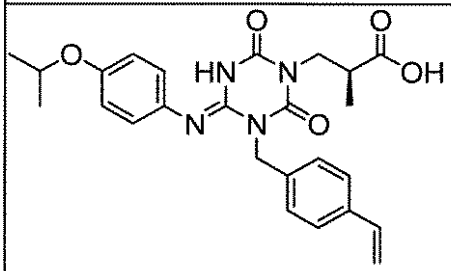
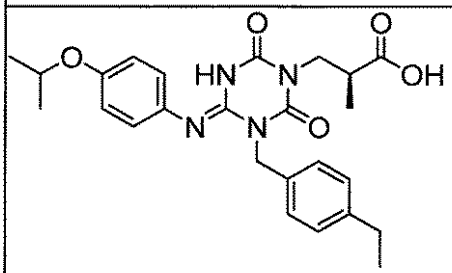
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1126	1.72	502	2
	I-1127	1.58	502	2
	I-1128	2.13	483	3
	I-1129	2.02	497	2
	I-1130	2.27	525	3

【０３２９】

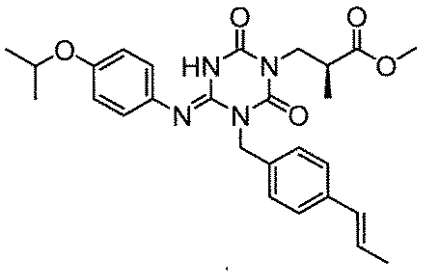
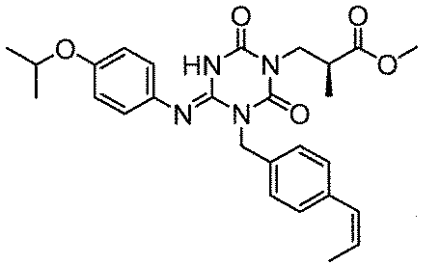
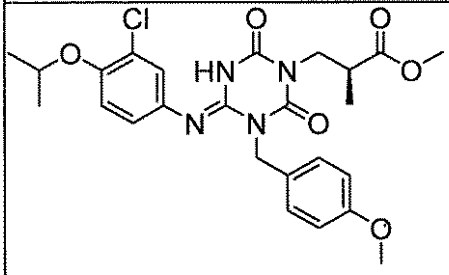
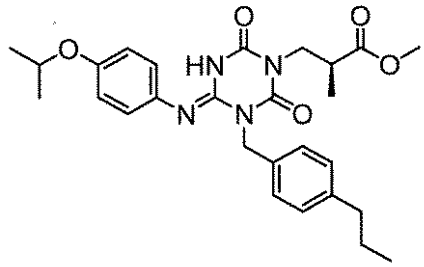
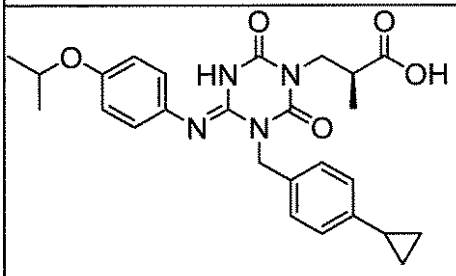
【表２３０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1131	2.13	479	2
	I-1132	2.42	465	2
	I-1133	2.23	481	2
	I-1134	1.68	469	2
	I-1135	1.78	483	2

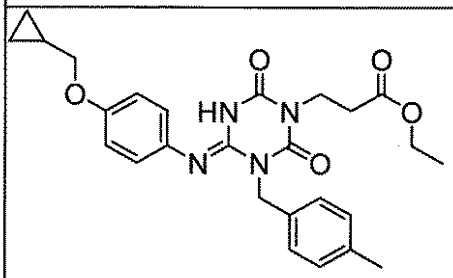
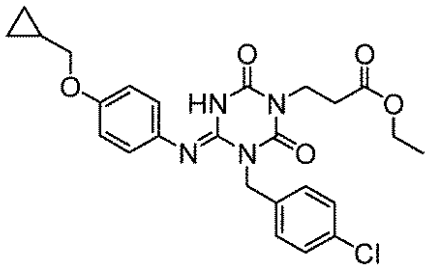
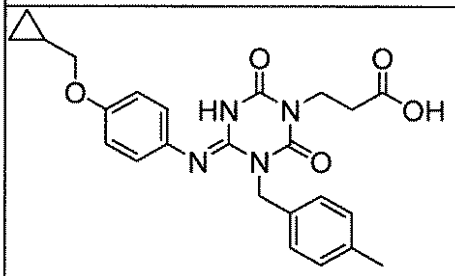
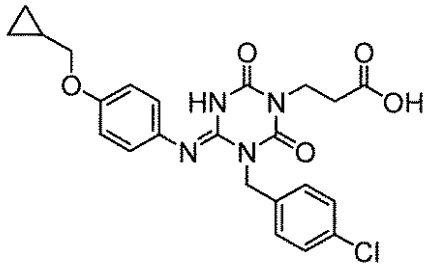
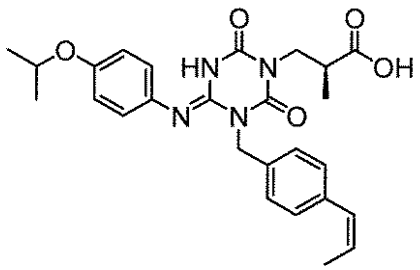
【表２３１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1136	2.06	511	2
	I-1137	2.18	451	2
	I-1138	2.20	493	2
	I-1139	1.92	465	2
	I-1140	1.99	467	2

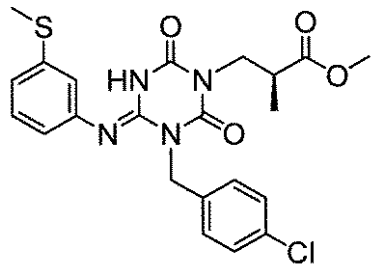
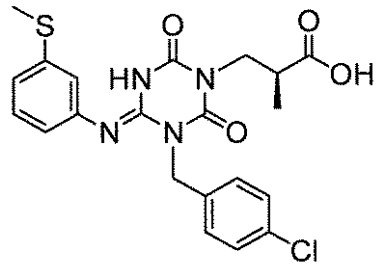
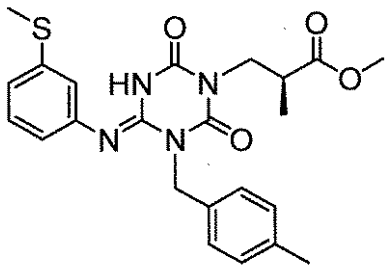
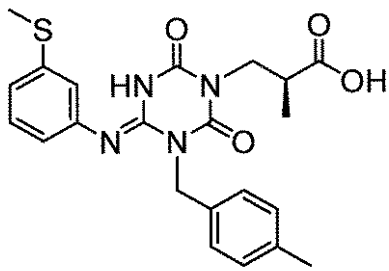
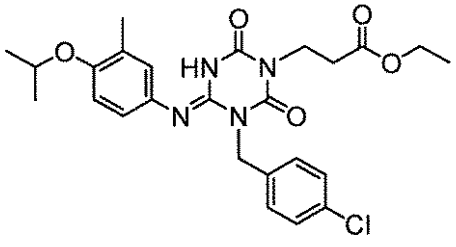
【表２３２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1141	2.25	493	2
	I-1142	2.26	493	2
	I-1143	2.16	517	2
	I-1144	2.36	495	2
	I-1145	1.98	479	2

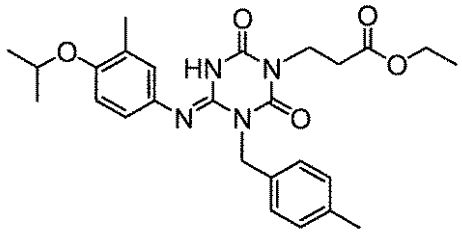
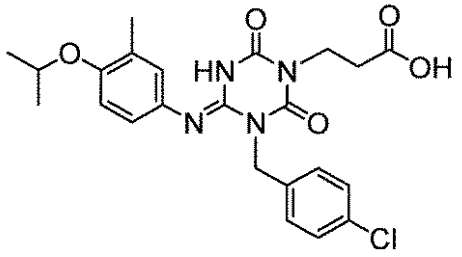
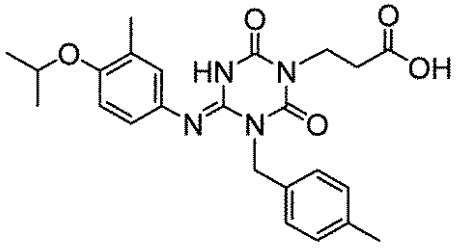
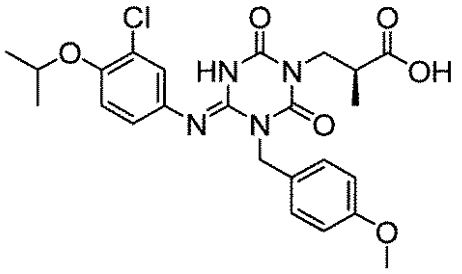
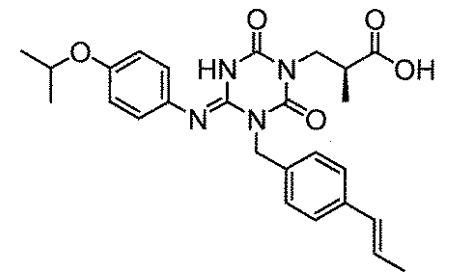
【表２３３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1146	2.37	479	3
	I-1147	2.43	499	3
	I-1148	2.30	451	3
	I-1149	2.08	471	3
	I-1150	2.03	479	2

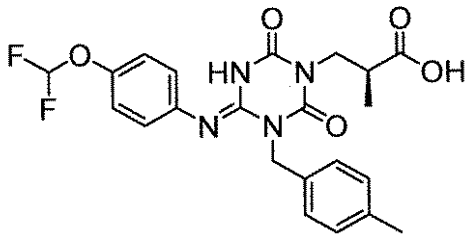
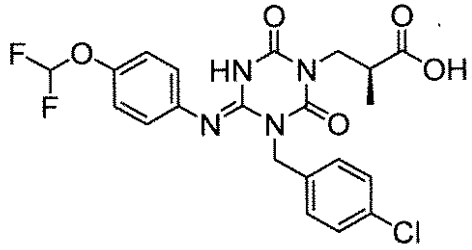
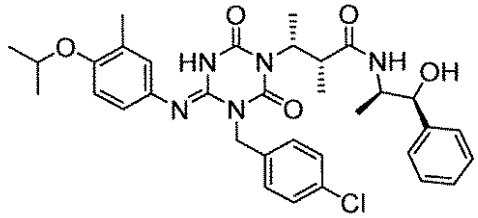
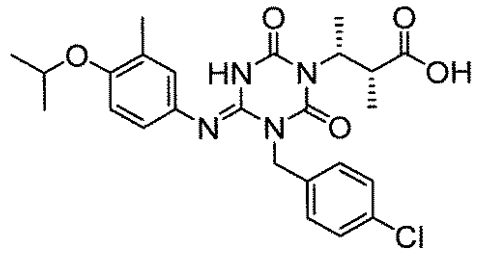
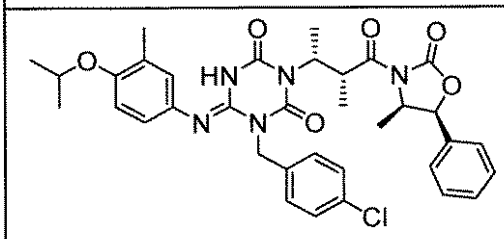
【表２３４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1151	2.19	475	2
	I-1152	2.15	461	3
	I-1153	2.11	455	2
	I-1154	2.07	441	3
	I-1155	2.55	501	3

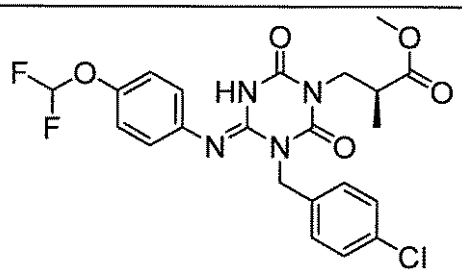
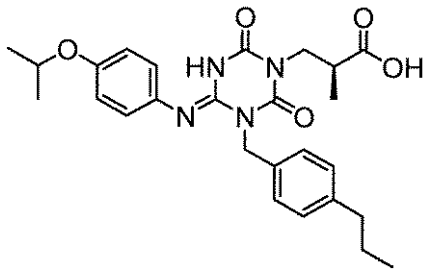
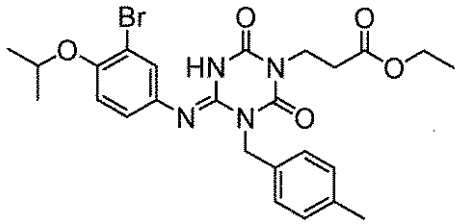
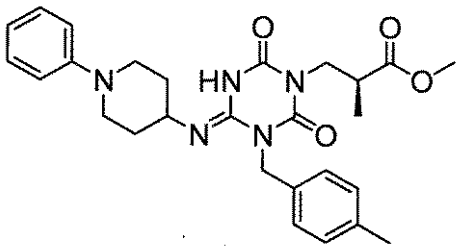
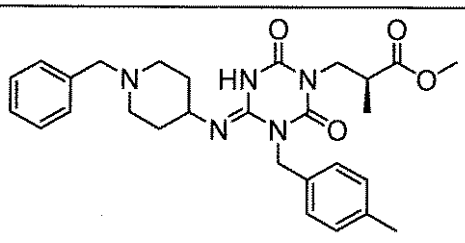
【表２３５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1156	2.49	481	3
	I-1157	2.22	473	3
	I-1158	2.14	453	3
	I-1159	1.92	503	2
	I-1160	2.03	479	2

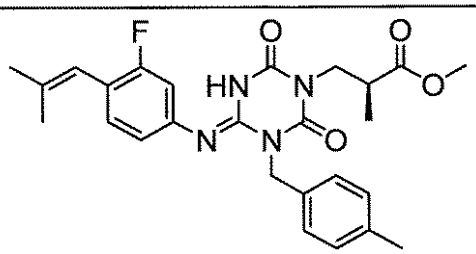
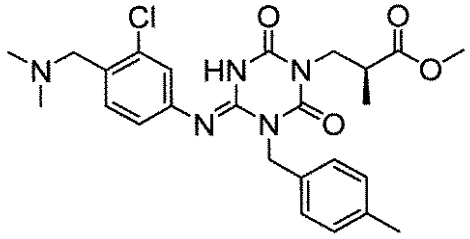
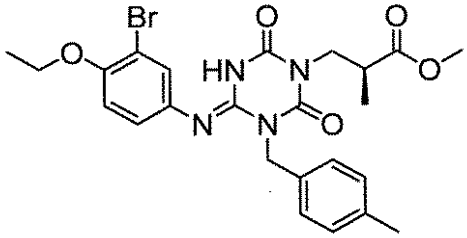
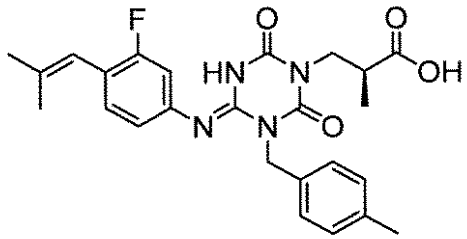
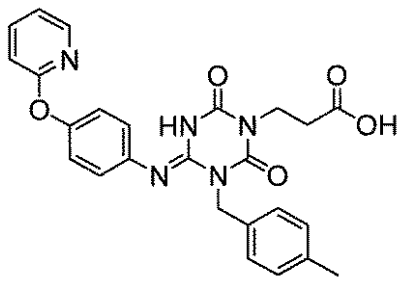
【表２３６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1161	1.82	461	2
	I-1162	1.89	481	2
	I-1163	2.36	634	2
	I-1164	2.13	501	2
	I-1165	2.66	660	2

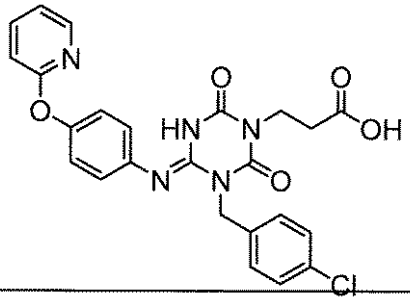
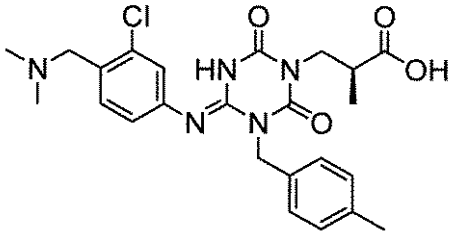
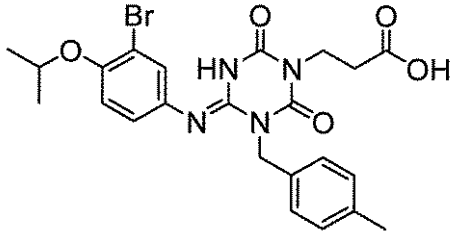
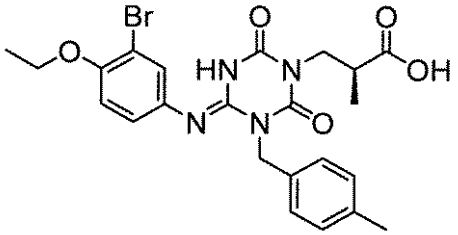
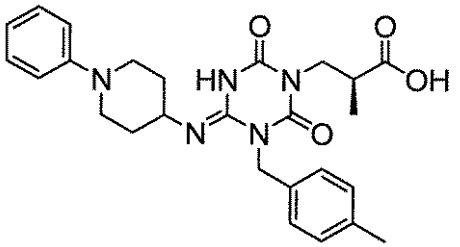
【表２３７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1166	2.14	495	2
	I-1167	2.13	481	2
	I-1168	2.37	545	2
	I-1169	1.91	492	2
	I-1170	1.53	506	2

【表２３８】

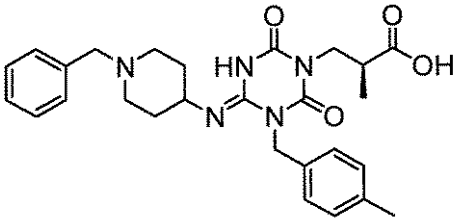
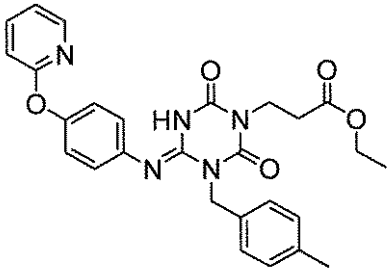
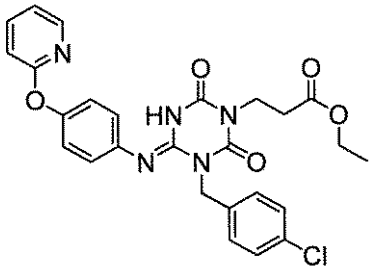
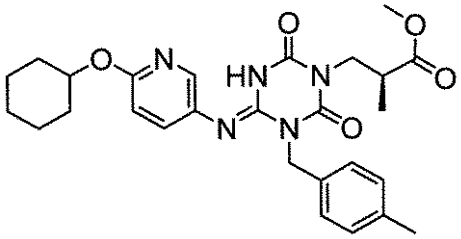
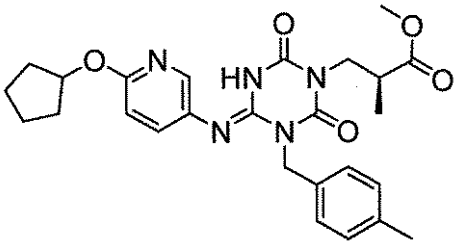
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1171	2.68	481	3
	I-1172	1.63	500	2
	I-1173	2.23	531	2
	I-1174	2.42	467	3
	I-1175	1.66	474	3

【表２３９】

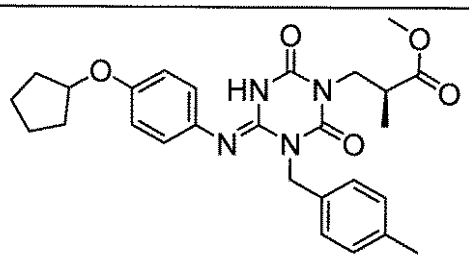
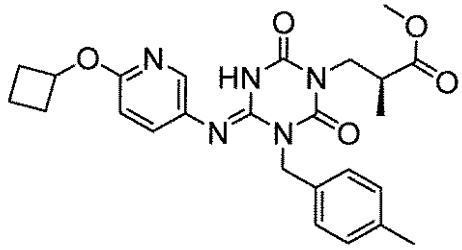
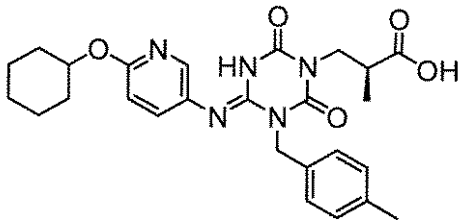
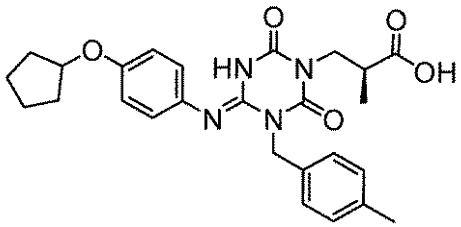
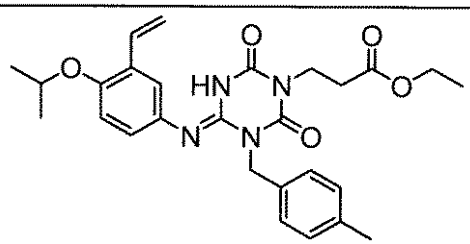
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1176	1.75	494	3
	I-1177	1.40	486	2
	I-1178	2.04	517	2
	I-1179	1.98	517	2
	I-1180	1.58	478	2

【０３３０】

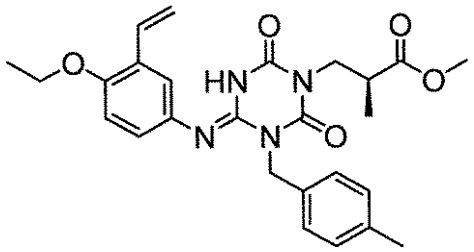
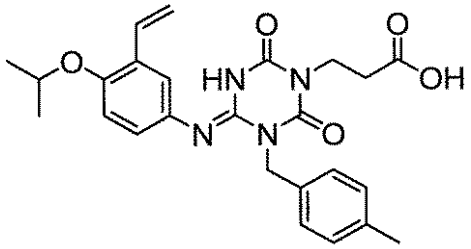
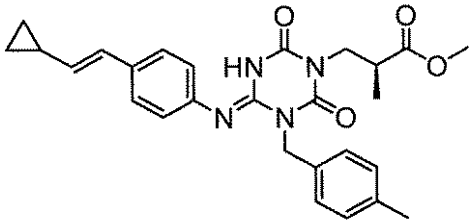
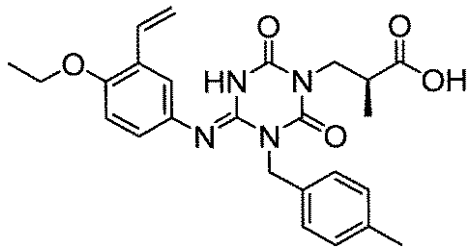
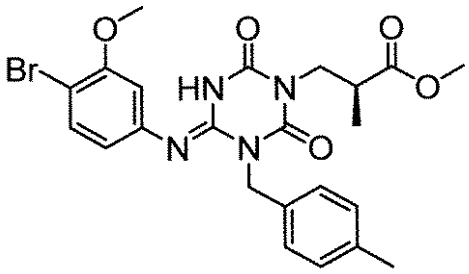
【表２４０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1181	1.43	492	2
	I-1182	1.76	502	2
	I-1183	1.86	522	2
	I-1184	2.34	508	2
	I-1185	2.19	494	2

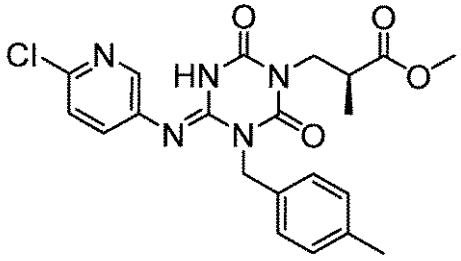
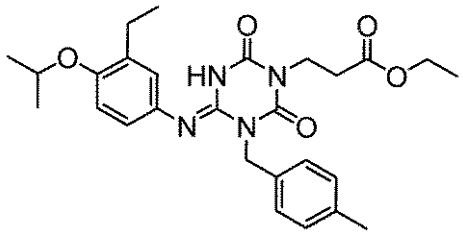
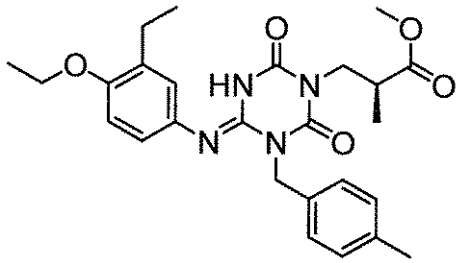
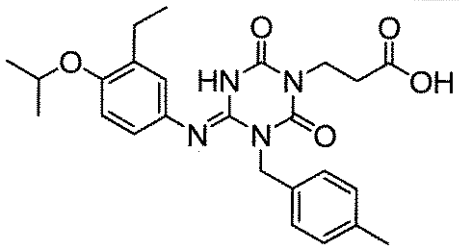
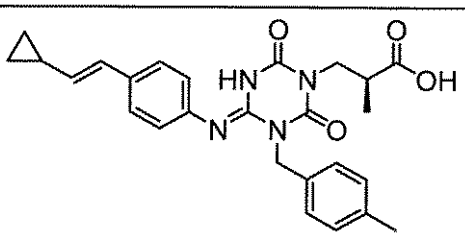
【表２４１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1186	2.28	493	2
	I-1187	2.32	480	3
	I-1188	2.09	494	2
	I-1189	2.05	479	2
	I-1190	2.34	493	2

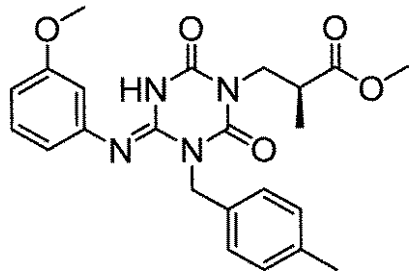
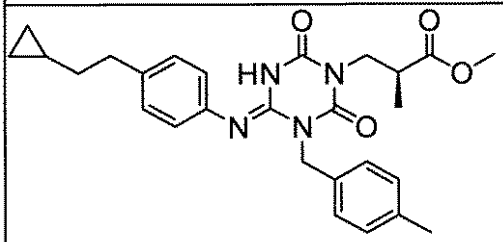
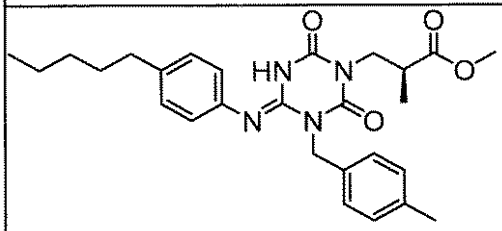
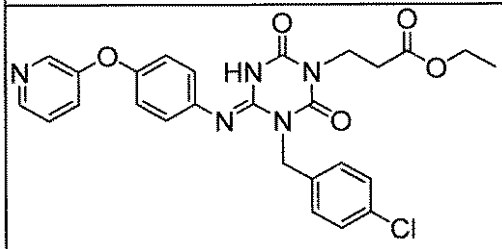
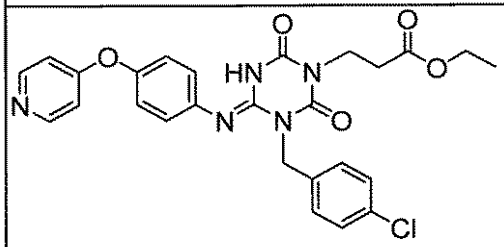
【表２４２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1191	2.21	479	2
	I-1192	2.02	465	2
	I-1193	2.32	475	2
	I-1194	1.98	465	2
	I-1195	2.22	517	2

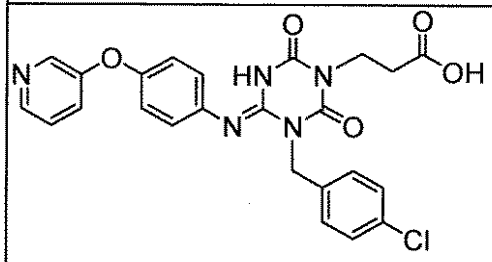
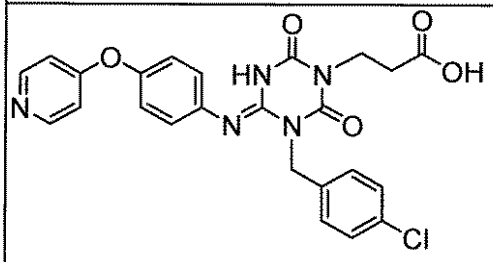
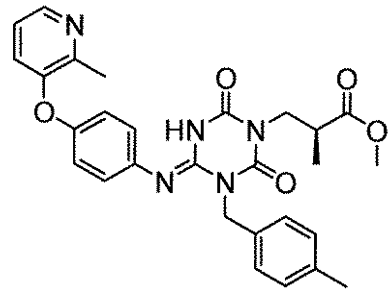
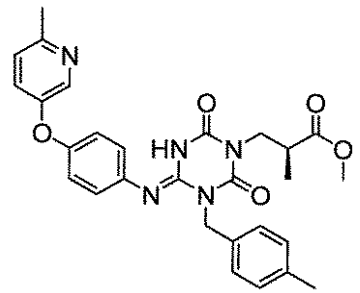
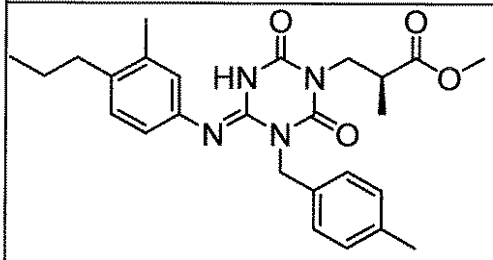
【表２４３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1196	1.97	444	2
	I-1197	2.44	495	2
	I-1198	2.30	481	2
	I-1199	2.11	467	2
	I-1200	2.12	461	2

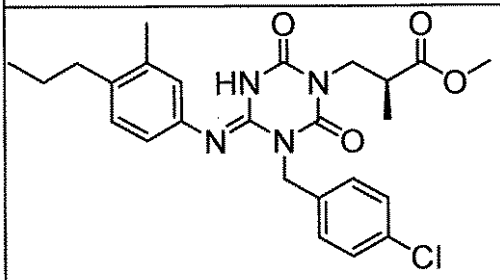
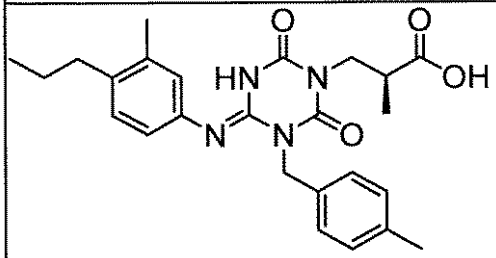
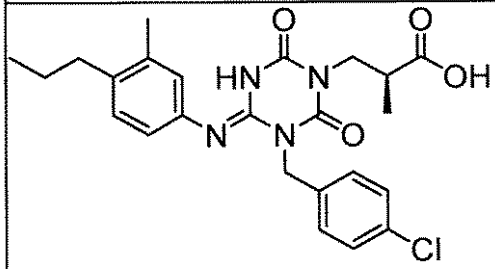
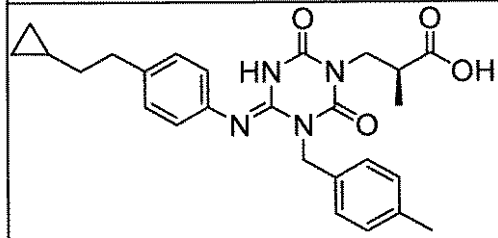
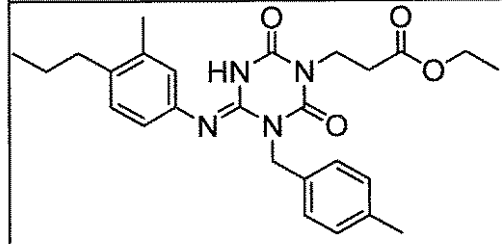
【表２４４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1201	1.99	439	2
	I-1202	2.44	477	2
	I-1203	2.59	479	2
	I-1204	2.04	522	3
	I-1205	1.50	522	3

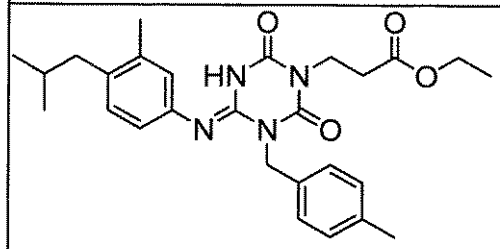
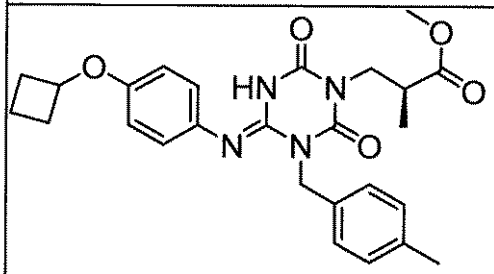
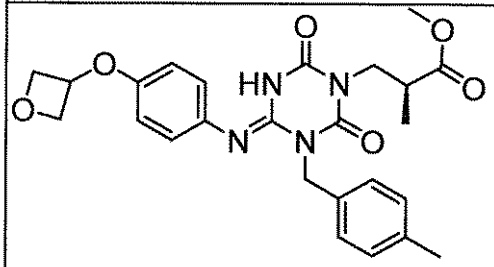
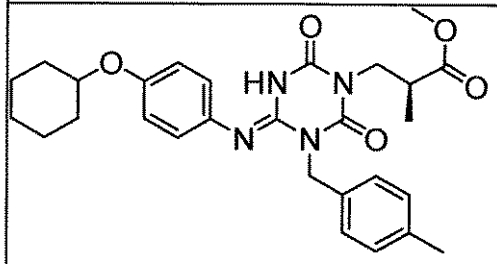
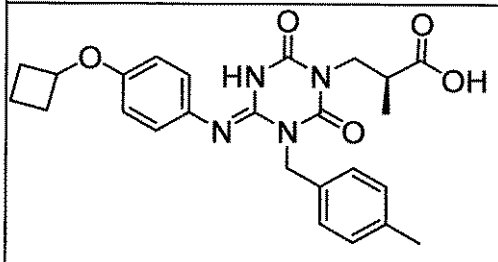
【表２４５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1206	1.67	494	3
	I-1207	1.22	494	3
	I-1208	1.75	516	3
	I-1209	1.80	516	3
	I-1210	2.61	465	3

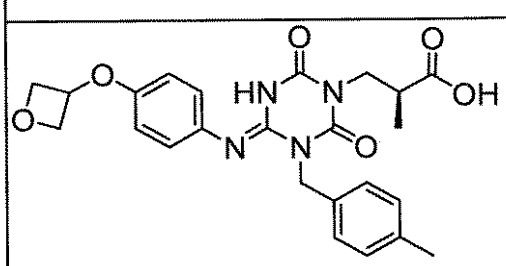
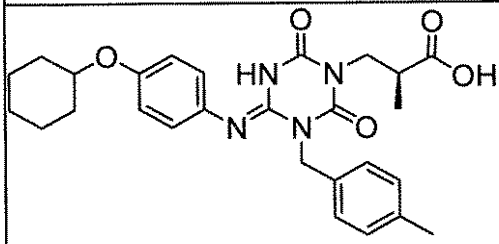
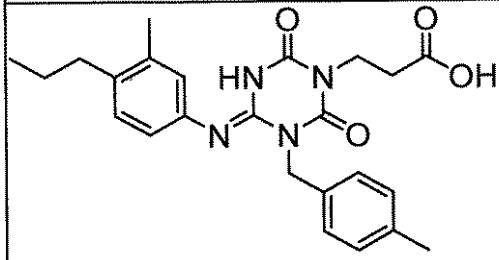
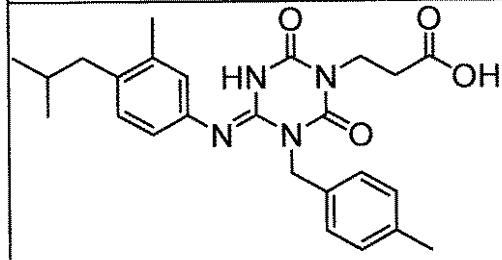
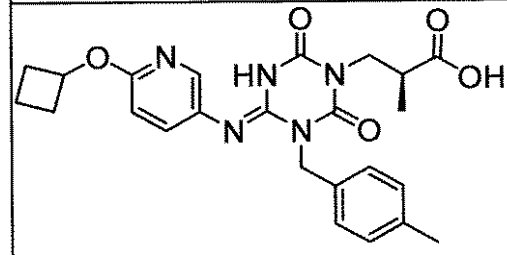
【表２４６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1211	2.67	485	3
	I-1212	2.35	451	3
	I-1213	2.42	471	3
	I-1214	2.20	463	2
	I-1215	2.63	465	3

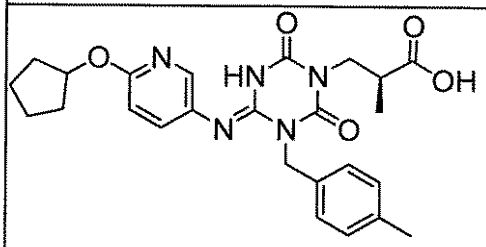
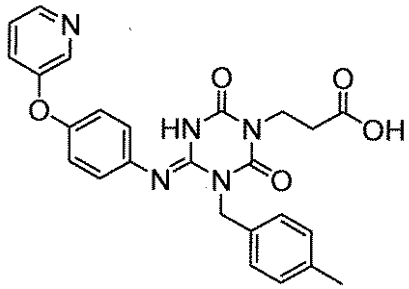
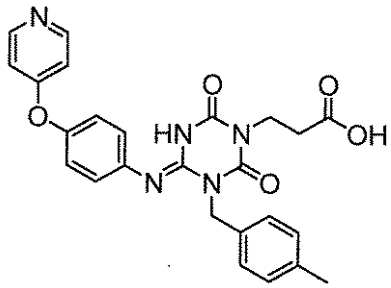
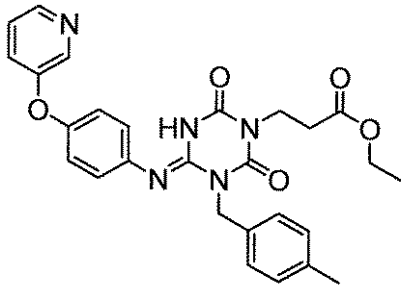
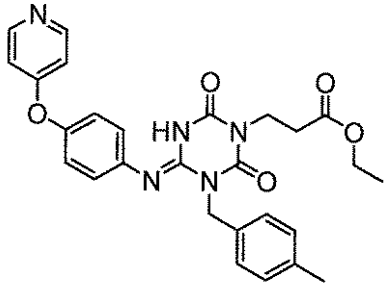
【表２４７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1216	2.74	479	3
	I-1217	2.41	479	3
	I-1218	1.77	481	2
	I-1219	2.63	507	3
	I-1220	1.96	465	2

【表２４８】

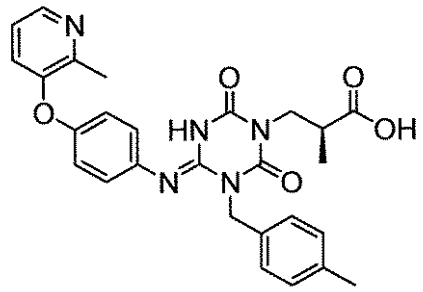
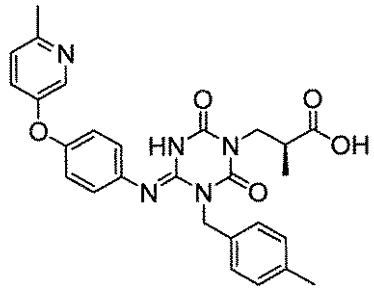
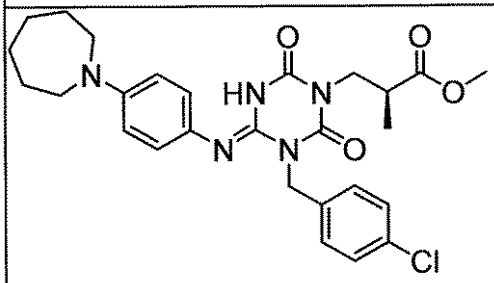
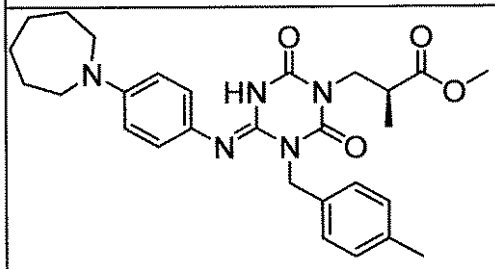
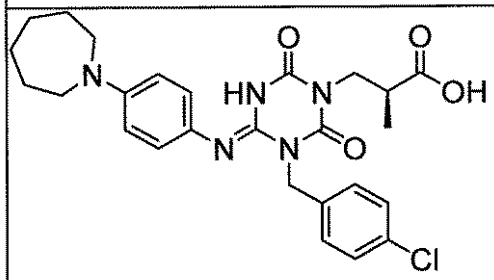
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1221	1.54	467	2
	I-1222	2.17	493	2
	I-1223	2,28	437	3
	I-1224	2.41	451	3
	I-1225	1.86	466	2

【表２４９】

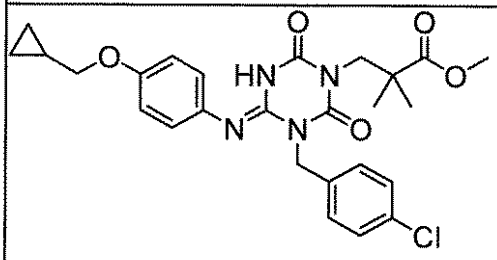
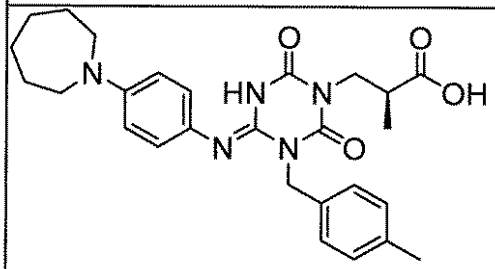
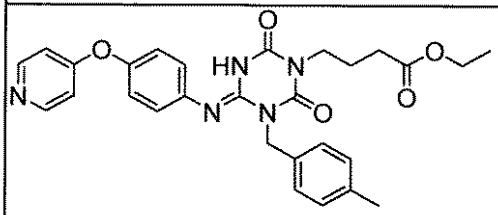
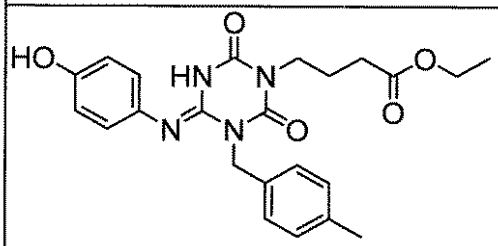
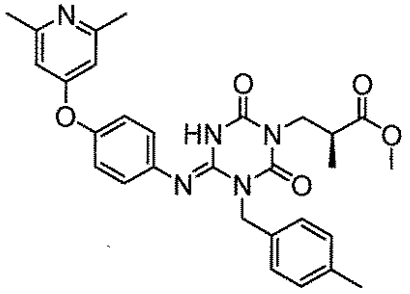
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1226	1.96	480	2
	I-1227	1.40	474	2
	I-1228	1.17	474	2
	I-1229	1.76	502	2
	I-1230	1.35	502	2

【０３３１】

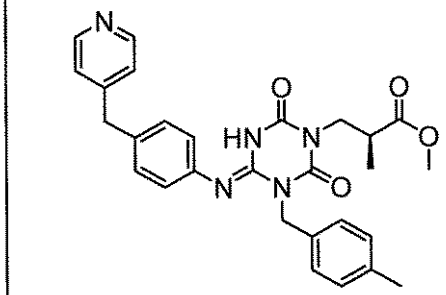
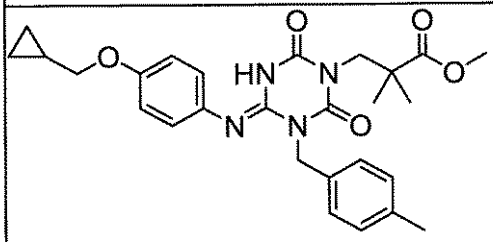
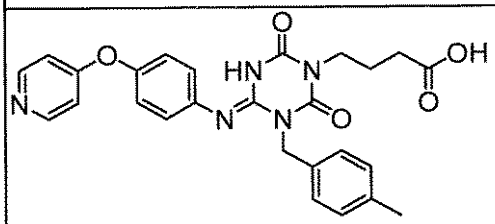
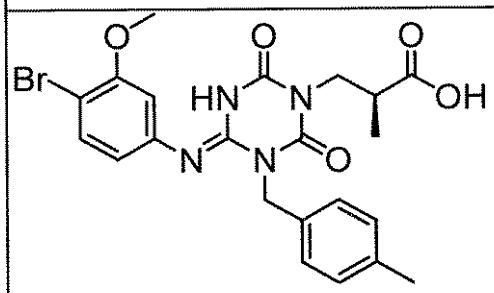
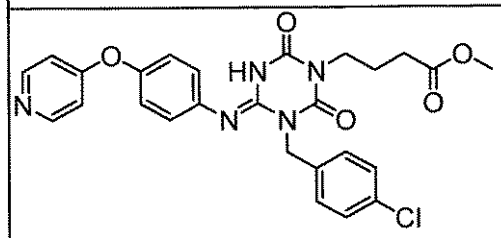
【表２５０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1231	1.34	502	2
	I-1232	1.37	502	2
	I-1233	2.29	526	2
	I-1234	2.25	506	2
	I-1235	2.02	512	2

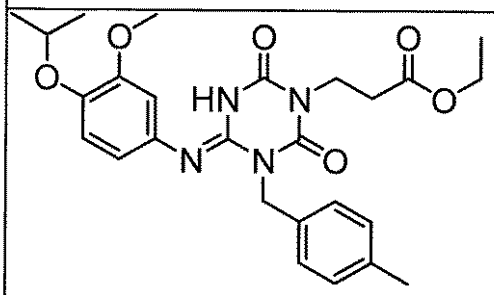
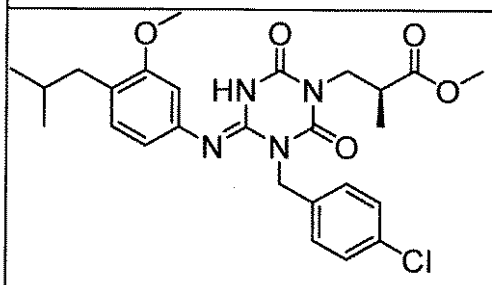
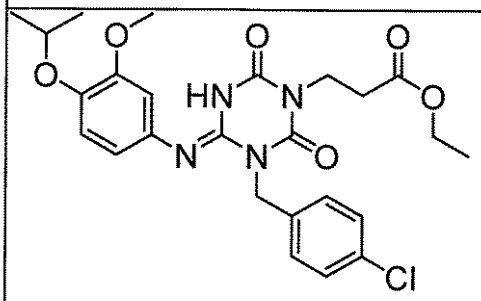
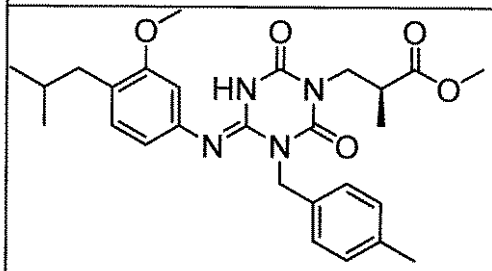
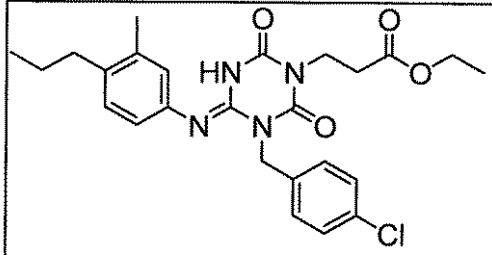
【表２５１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1236	2.30	513	2
	I-1237	1.98	492	2
	I-1238	1.50	516	2
	I-1239	1.72	439	2
	I-1240	1.35	530	2

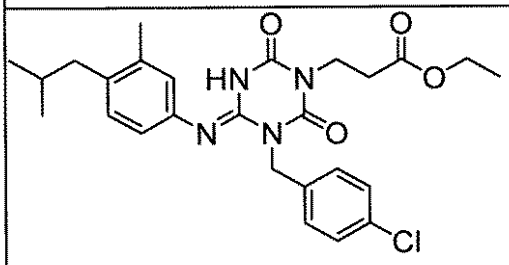
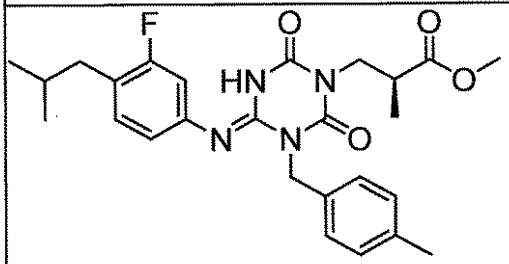
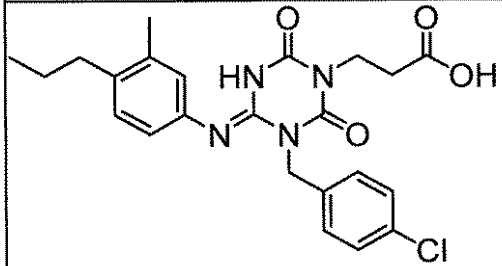
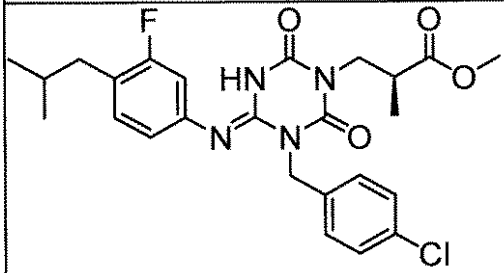
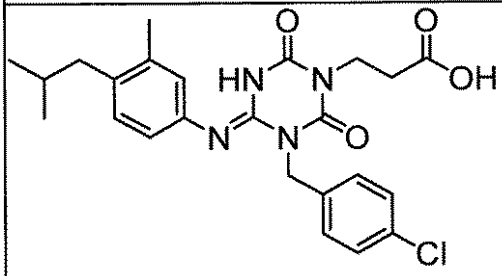
【表２５２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1241	1.29	500	2
	I-1242	2.24	493	2
	I-1243	1.23	488	2
	I-1244	1.98	503	2
	I-1245	1.47	522	2

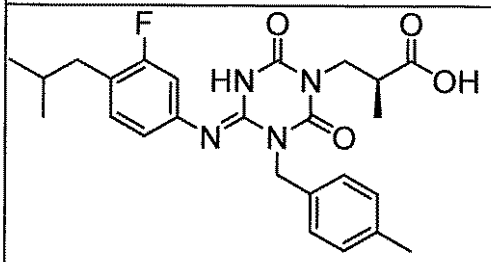
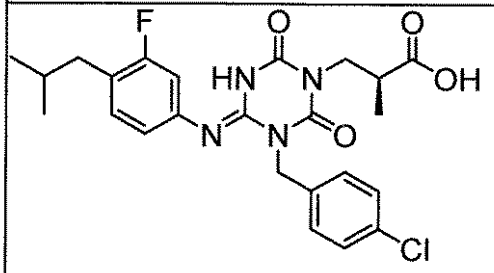
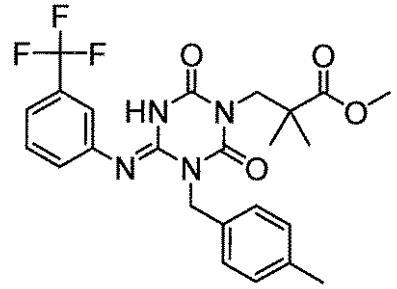
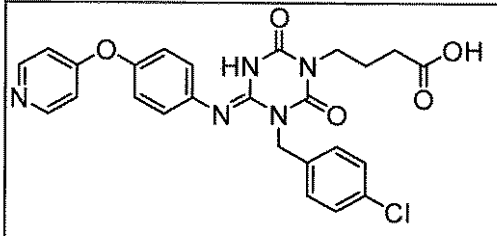
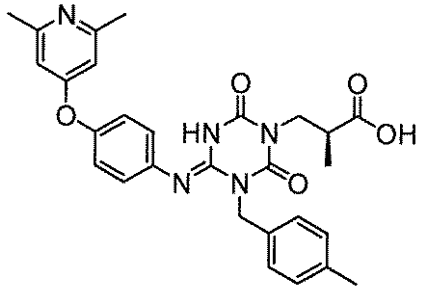
【表２５３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1246	2.30	497	3
	I-1247	2.58	515	2
	I-1248	2.37	517	3
	I-1249	2.52	495	2
	I-1250	2.69	485	3

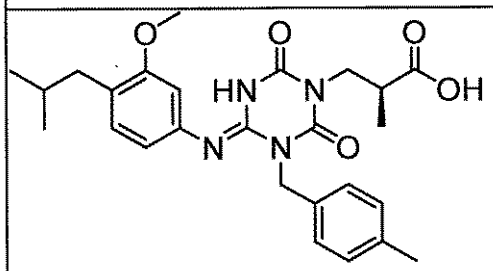
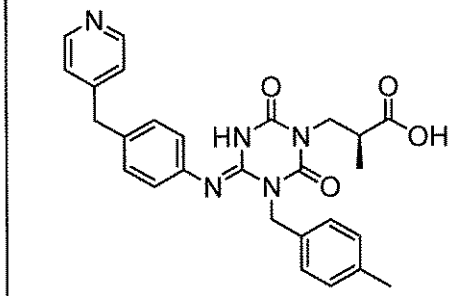
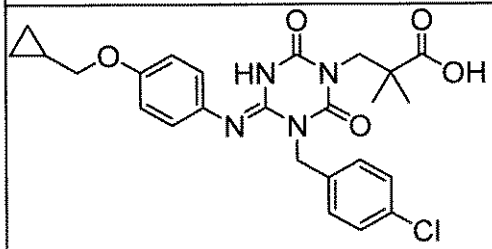
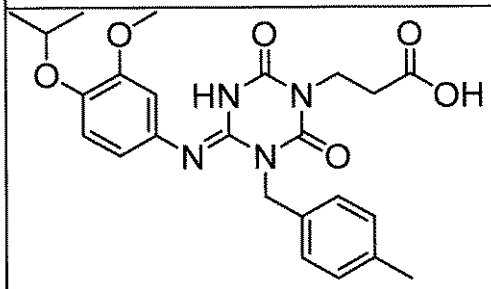
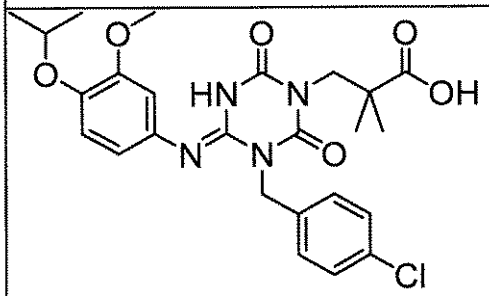
【表２５４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1251	2.80	499	3
	I-1252	2.74	483	3
	I-1253	2.35	457	3
	I-1254	2.81	503	3
	I-1255	2.47	471	3

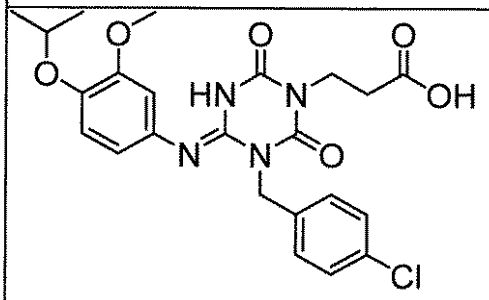
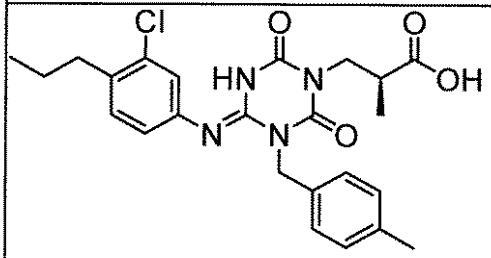
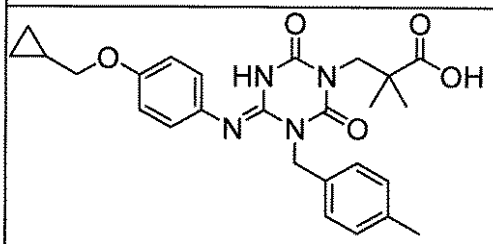
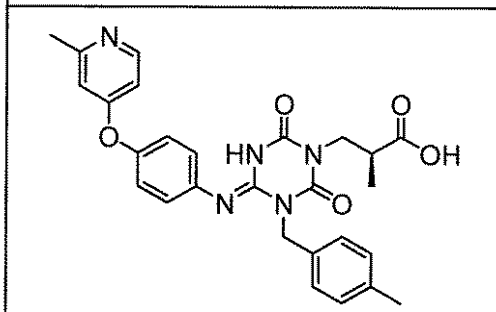
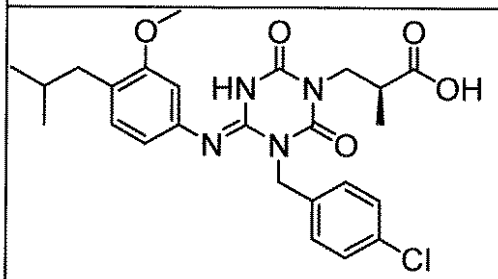
【表２５５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1256	2.50	469	3
	I-1257	2.57	489	3
	I-1258	2.40	491	2
	I-1259	1.28	508	2
	I-1260	1.25	516	3

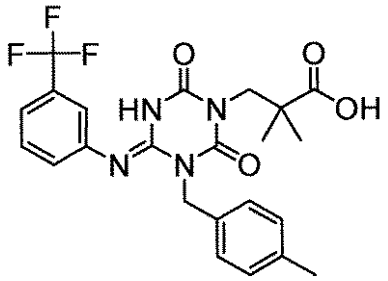
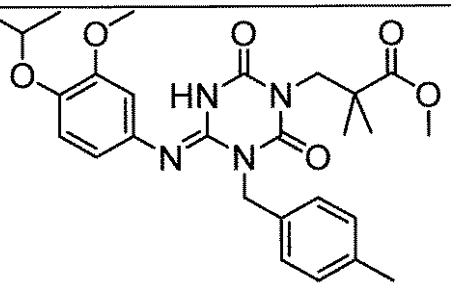
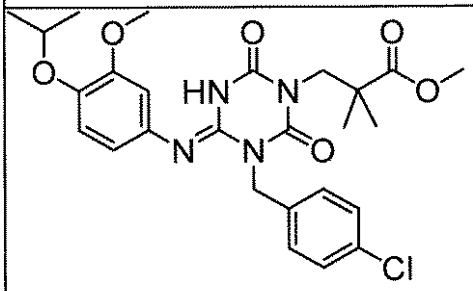
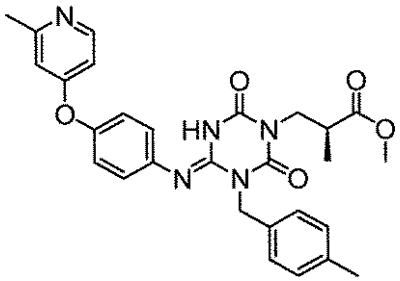
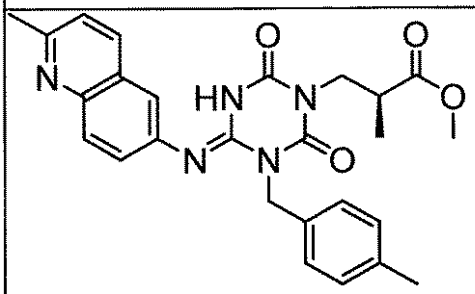
【表２５６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1261	2.28	481	2
	I-1262	1.23	486	3
	I-1263	2.02	499	2
	I-1264	1.95	469	3
	I-1265	1.96	517	2

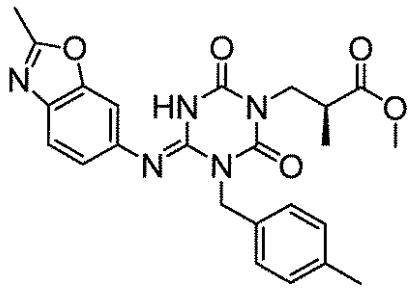
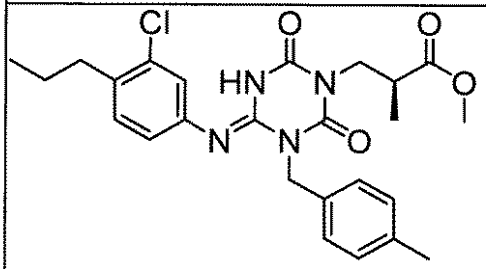
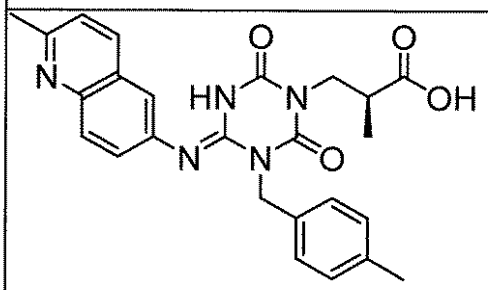
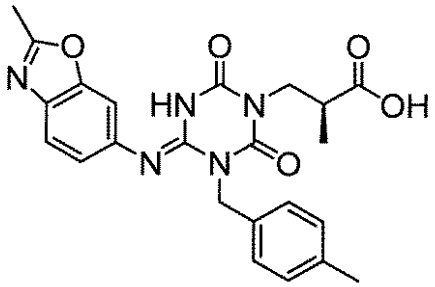
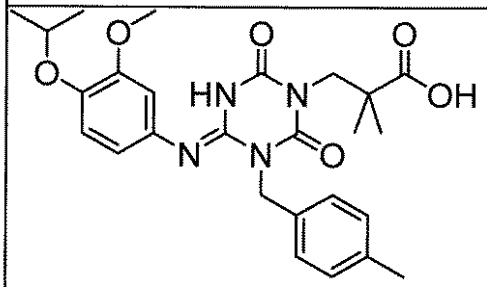
【表２５７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1266	1.81	489	2
	I-1267	2.52	471	3
	I-1268	1.97	479	2
	I-1269	1.22	502	3
	I-1270	2.34	501	2

【表２５８】

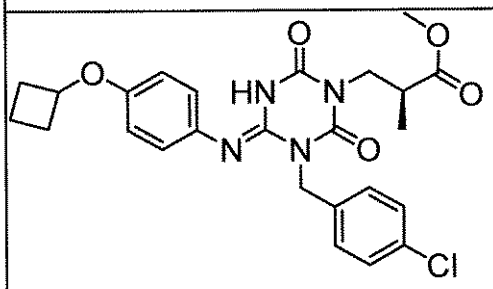
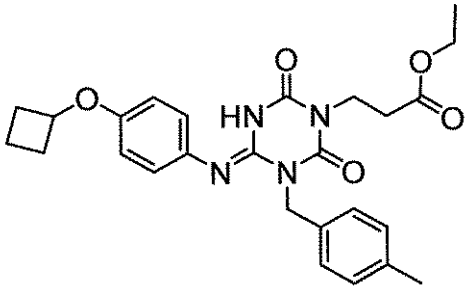
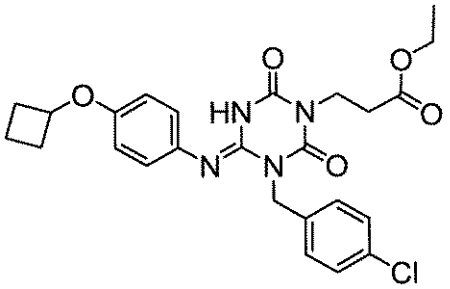
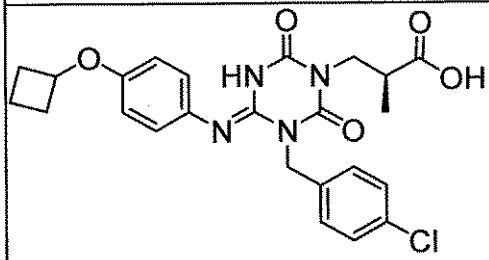
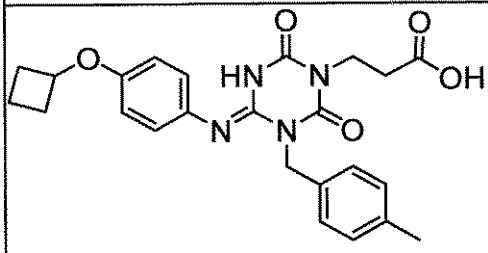
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1271	2.13	477	2
	I-1272	2.17	511	2
	I-1273	2.25	531	2
	I-1274	1.34	516	2
	I-1275	1.33	474	2

【表２５９】

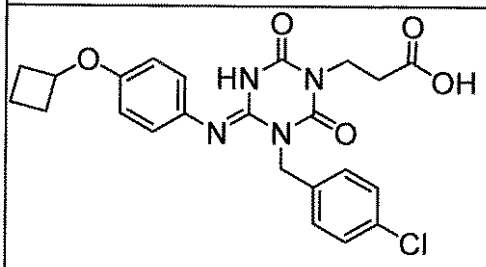
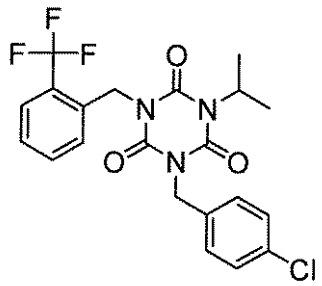
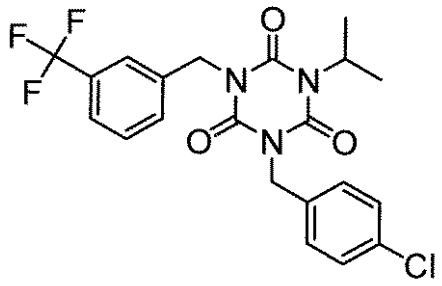
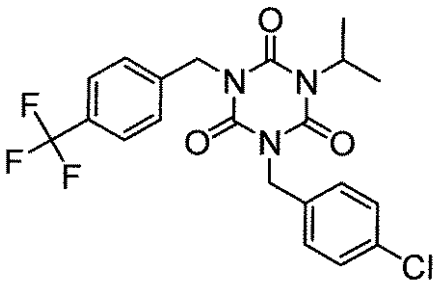
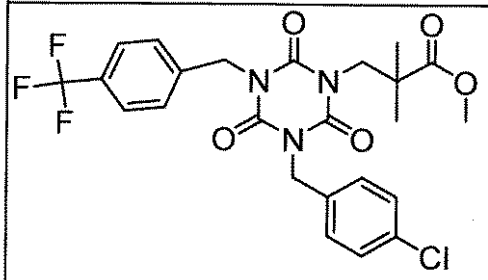
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1276	1.84	464	2
	I-1277	2.55	485	2
	I-1278	1.19	460	2
	I-1279	1.57	450	2
	I-1280	1.87	497	2

【０３３２】

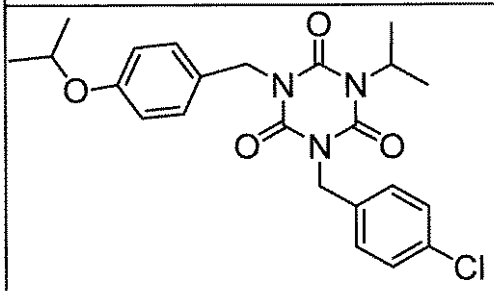
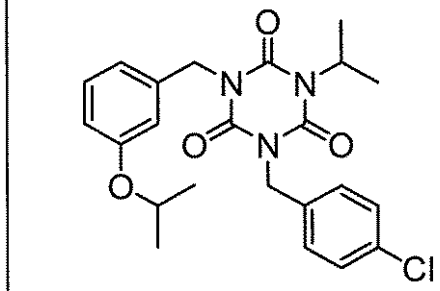
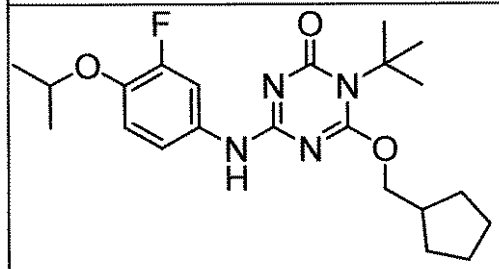
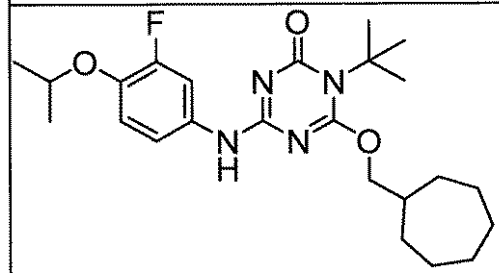
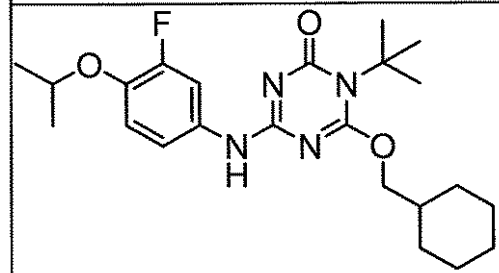
【表２６０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1281	2.26	499	2
	I-1282	2.21	479	2
	I-1283	2.28	499	2
	I-1284	2.01	485	2
	I-1285	1.89	451	2

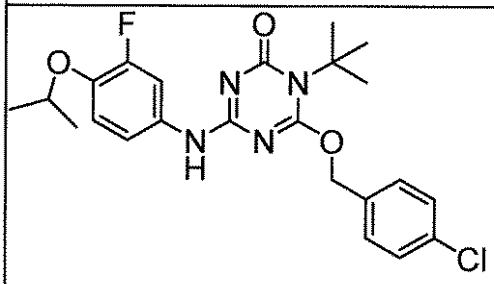
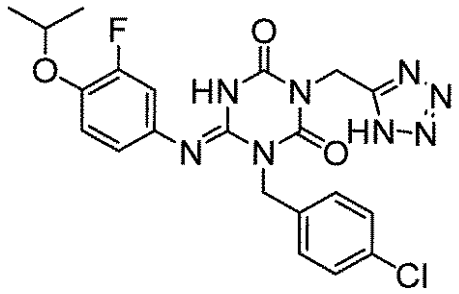
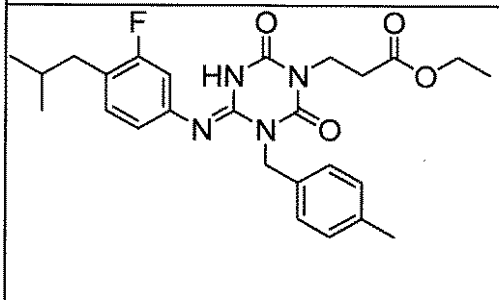
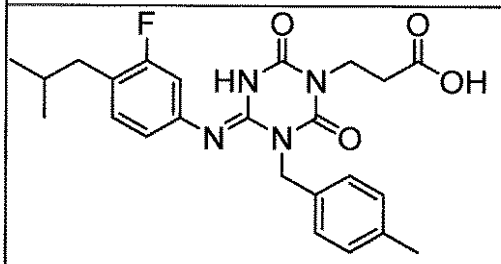
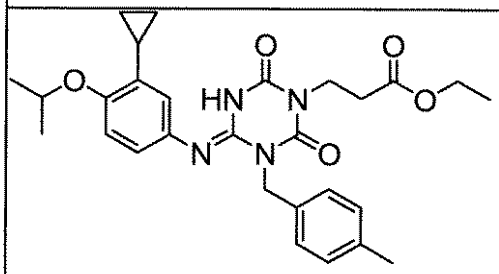
【表２６１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1286	1.95	471	2
	I-1287	2.82	453	3
	I-1288	2.83	454	3
	I-1289	2.85	454	3
	I-1290	2.67	526	2

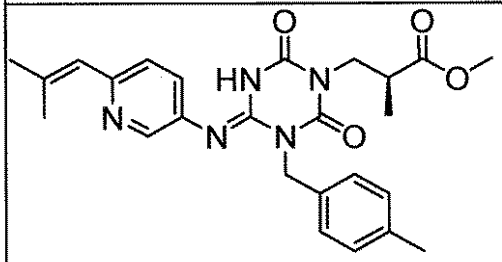
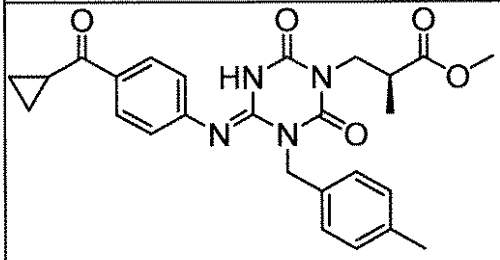
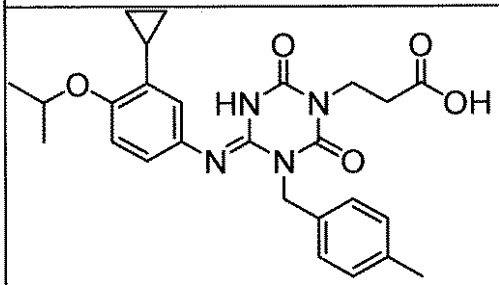
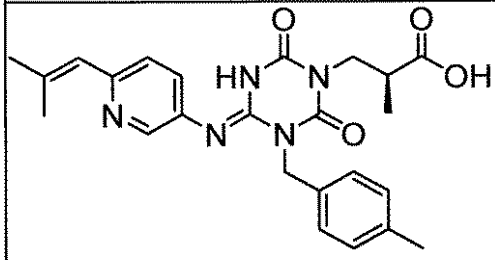
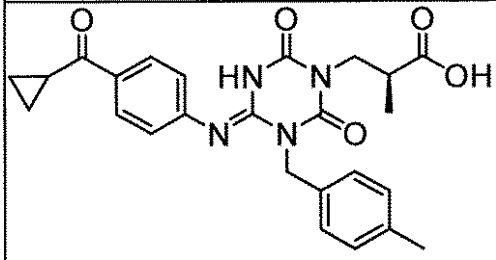
【表２６２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1291	2.07	443	3
	I-1292	2.05	444	3
	I-1293	2.54	419	2
	I-1294	2.77	447	2
	I-1295	2.65	433	2

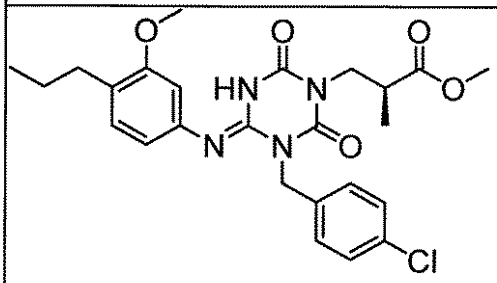
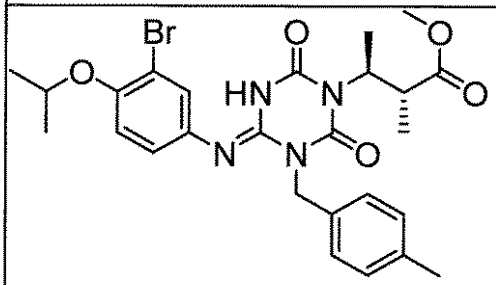
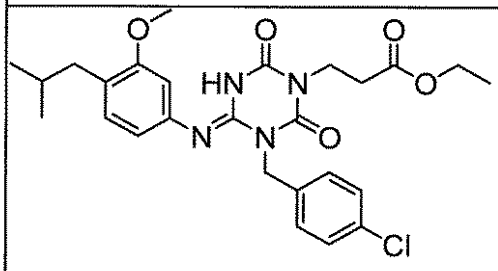
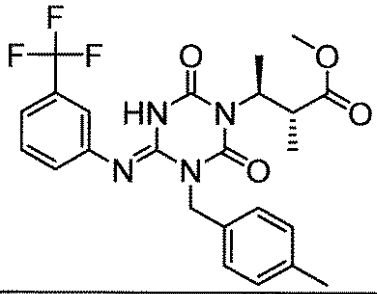
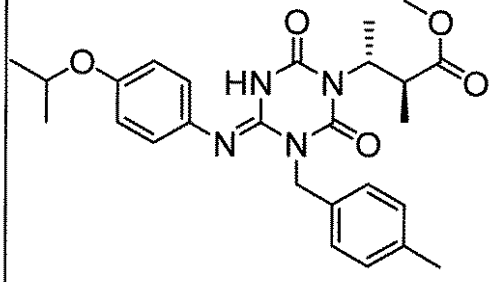
【表２６３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1296	2.45	462	2
	I-1297	1.89	487	2
	I-1298	2.76	483	3
	I-1299	2.44	455	3
	I-1300	2.40	507	2

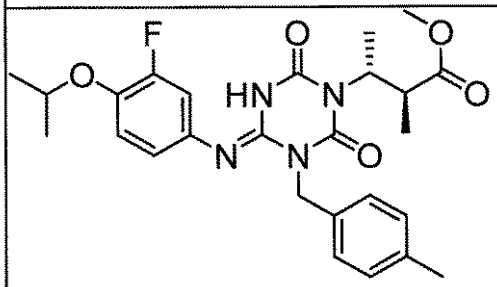
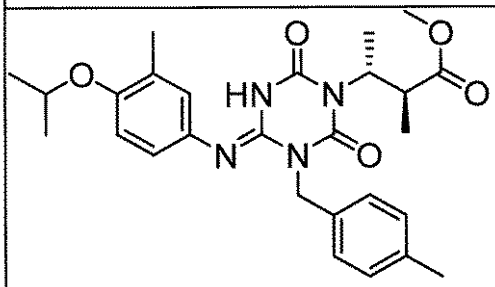
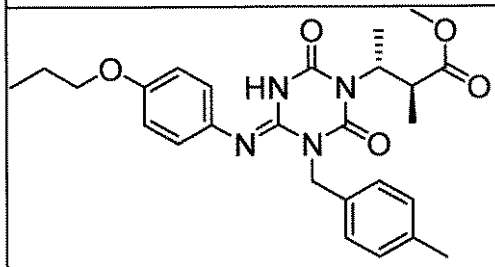
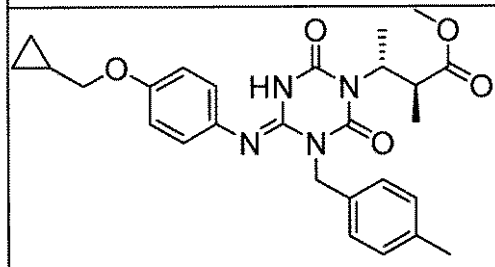
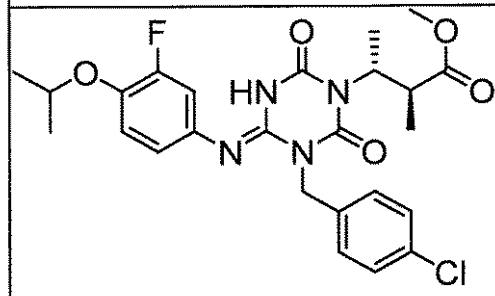
【表２６４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1301	1.63	464	2
	I-1302	2.10	477	2
	I-1303	2.08	479	2
	I-1304	1.43	450	2
	I-1305	1.87	463	2

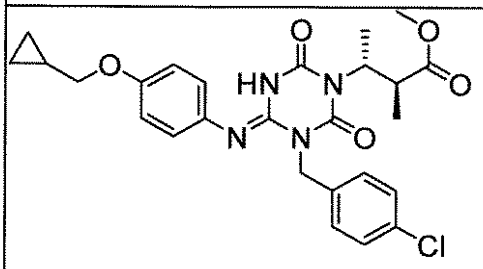
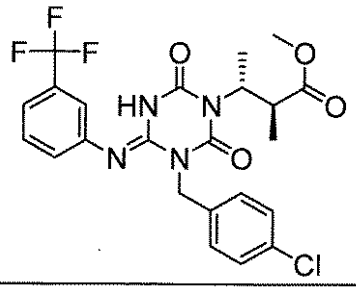
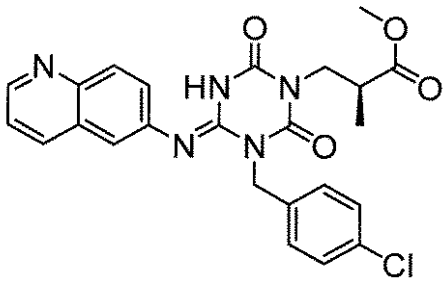
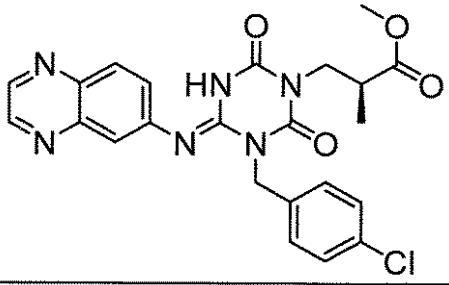
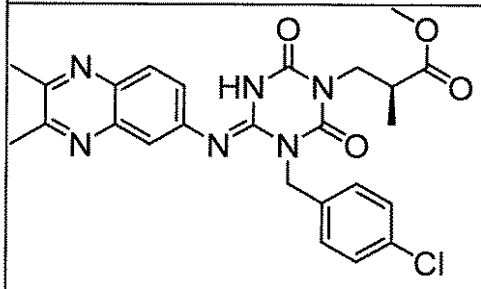
【表２６５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1306	2.46	501	2
	I-1307	2.52	561	2
	I-1308	2.60	515	2
	I-1309	2.44	491	2
	I-1310	2.27	481	2

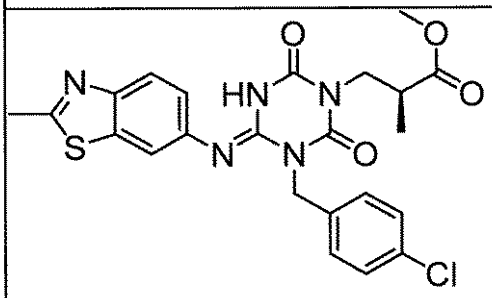
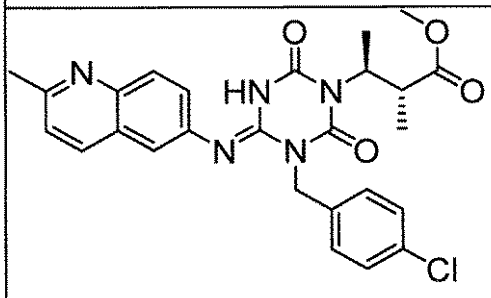
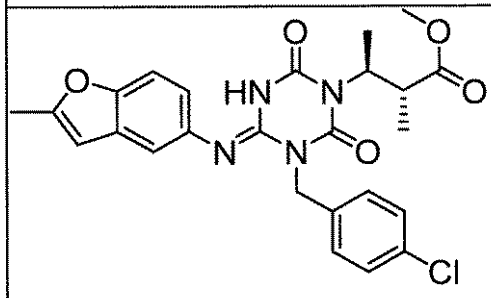
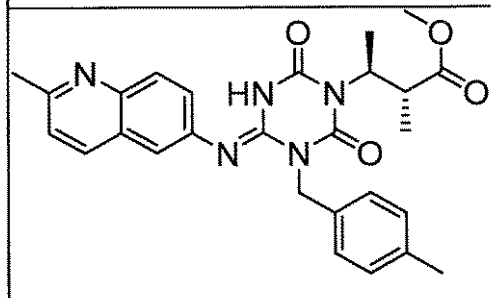
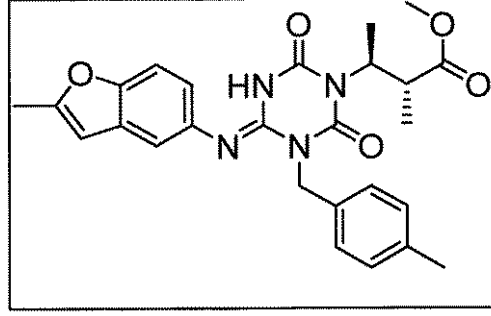
【表２６６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1311	2.37	499	2
	I-1312	2.43	495	2
	I-1313	2.32	481	2
	I-1314	2.28	493	2
	I-1315	2.45	519	2

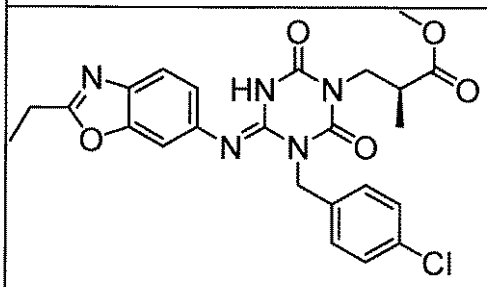
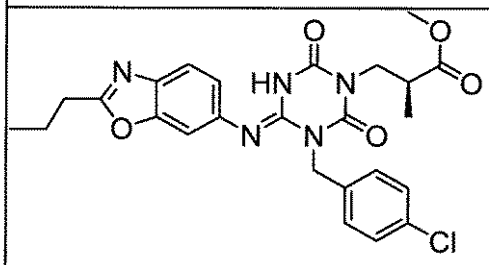
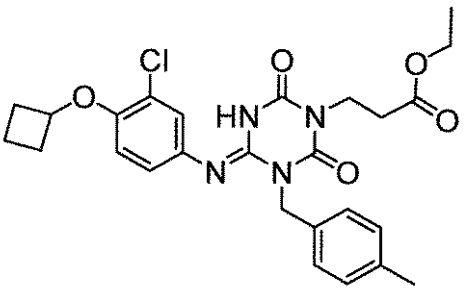
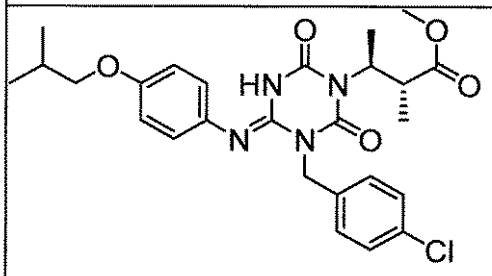
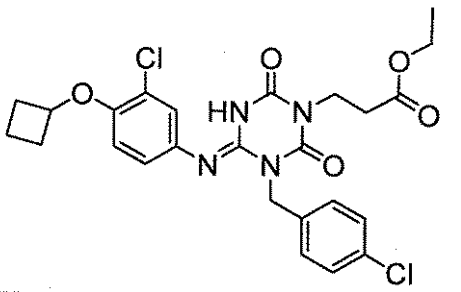
【表２６７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1316	2.34	513	2
	I-1317	2.52	511	2
	I-1318	1.57	480	2
	I-1319	1.88	481	2
	I-1320	1.95	509	2

【表２６８】

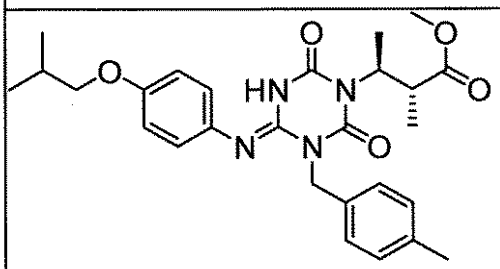
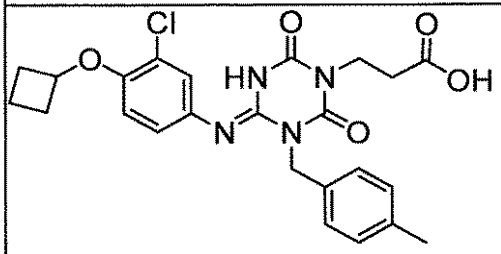
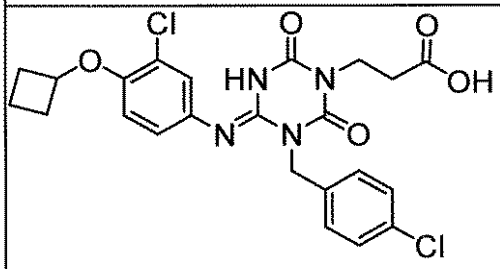
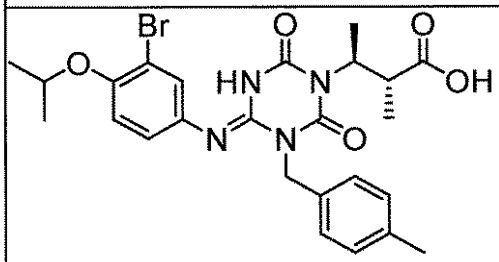
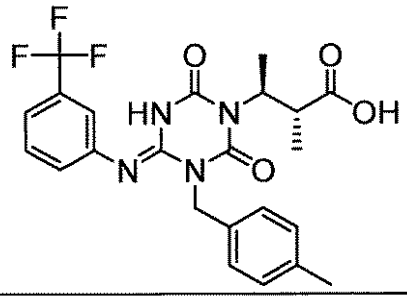
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1321	2.02	500	2
	I-1322	1.59	508	2
	I-1323	2.33	497	2
	I-1324	1.50	488	2
	I-1325	2.25	477	2

【表２６９】

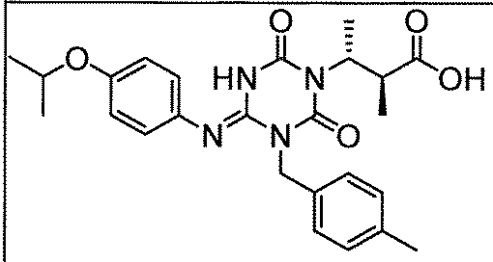
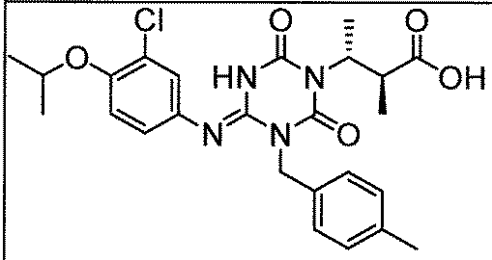
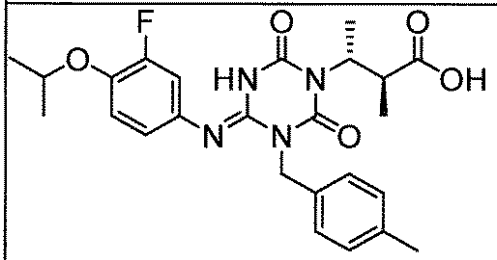
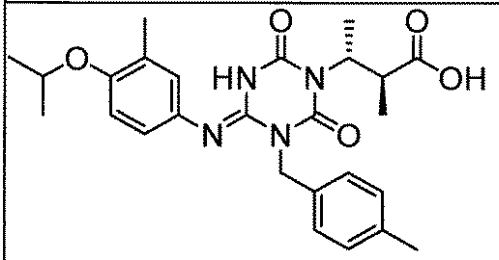
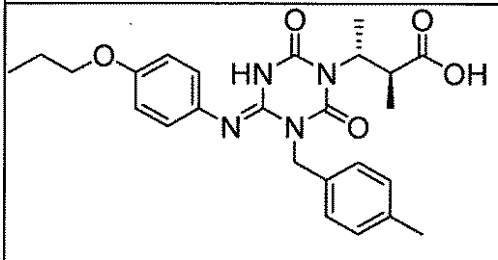
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1326	2.01	498	2
	I-1327	2.20	512	2
	I-1328	2.42	513	2
	I-1329	2.51	515	2
	I-1330	2.49	533	2

【０３３３】

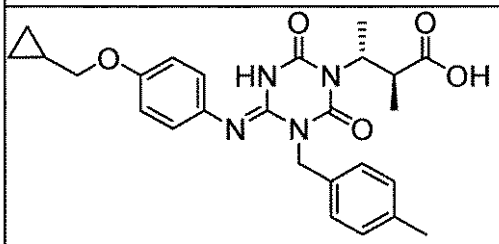
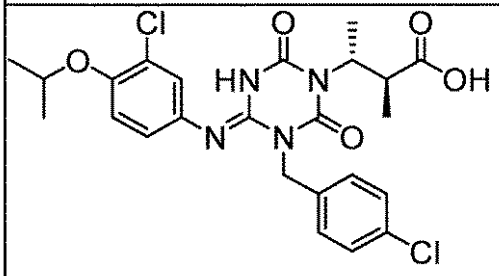
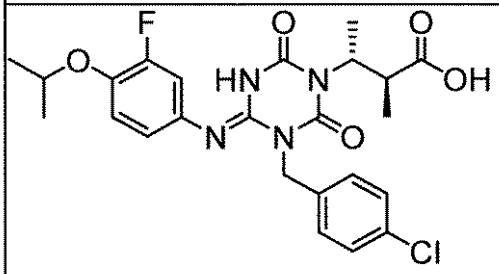
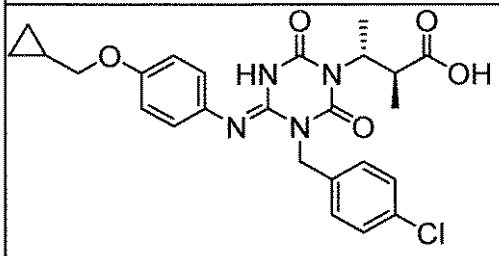
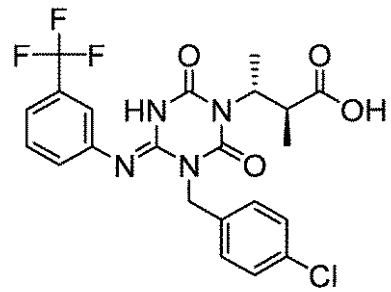
【表２７０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1331	2.46	495	2
	I-1332	2.09	485	2
	I-1333	2.16	505	2
	I-1334	2.23	547	2
	I-1335	2.15	477	2

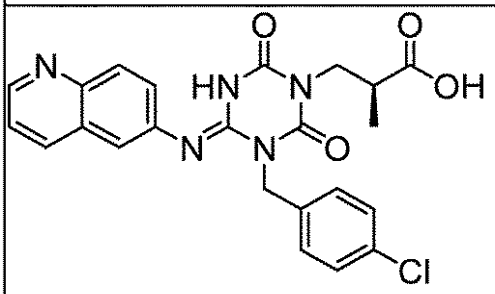
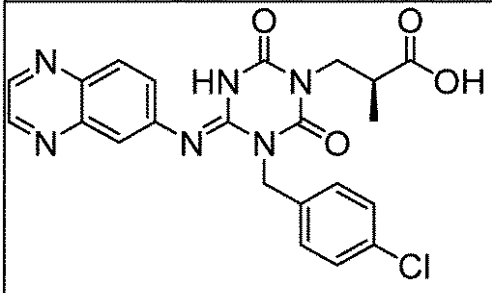
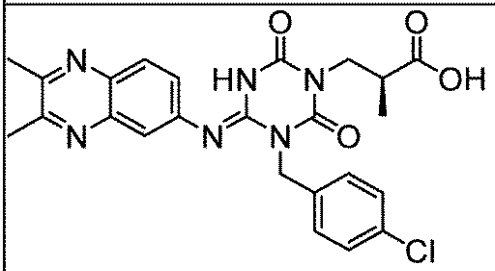
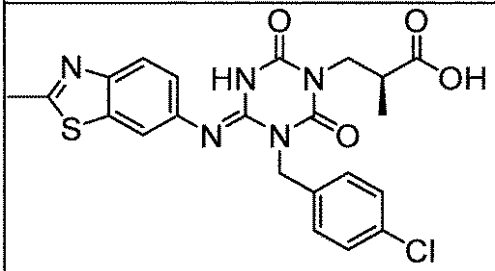
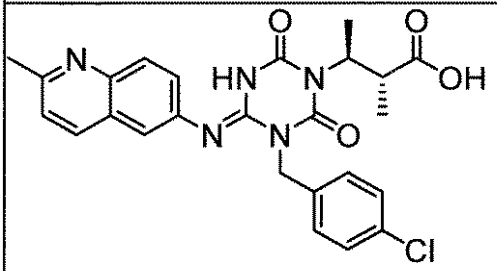
【表２７１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1336	1.98	467	2
	I-1337	2.20	501	2
	I-1338	2.08	485	2
	I-1339	2.13	481	2
	I-1340	2.03	467	2

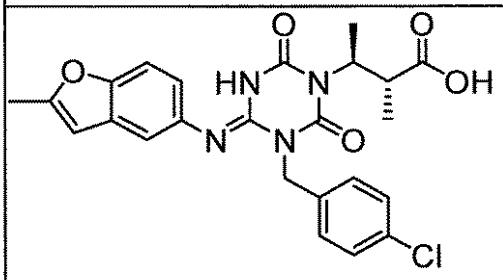
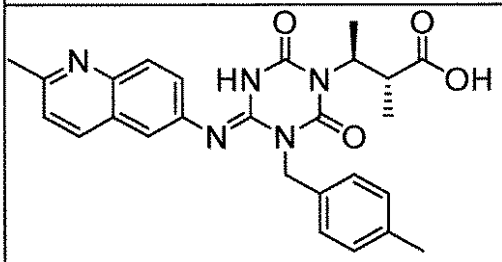
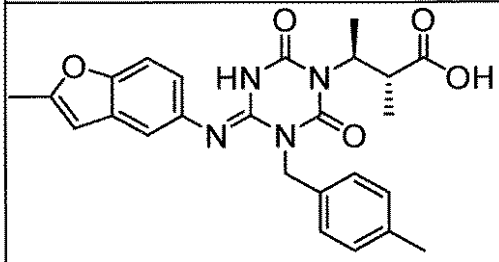
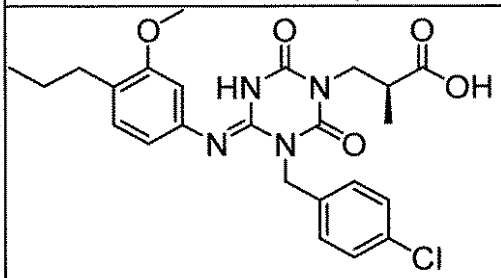
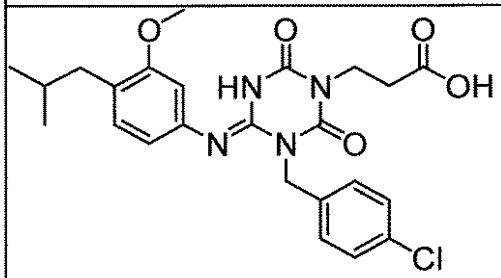
【表２７２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1341	1.99	479	2
	I-1342	2.28	521	2
	I-1343	2.17	505	2
	I-1344	2.06	499	2
	I-1345	2.25	497	2

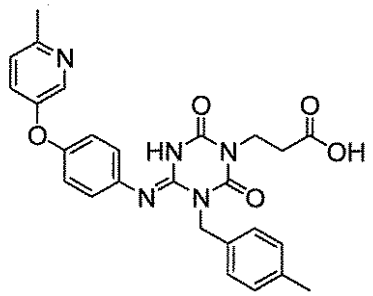
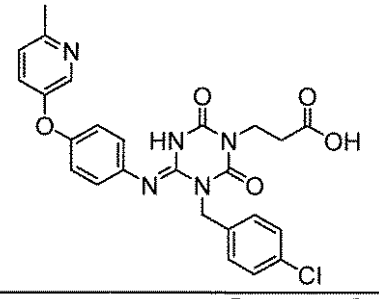
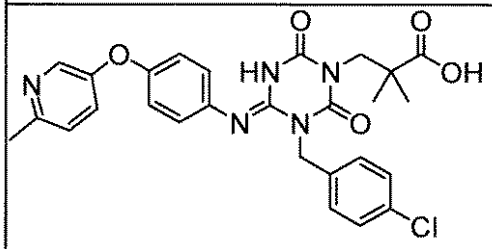
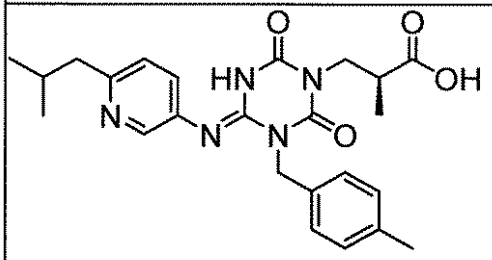
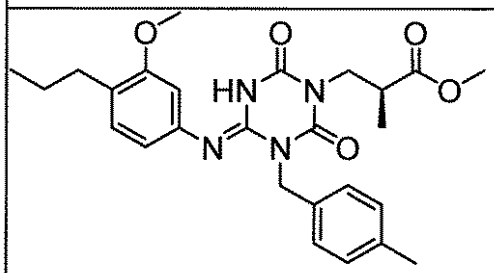
【表２７３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1346	1.35	466	2
	I-1347	1.62	467	2
	I-1348	1.71	495	2
	I-1349	1.75	486	2
	I-1350	1.37	494	2

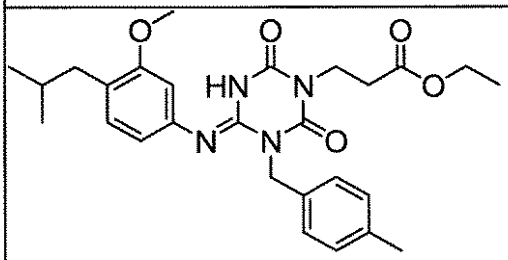
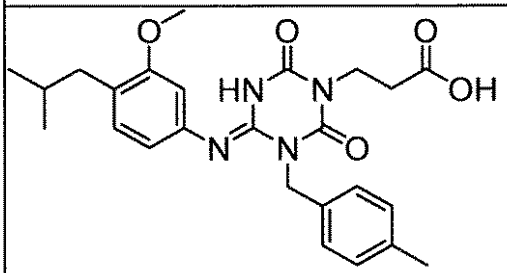
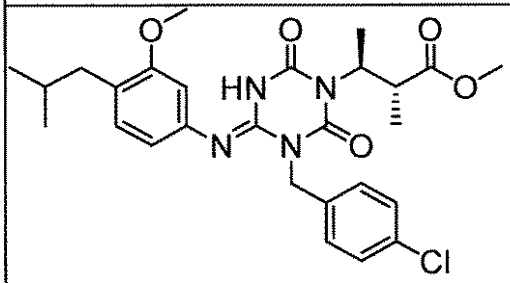
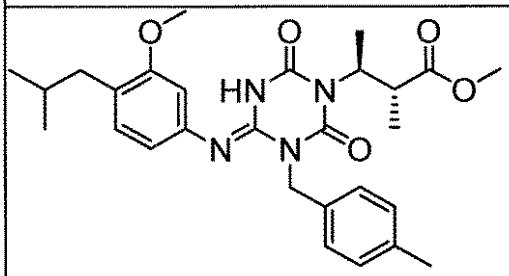
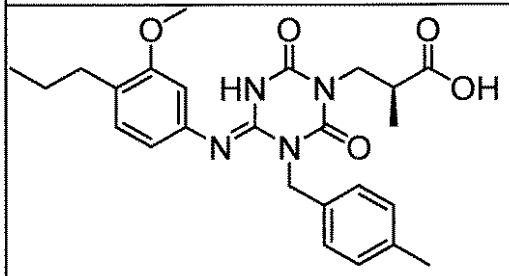
【表２７４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1351	2.04	483	2
	I-1352	1.28	474	2
	I-1353	1.96	463	2
	I-1354	2.22	487	2
	I-1355	2.29	487	2

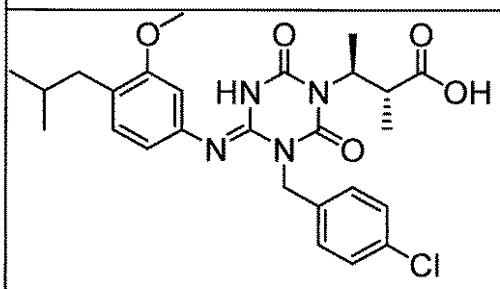
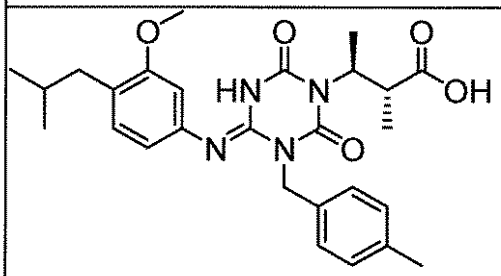
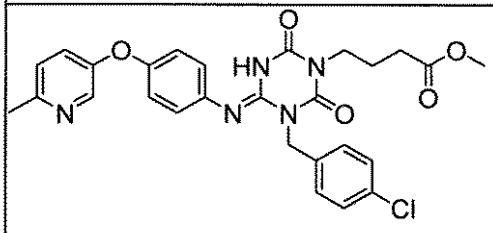
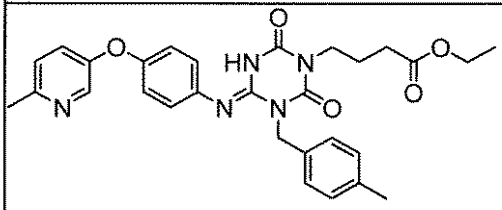
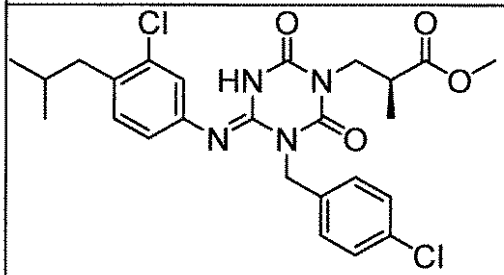
【表２７５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1356	1.43	488	3
	I-1357	1.52	508	3
	I-1358	1.70	536	3
	I-1359	1.44	452	2
	I-1360	2.39	481	2

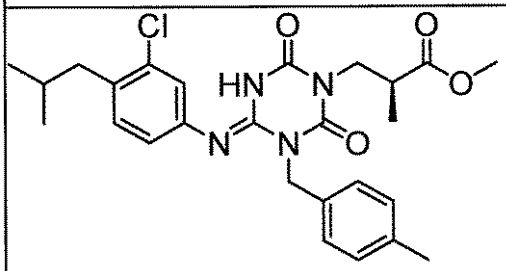
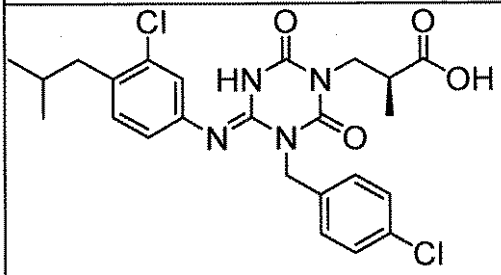
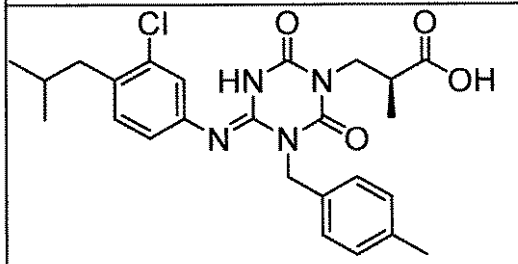
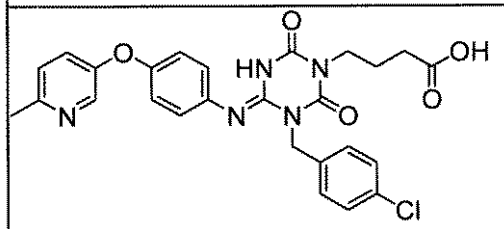
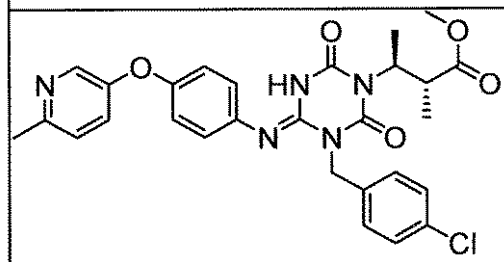
【表２７６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1361	2.53	495	2
	I-1362	2.22	467	2
	I-1363	2.71	529	2
	I-1364	2.65	509	2
	I-1365	2.14	467	2

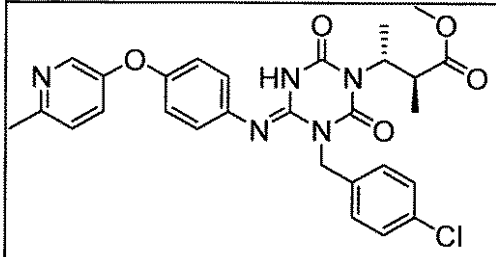
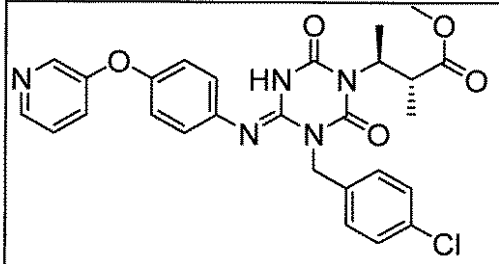
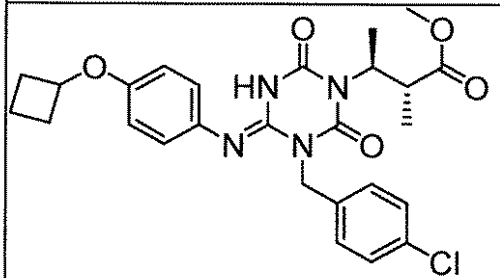
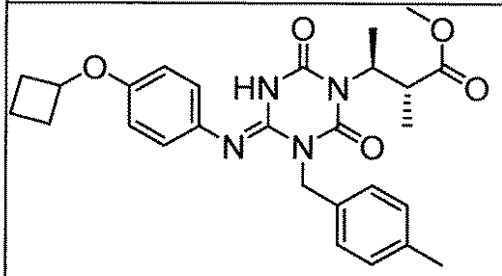
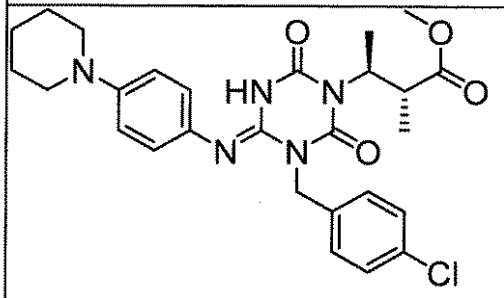
【表２７７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1366	2.46	515	2
	I-1367	2.40	495	2
	I-1368	1.65	536	2
	I-1369	1.69	530	2
	I-1370	2.93	519	3

【表２７８】

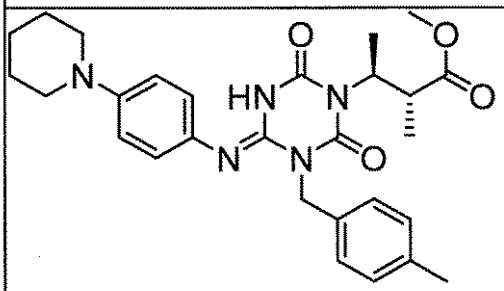
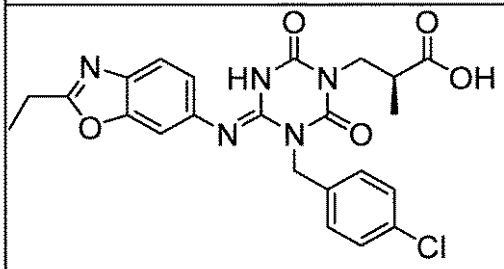
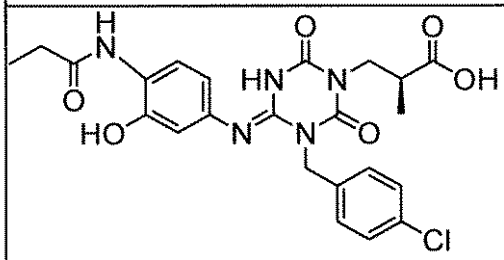
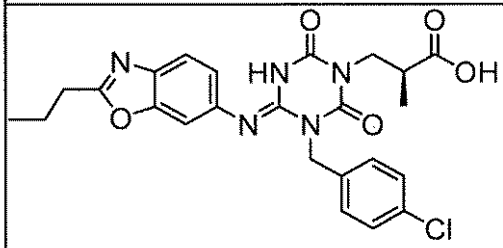
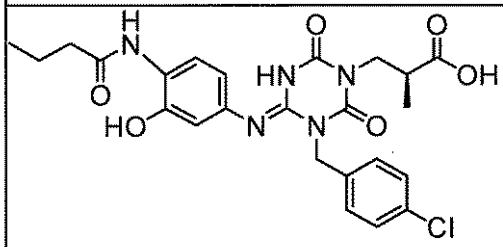
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1371	2.86	499	3
	I-1372	2.69	505	3
	I-1373	2.62	485	3
	I-1374	1.43	522	2
	I-1375	1.84	550	2

【表２７９】

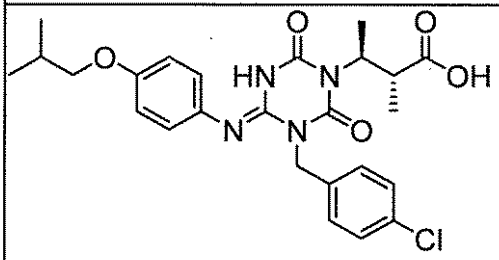
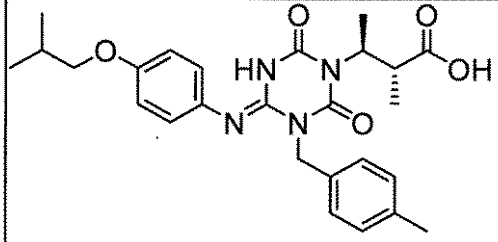
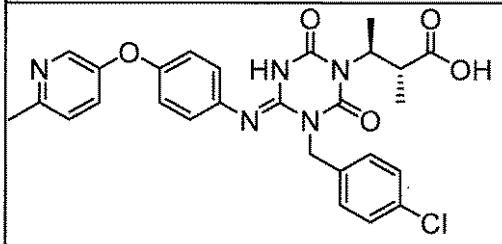
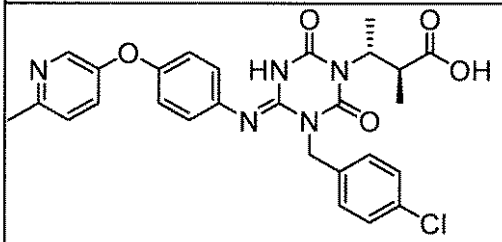
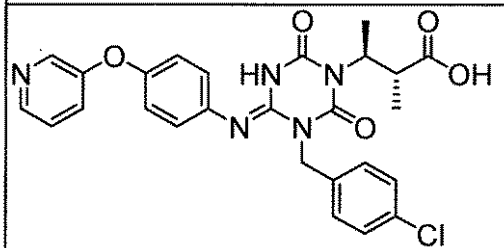
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1376	1.84	550	2
	I-1377	1.98	536	2
	I-1378	2.40	513	2
	I-1379	2.34	493	2
	I-1380	1.65	526	2

【０３３４】

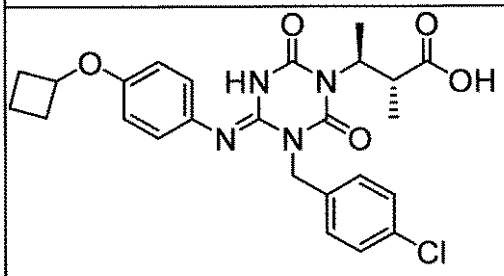
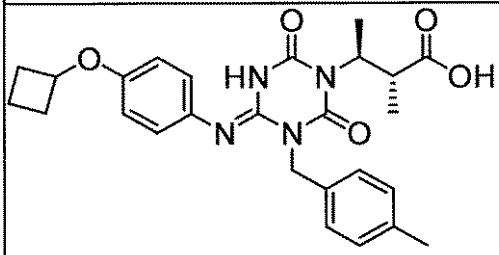
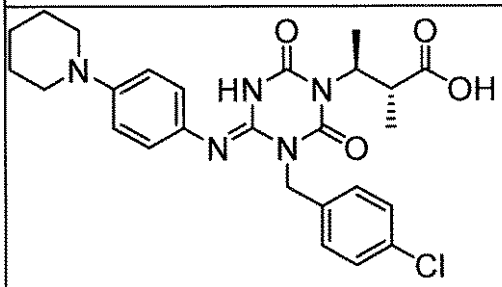
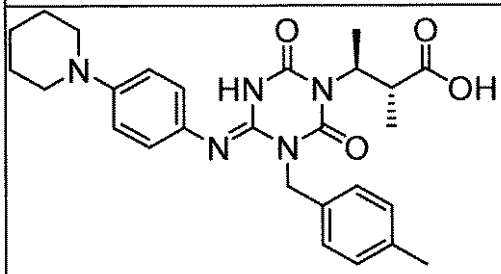
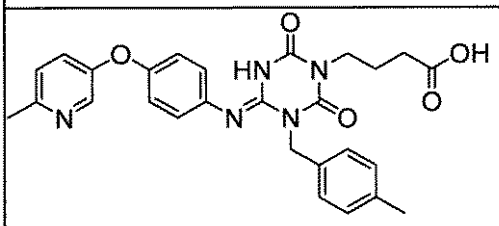
【表２８０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1381	1.58	506	2
	I-1382	1.77	484	2
	I-1383	1.51	502	2
	I-1384	1.94	498	2
	I-1385	1.65	516	2

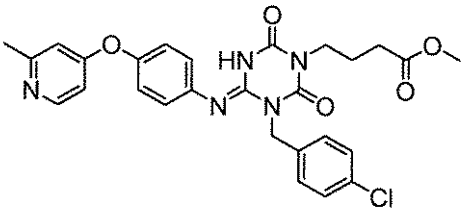
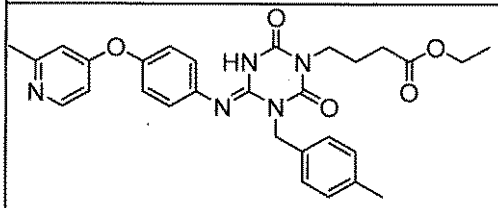
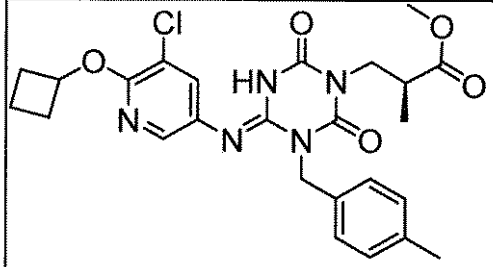
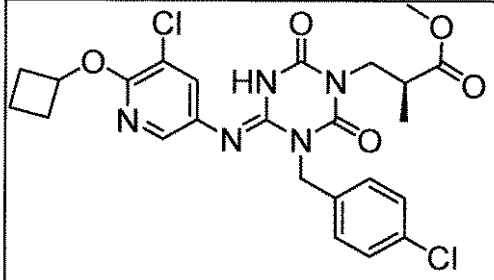
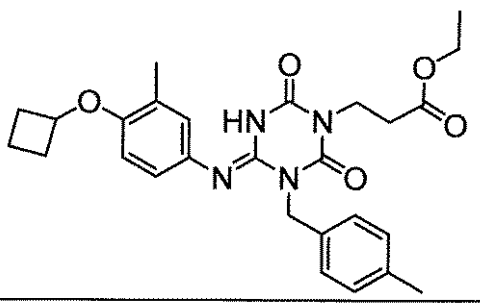
【表２８１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1386	2.24	501	2
	I-1387	2.18	481	2
	I-1388	1.55	536	2
	I-1389	1.56	536	2
	I-1390	1.67	522	2

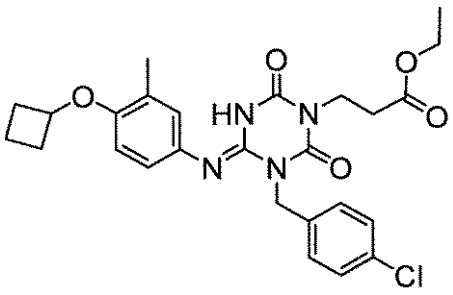
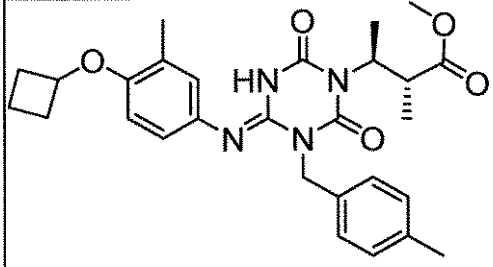
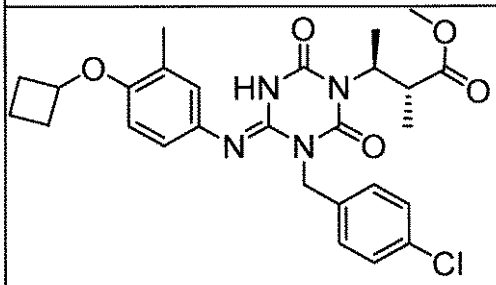
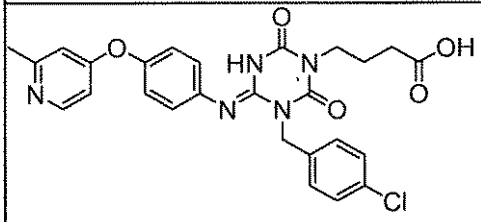
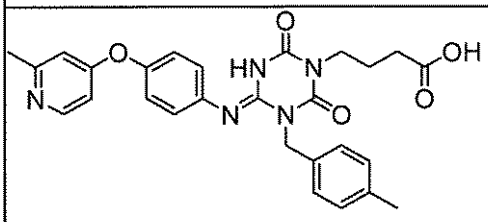
【表２８２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1391	2.12	499	2
	I-1392	2.06	479	2
	I-1393	1.40	512	2
	I-1394	1.31	492	2
	I-1395	1.34	502	2

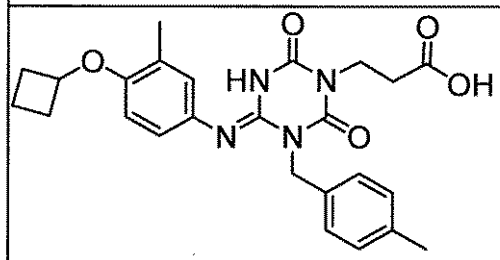
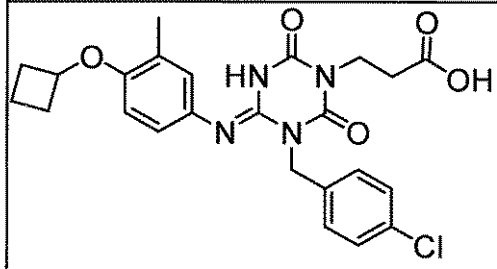
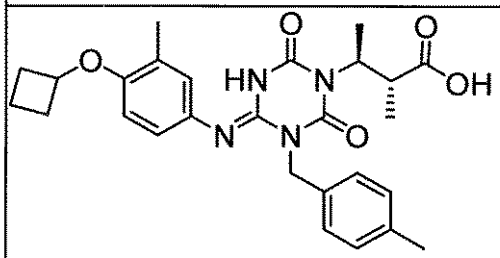
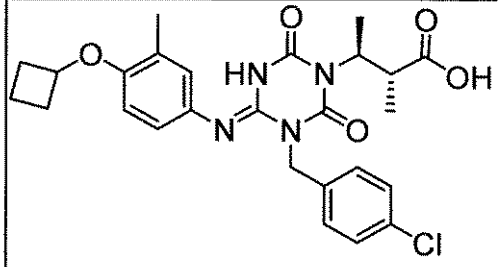
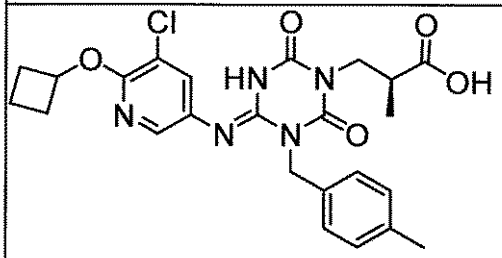
【表２８３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1396	1.51	536	2
	I-1397	1.55	530	2
	I-1398	2.46	514	2
	I-1399	2.54	534	2
	I-1400	2.58	493	3

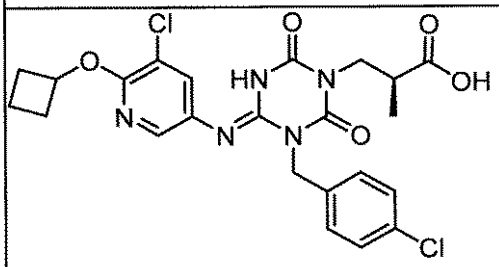
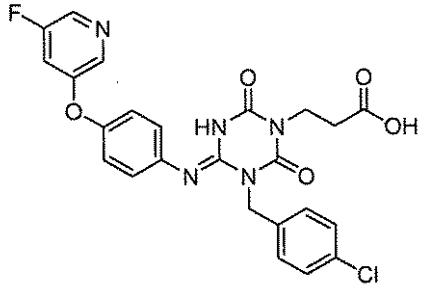
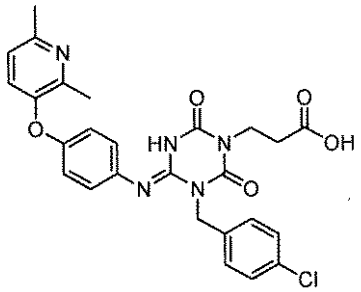
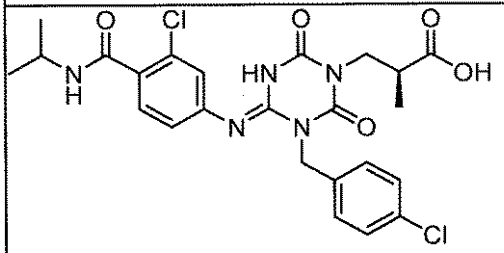
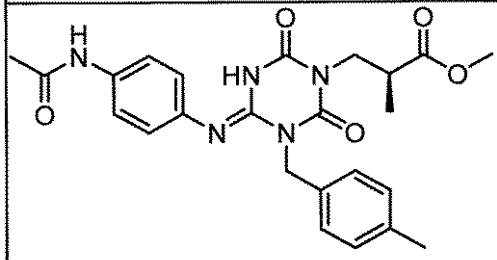
【表２８４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1401	2.63	513	3
	I-1402	2.69	507	3
	I-1403	2.74	527	3
	I-1404	1.30	522	2
	I-1405	1.24	502	2

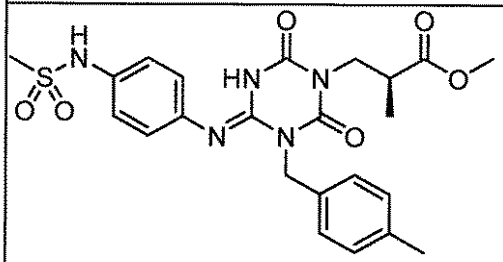
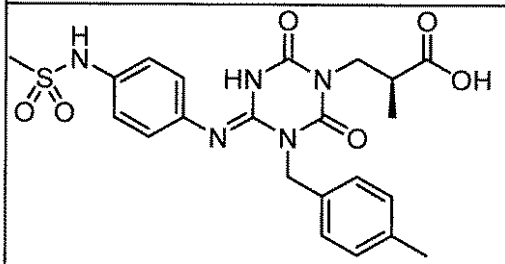
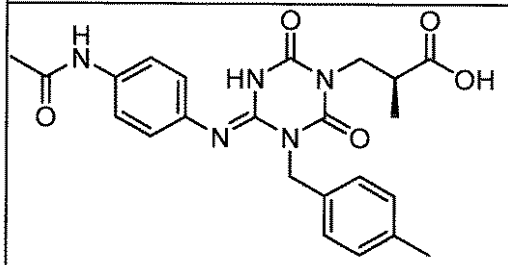
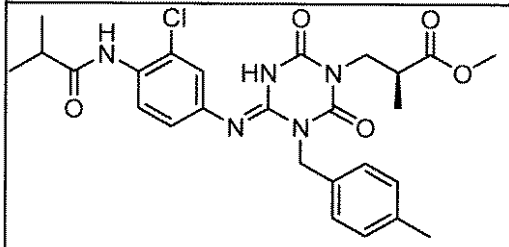
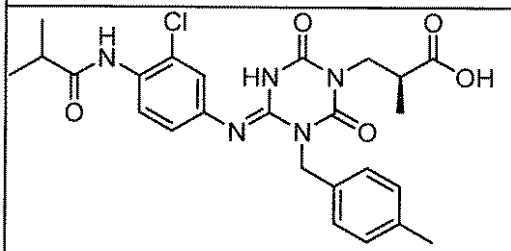
【表２８５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1406	2.06	465	2
	I-1407	2.11	485	2
	I-1408	2.22	493	2
	I-1409	2.28	513	2
	I-1410	2.21	500	2

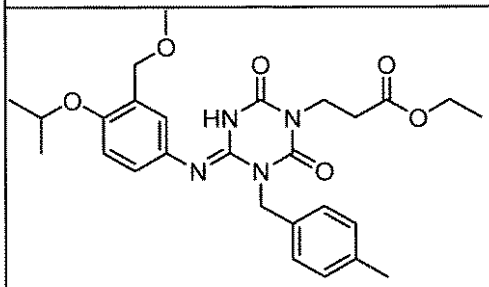
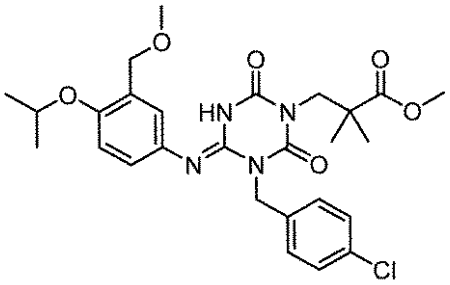
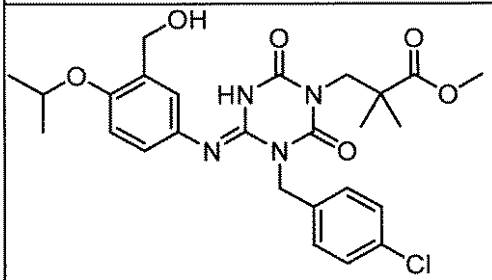
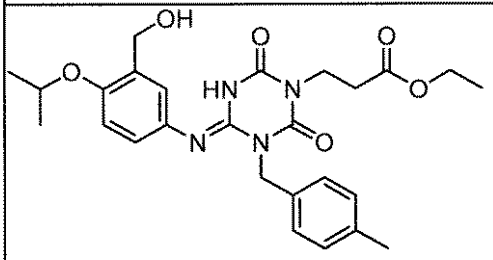
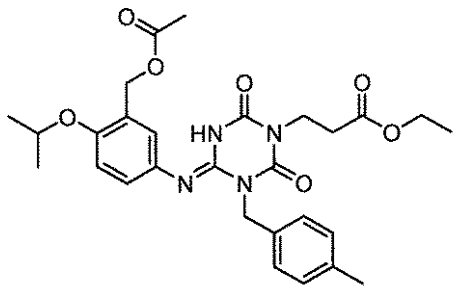
【表２８６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1411	2.29	520	2
	I-1412	1.82	512	2
	I-1413	1.33	522	2
	I-1414	2.01	534	3
	I-1415	1.79	466	3

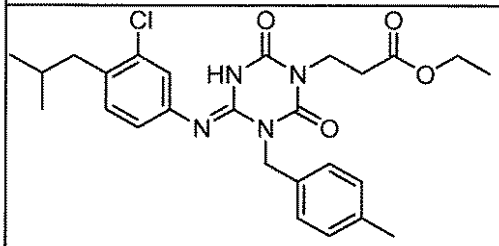
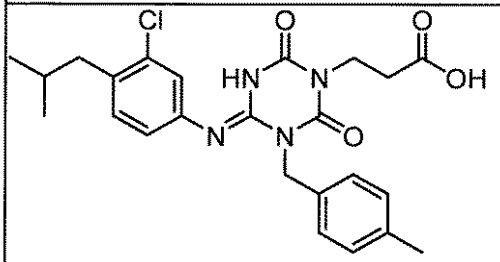
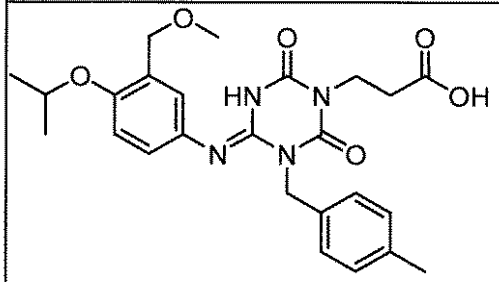
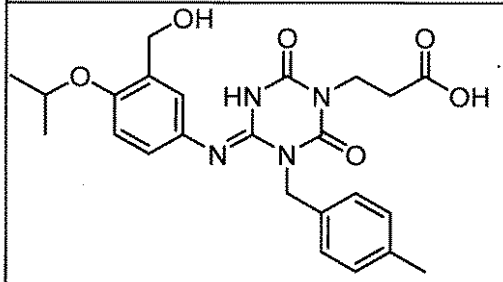
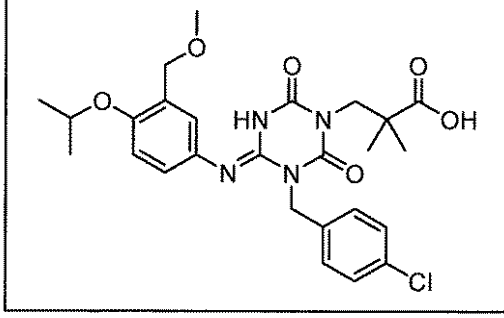
【表２８７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1416	1.87	502	3
	I-1417	1.63	488	3
	I-1418	1.55	452	3
	I-1419	2.26	528	3
	I-1420	2.01	514	3

【表２８８】

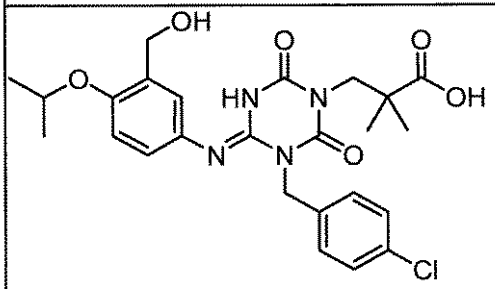
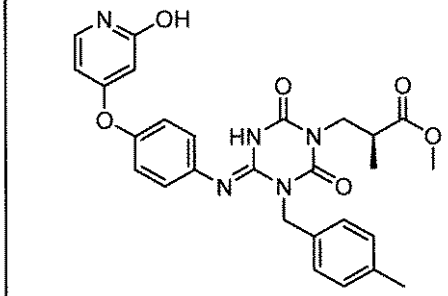
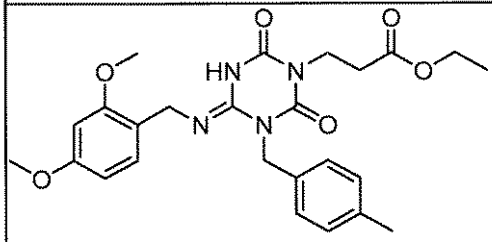
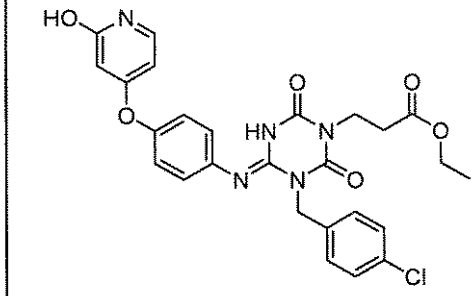
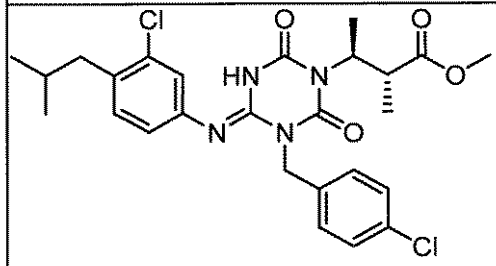
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1421	2.19	511	2
	I-1422	2.34	545	2
	I-1423	2.05	531	2
	I-1424	1.91	497	2
	I-1425	2.17	539	2

【表２８９】

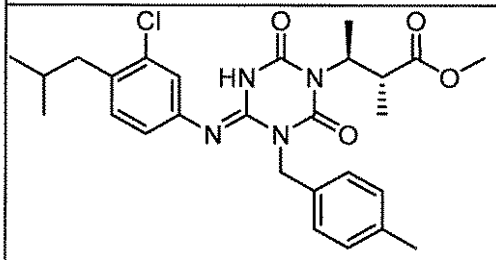
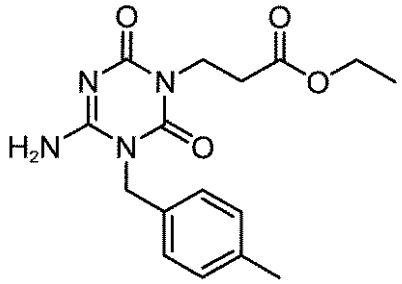
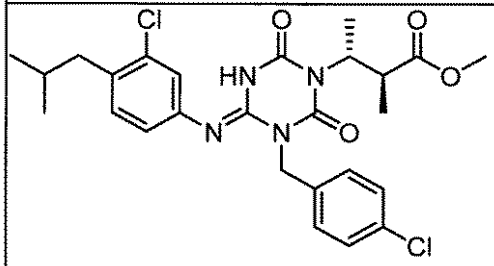
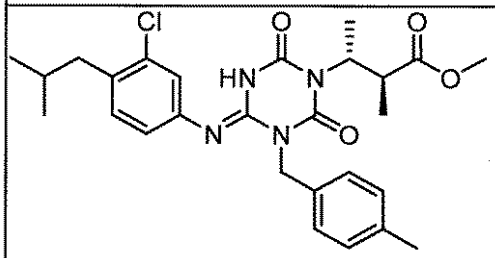
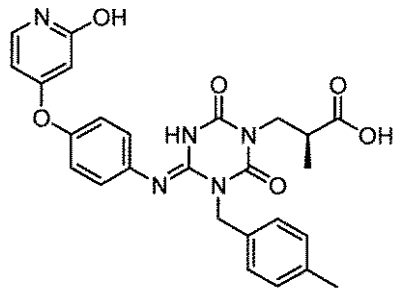
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1426	2.87	499	3
	I-1427	2.55	471	3
	I-1428	1.86	483	2
	I-1429	1.59	469	2
	I-1430	2.06	531	2

【０３３５】

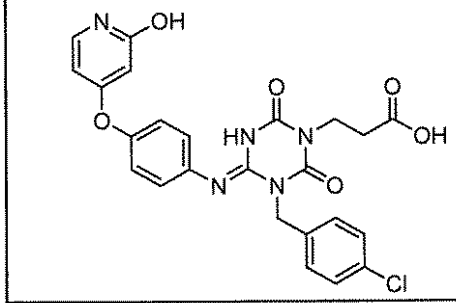
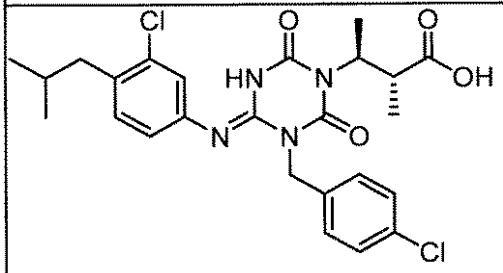
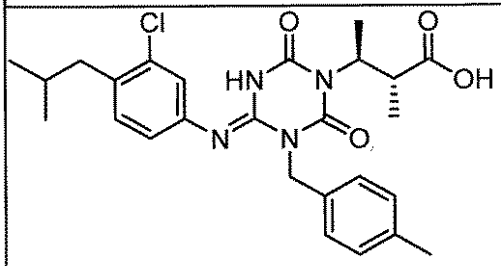
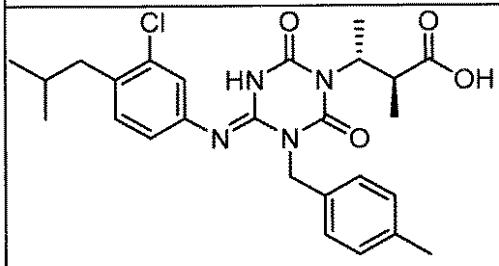
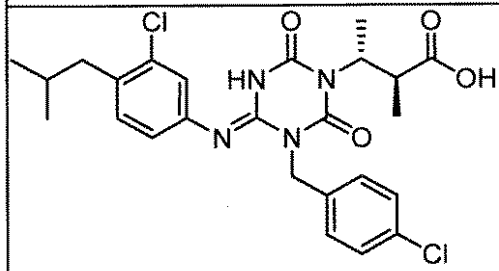
【表２９０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1431	1.80	517	2
	I-1432	1.66	518	2
	I-1433	1.94	483	2
	I-1434	1.76	538	2
	I-1435	2.86	533	2

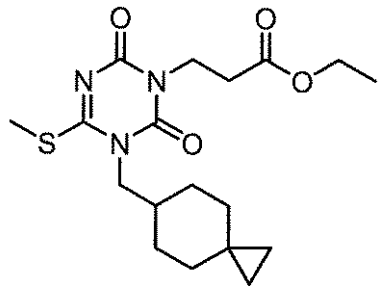
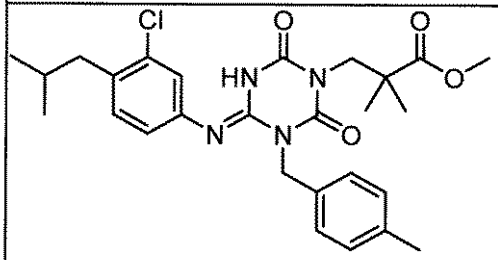
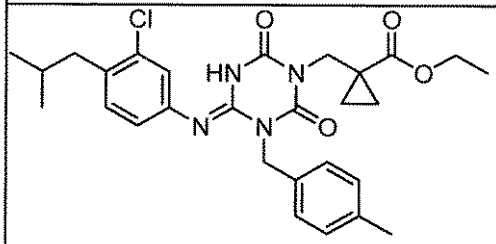
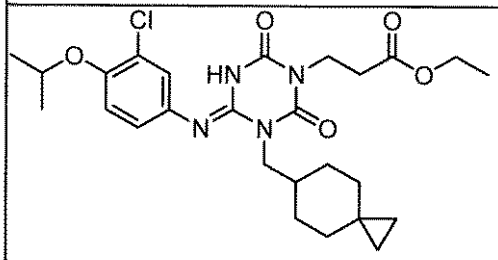
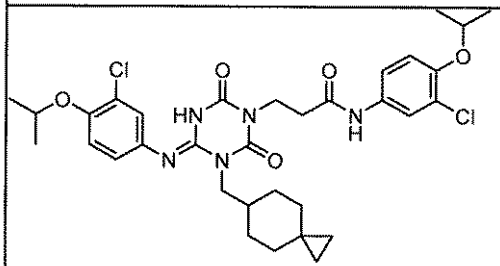
【表２９１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1436	2.77	513	2
	I-1437	1.39	333	2
	I-1438	2.84	533	2
	I-1439	2.78	513	2
	I-1440	1.47	504	2

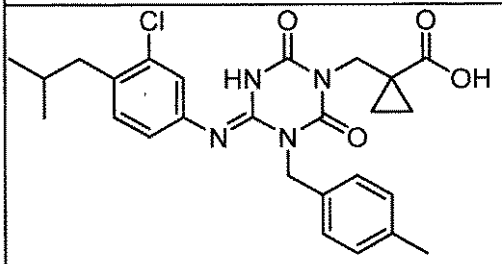
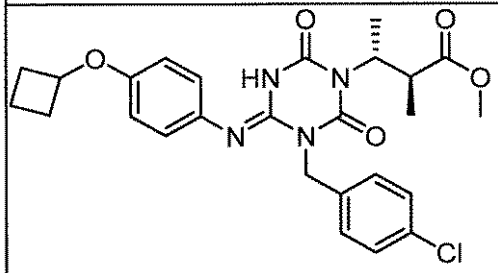
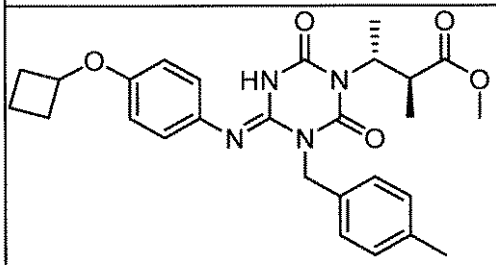
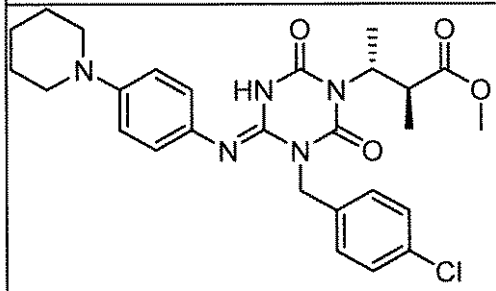
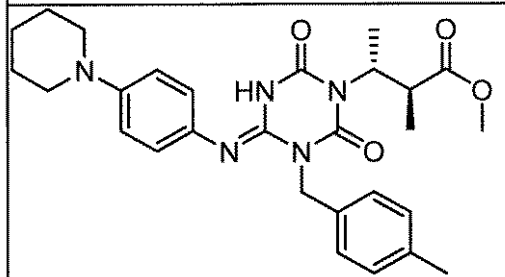
【表２９２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1441	1.45	510	2
	I-1442	2.58	519	2
	I-1443	2.51	499	2
	I-1444	2.51	499	2
	I-1445	2.62	519	2

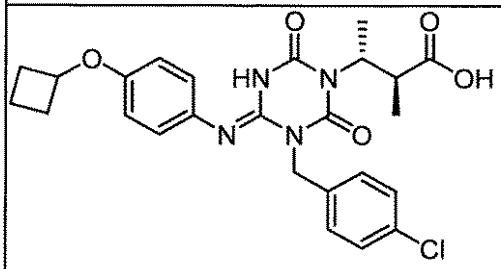
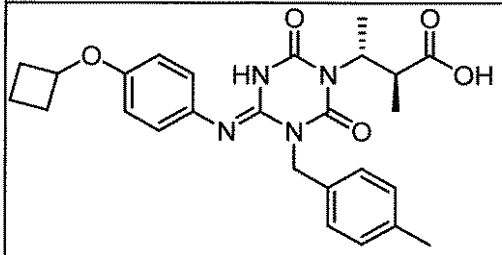
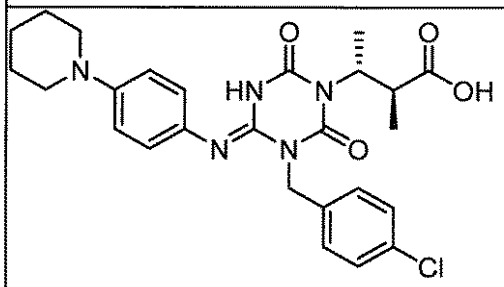
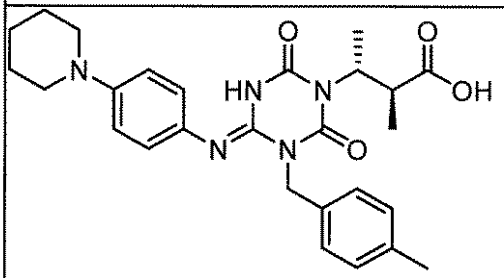
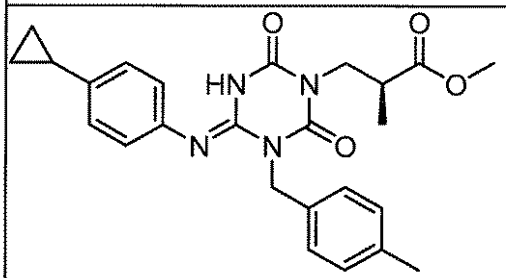
【表２９３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1446	2.23	382	2
	I-1447	2.74	513	2
	I-1448	2.75	525	2
	I-1449	2.55	519	2
	I-1450	2.64	658	2

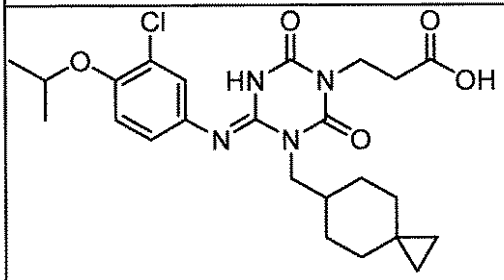
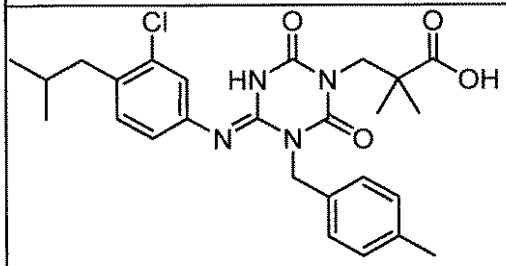
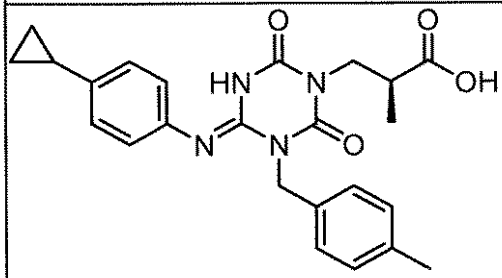
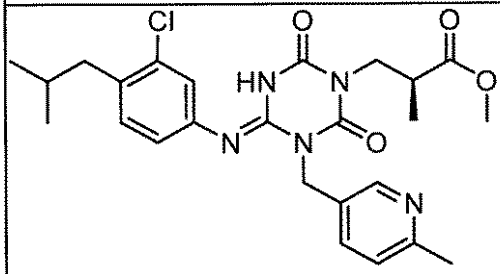
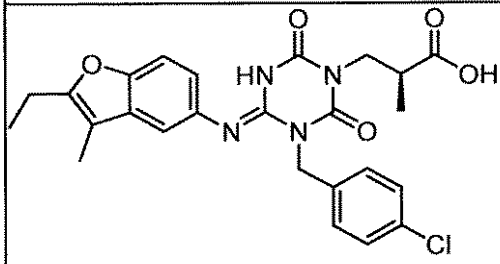
【表２９４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1451	2.45	497	2
	I-1452	2.36	513	2
	I-1453	2.32	493	2
	I-1454	1.66	526	2
	I-1455	1.58	506	2

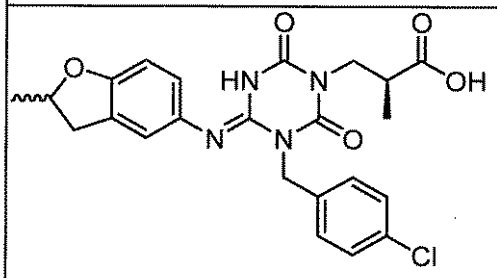
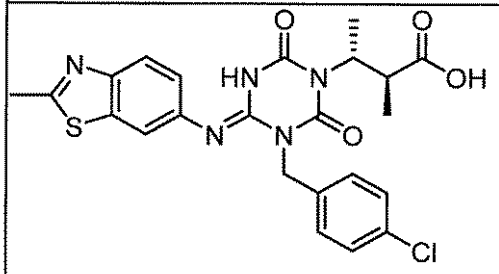
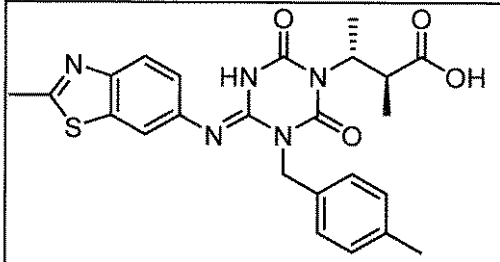
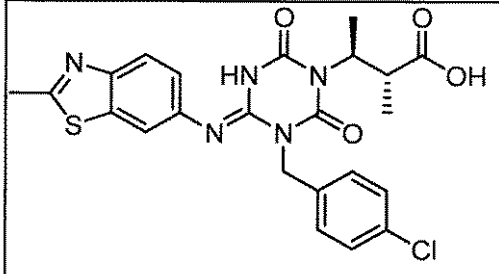
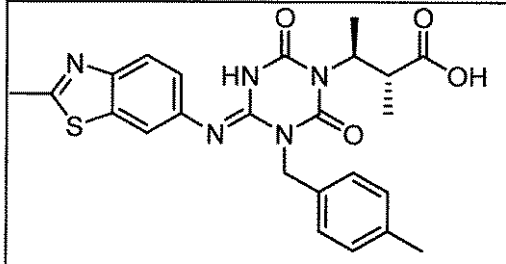
【表２９５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1456	2.11	499	2
	I-1457	2.03	479	2
	I-1458	1.39	512	2
	I-1459	1.32	492	2
	I-1460	2.15	449	2

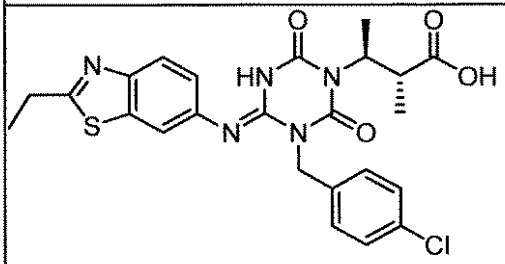
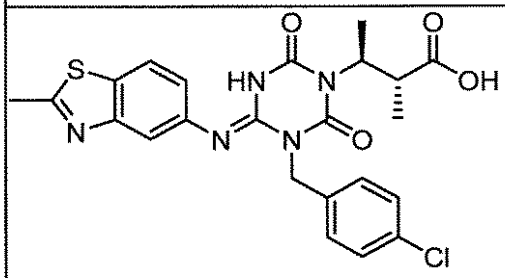
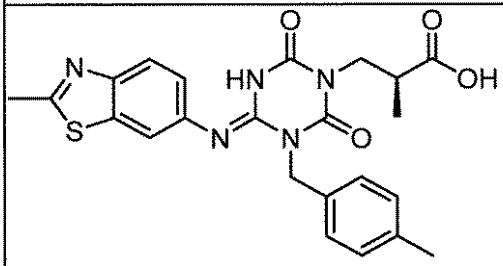
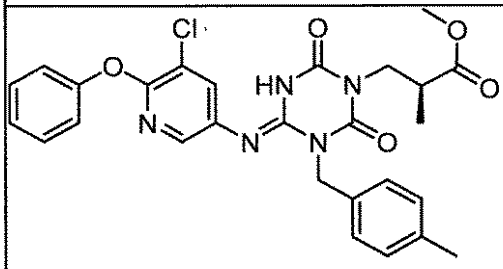
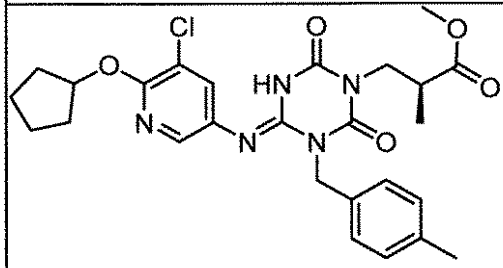
【表２９６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1461	2.18	491	2
	I-1462	2.48	499	2
	I-1463	1.88	435	2
	I-1464	1.67	500	2
	I-1465	2.15	497	2

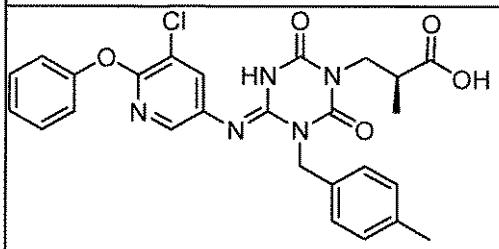
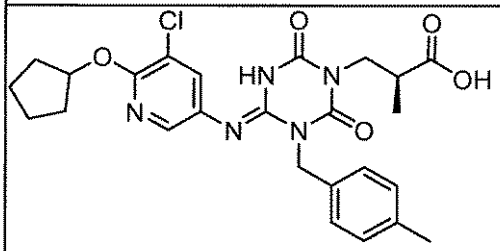
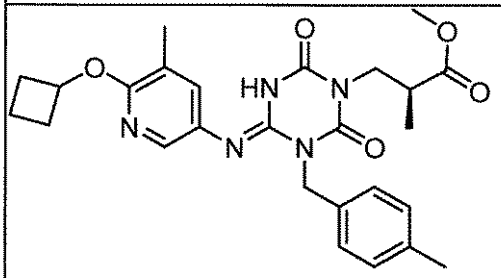
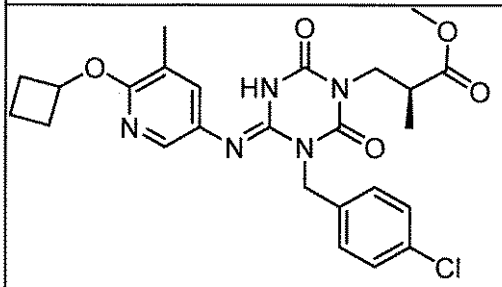
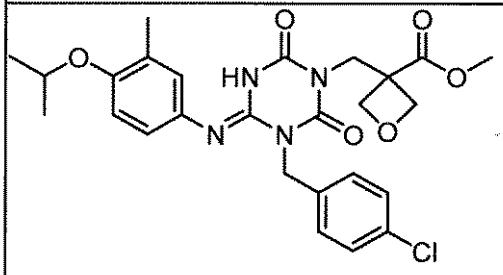
【表２９７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1466	1.76	471	2
	I-1467	1.85	500	2
	I-1468	1.76	480	2
	I-1469	1.84	500	2
	I-1470	1.75	480	2

【表２９８】

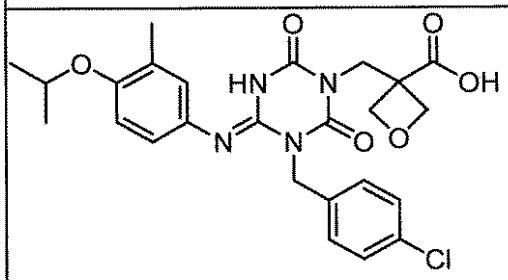
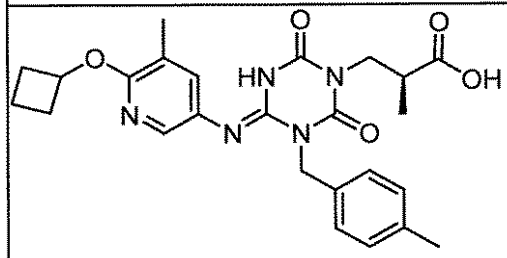
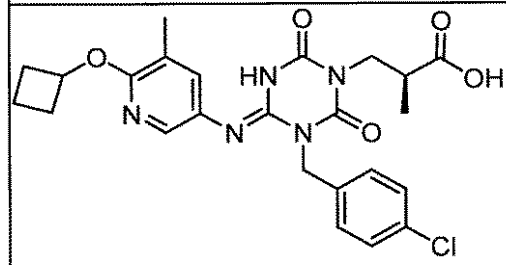
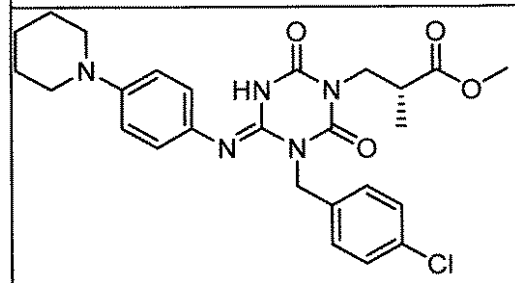
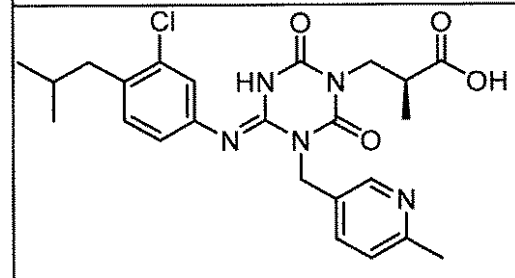
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1471	1.99	514	2
	I-1472	1.86	500	2
	I-1473	1.63	466	2
	I-1474	2.39	536	2
	I-1475	2.56	528	2

【表２９９】

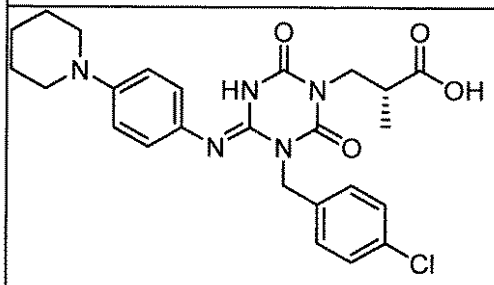
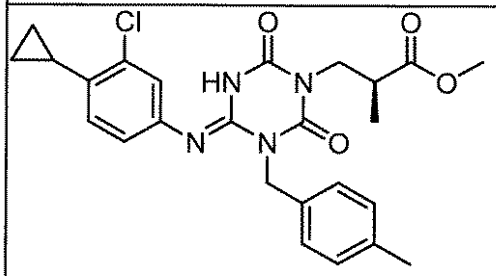
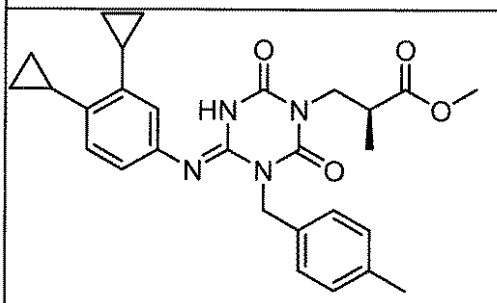
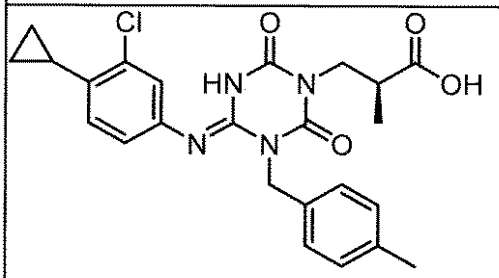
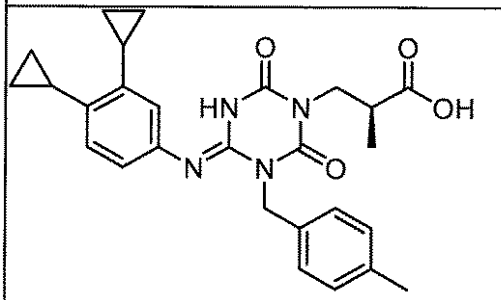
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1476	2.15	522	2
	I-1477	2.31	514	2
	I-1478	2.28	494	2
	I-1479	2.33	514	2
	I-1480	2.18	529	2

【０３３６】

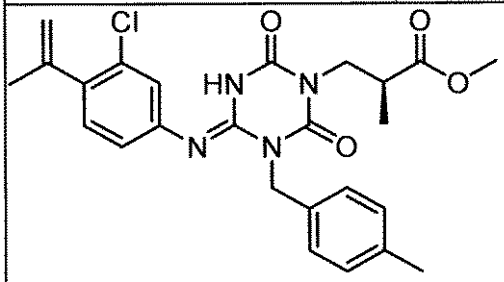
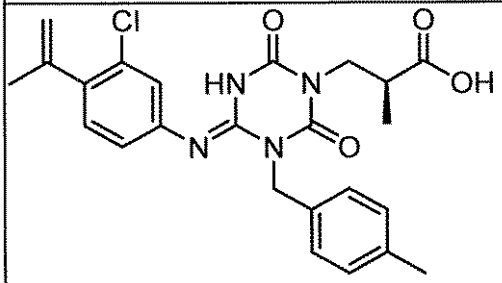
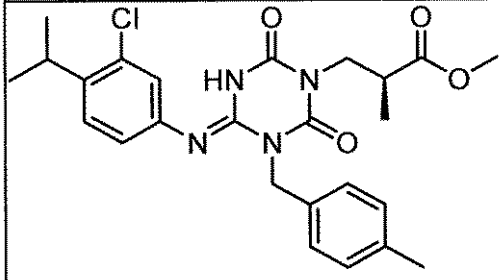
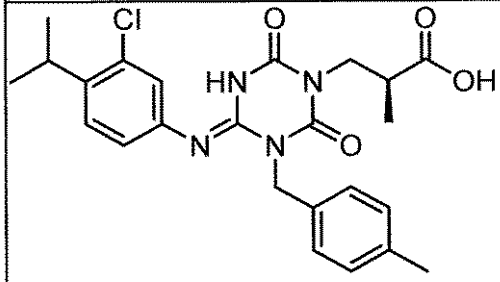
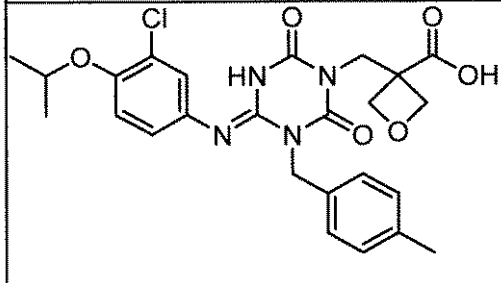
【表３００】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1481	1.94	515	2
	I-1482	2.03	480	2
	I-1483	2.08	500	2
	I-1484	1.50	512	2
	I-1485	1.49	486	2

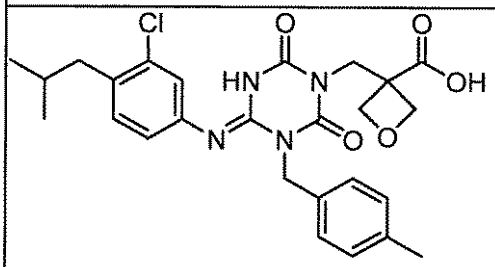
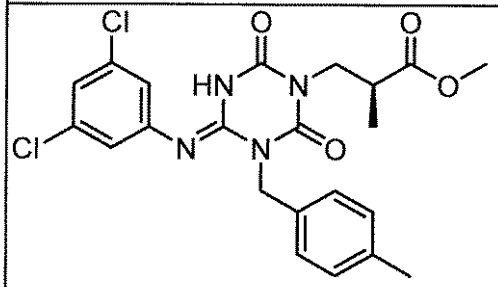
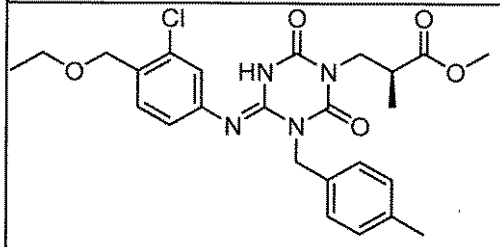
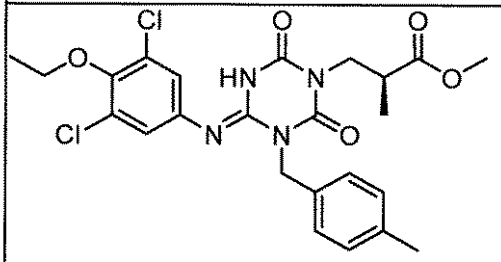
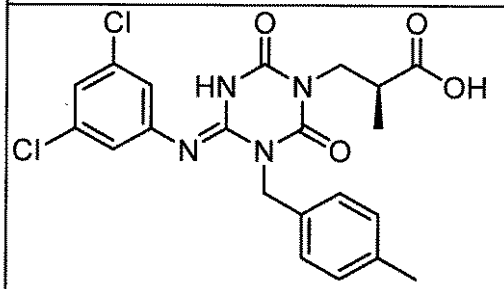
【表３０１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1486	1.31	498	2
	I-1487	2.40	483	2
	I-1488	2.36	489	2
	I-1489	2.13	469	2
	I-1490	2.14	475	2

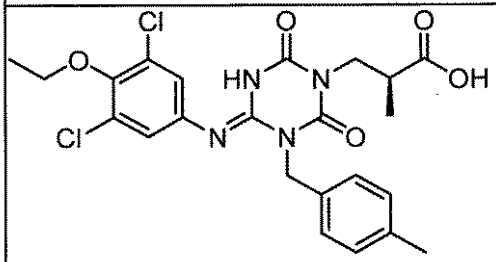
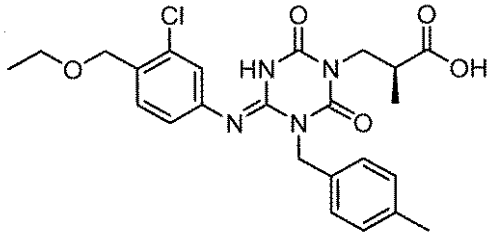
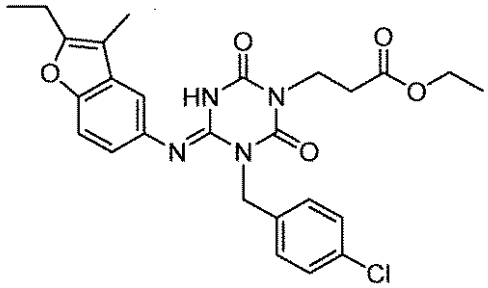
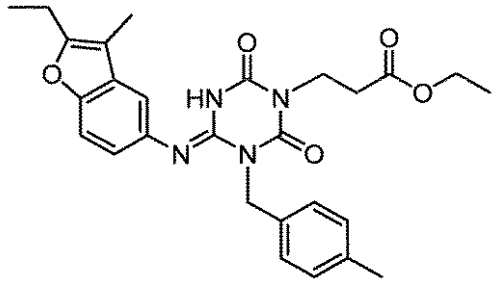
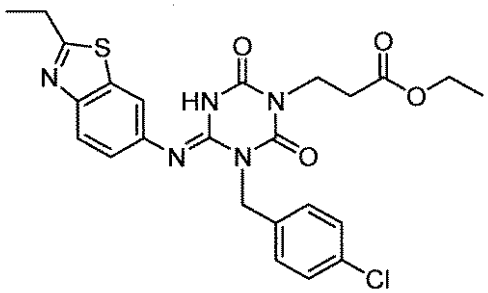
【表３０２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1491	2.44	483	2
	I-1492	2.19	469	2
	I-1493	2.48	485	2
	I-1494	2.25	471	2
	I-1495	1.91	515	2

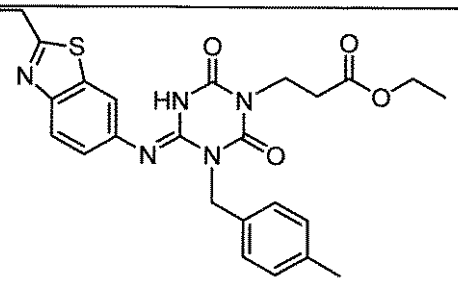
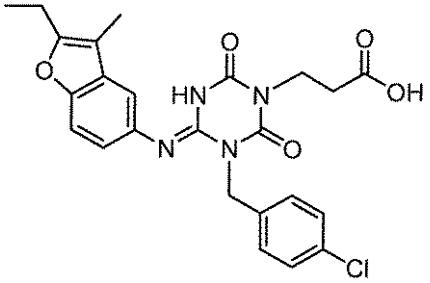
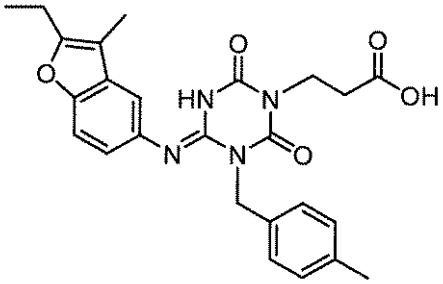
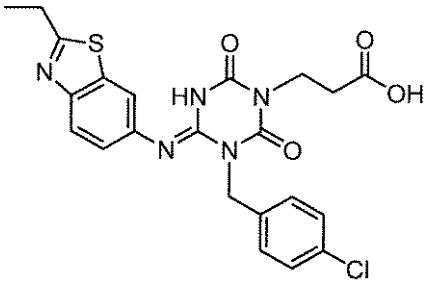
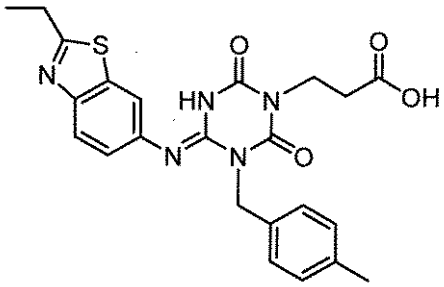
【表３０３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1496	2.26	513	2
	I-1497	2.50	477	2
	I-1498	2.28	501	2
	I-1499	2.51	521	2
	I-1500	2.24	463	2

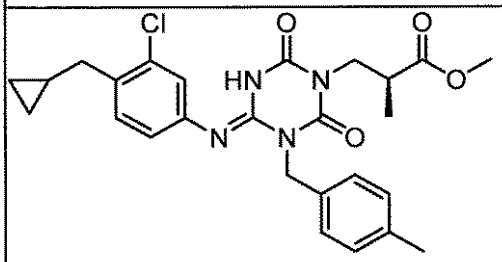
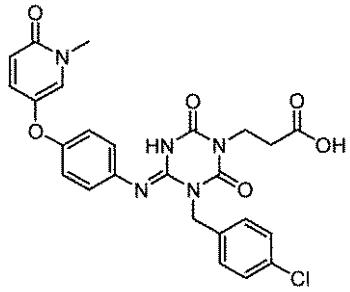
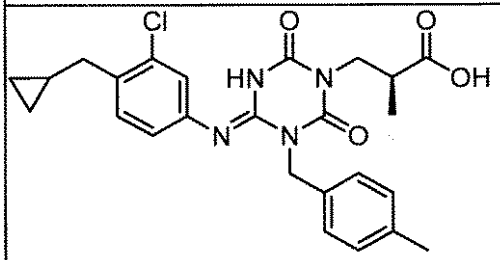
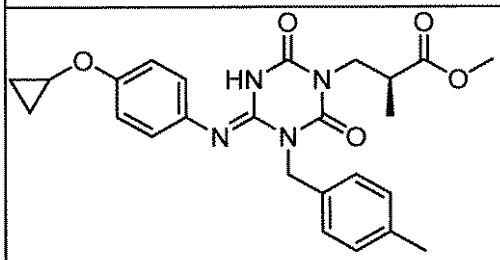
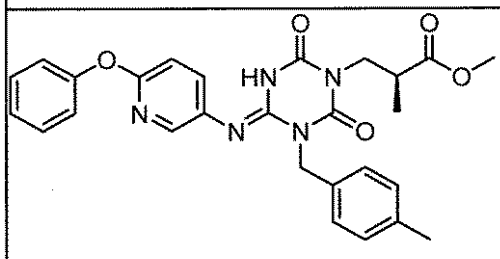
【表３０４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1501	2.29	507	2
	I-1502	2.02	487	2
	I-1503	2.63	511	3
	I-1504	2.56	491	3
	I-1505	2.41	514	3

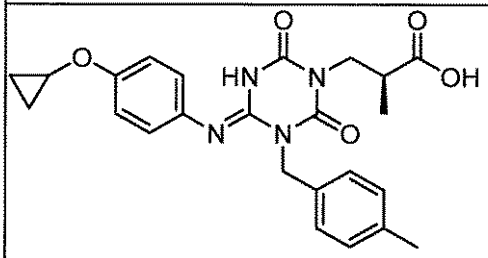
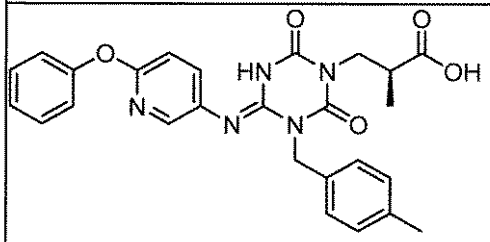
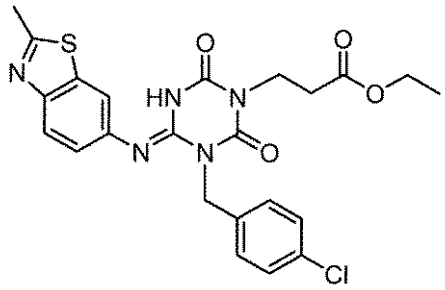
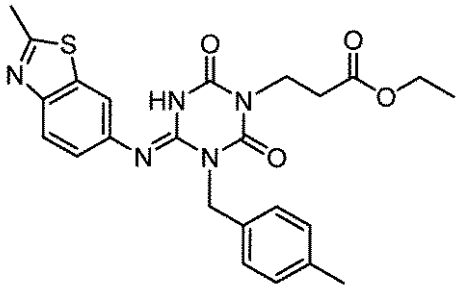
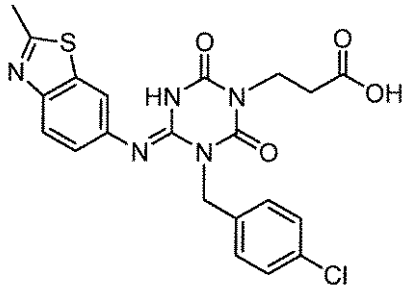
【表３０５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1506	2.32	494	3
	I-1507	2.30	483	3
	I-1508	2.22	463	3
	I-1509	2.03	486	3
	I-1510	1.94	466	3

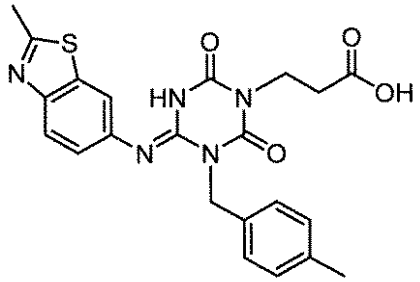
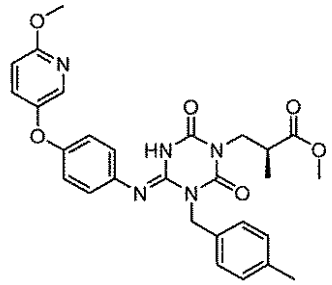
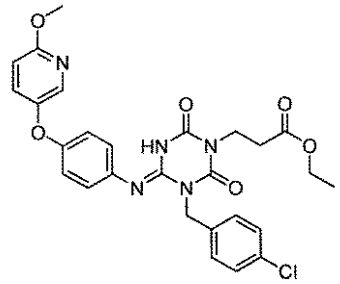
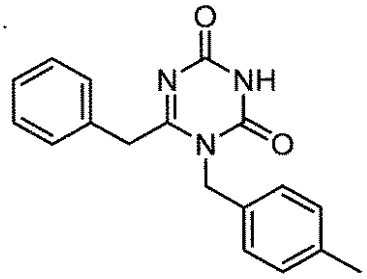
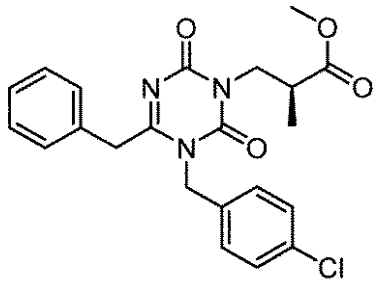
【表３０６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1511	2.49	497	2
	I-1512	1.78	524	2
	I-1513	2.24	483	2
	I-1514	2.00	465	2
	I-1515	2.06	502	2

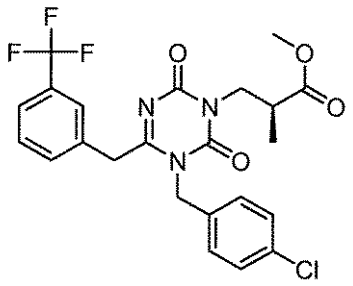
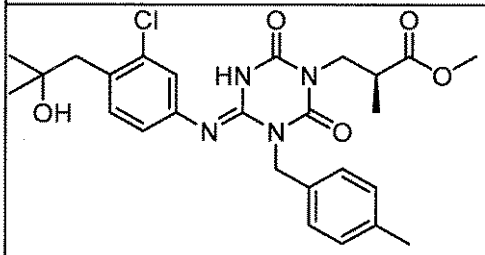
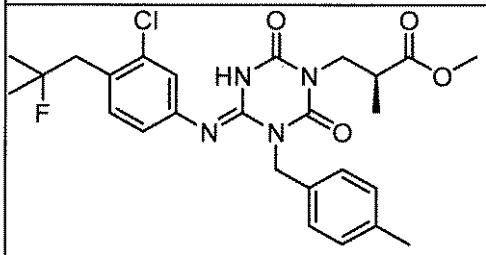
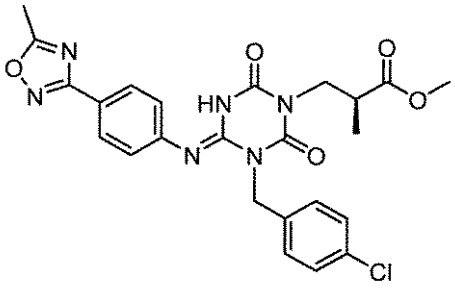
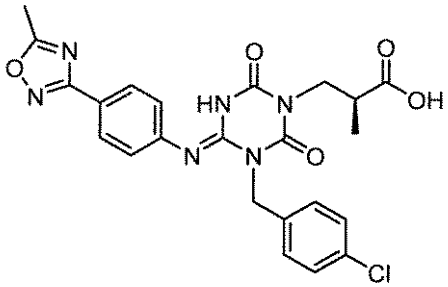
【表３０７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1516	1.76	451	2
	I-1517	1.84	488	2
	I-1518	2.27	500	3
	I-1519	2.17	480	3
	I-1520	1.92	472	3

【表３０８】

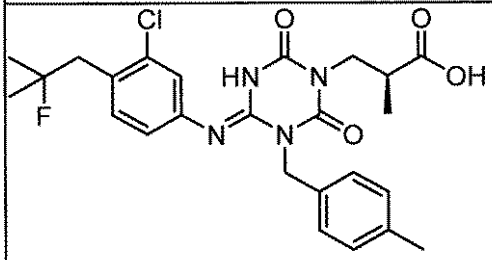
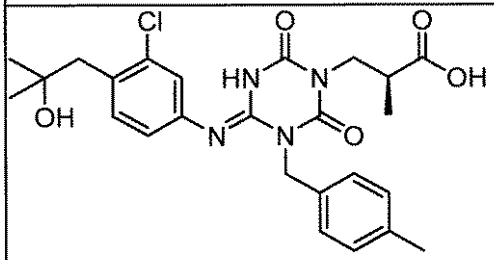
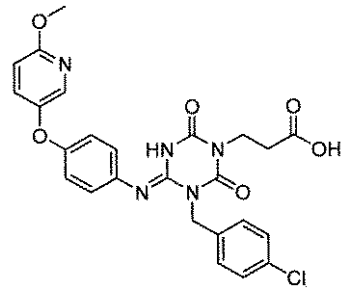
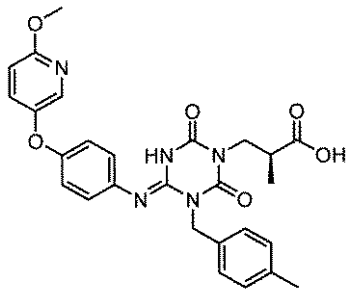
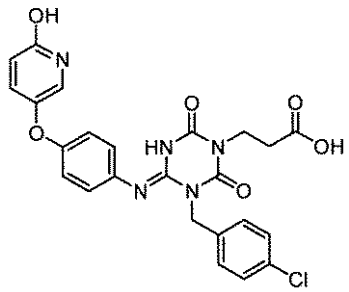
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1521	1.84	452	3
	I-1522	2.42	532	3
	I-1523	2.51	552	3
	I-1524	1.67	308	2
	I-1525	2.05	428	2

【表３０９】

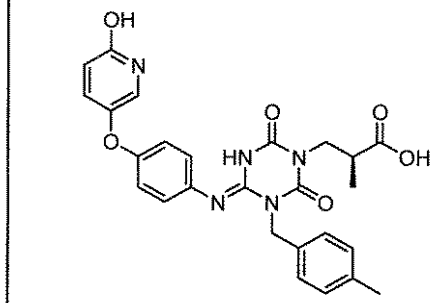
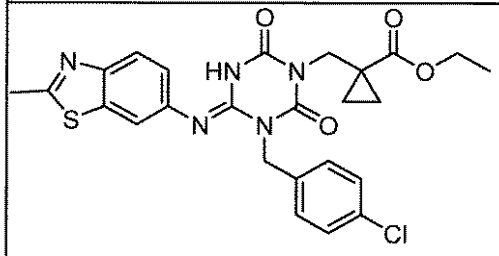
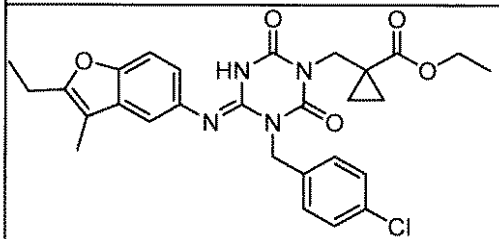
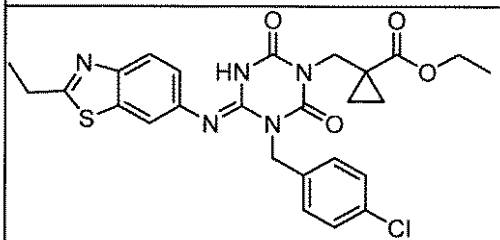
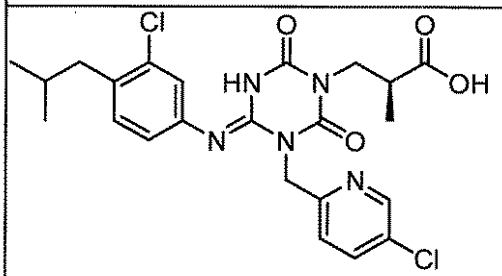
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1526	2.20	496	2
	I-1527	2.32	515	3
	I-1528	2.67	517	3
	I-1529	2.35	511	3
	I-1530	2.07	497	3

【０３３７】

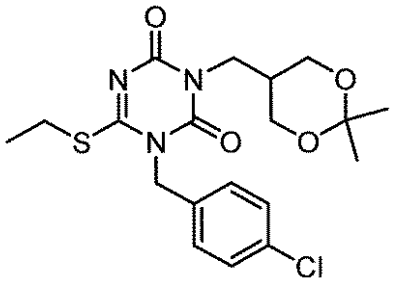
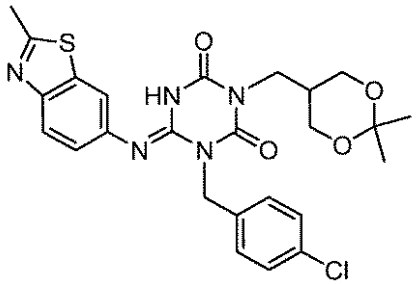
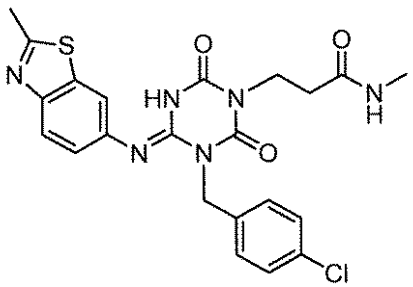
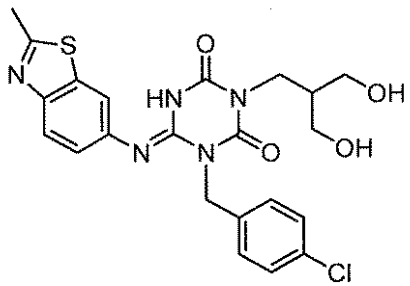
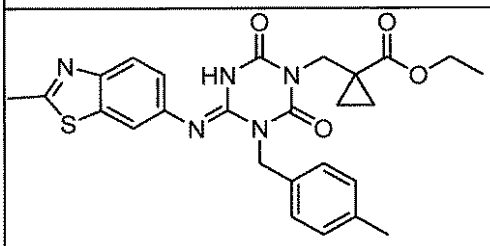
【表３１０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1531	2.41	503	3
	I-1532	2.05	501	3
	I-1533	1.84	524	2
	I-1534	1.85	518	2
	I-1535	1.38	510	2

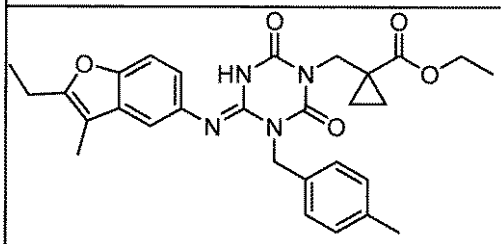
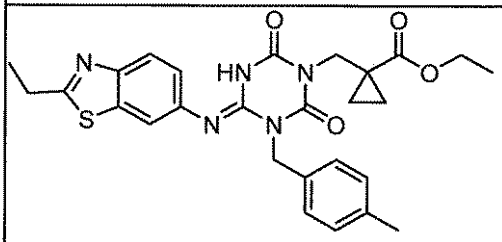
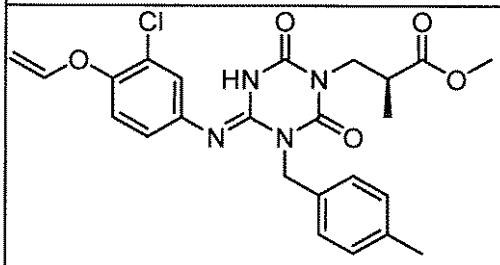
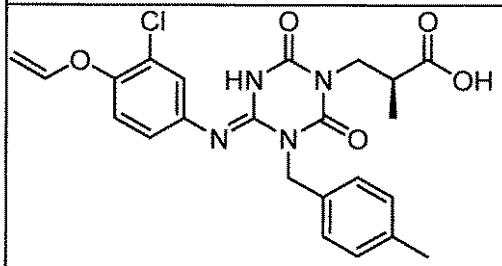
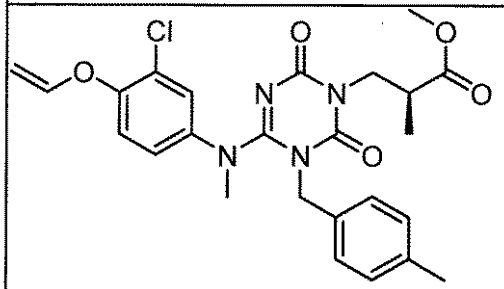
【表３１１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1536	1.36	504	2
	I-1537	2.44	526	3
	I-1538	2.78	537	3
	I-1539	2.58	540	3
	I-1540	2.11	506	2

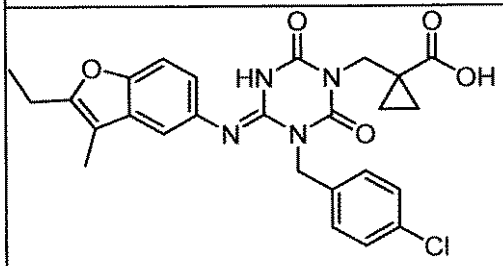
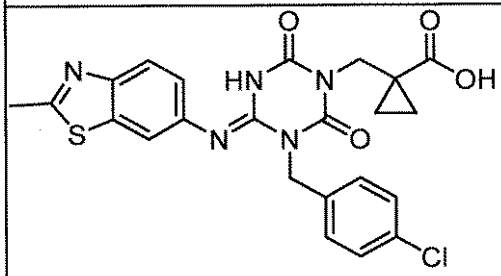
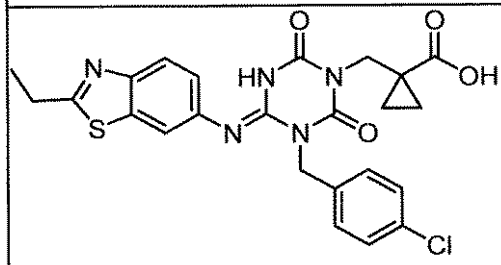
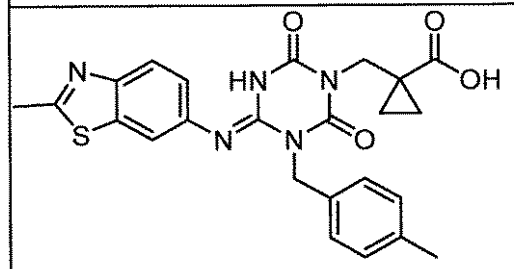
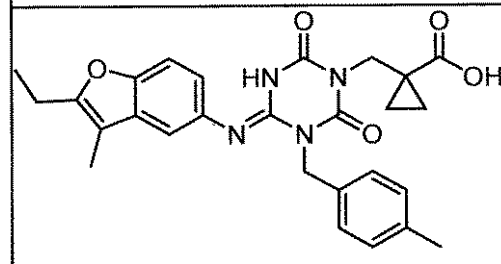
【表３１２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1541	1.84	426	2
	I-1542	1.81	528	2
	I-1543	1.80	485	3
	I-1544	1.75	488	3
	I-1545	2.34	506	3

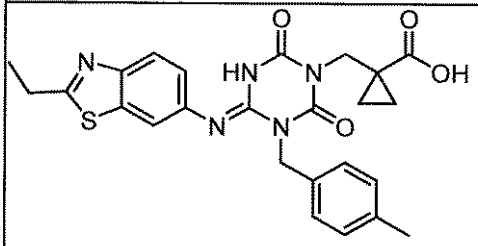
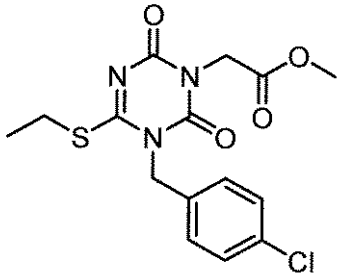
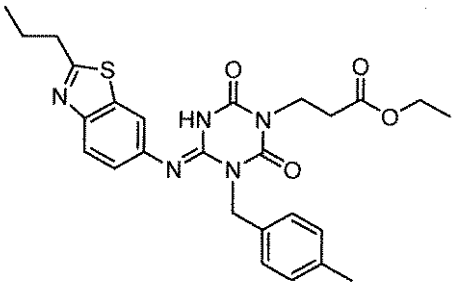
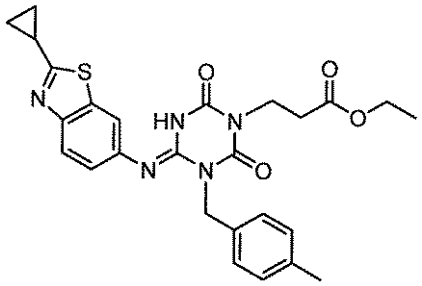
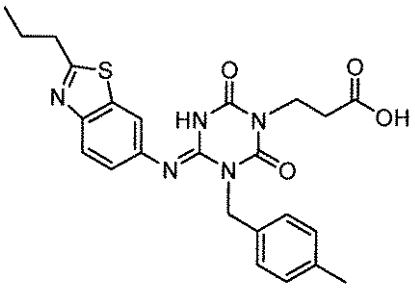
【表３１３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1546	2.71	517	3
	I-1547	2.49	520	3
	I-1548	2.07	485	2
	I-1549	1.86	471	2
	I-1550	2.02	499	2

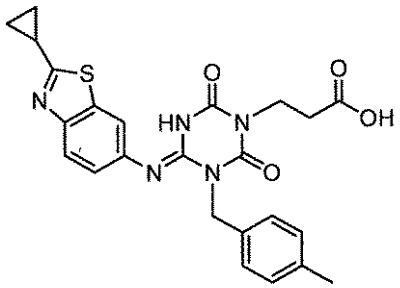
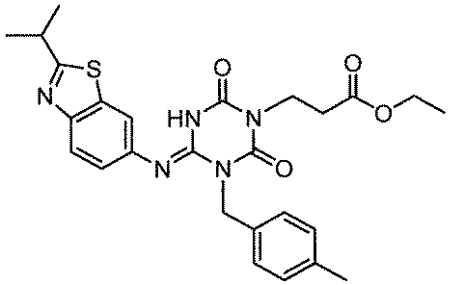
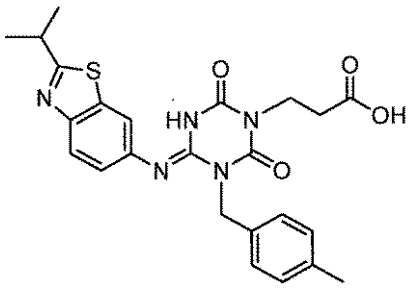
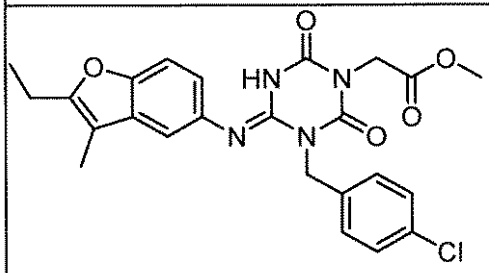
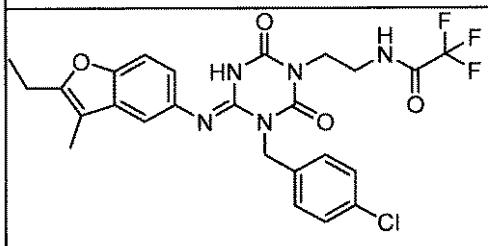
【表３１４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1551	1.99	509	2
	I-1552	1.63	498	2
	I-1553	1.76	512	2
	I-1554	1.57	478	2
	I-1555	1.92	489	2

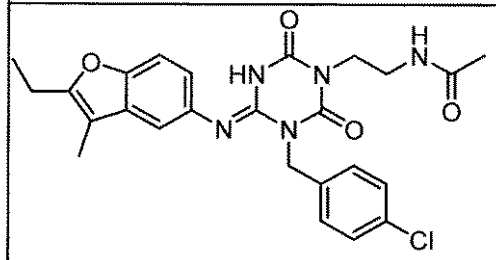
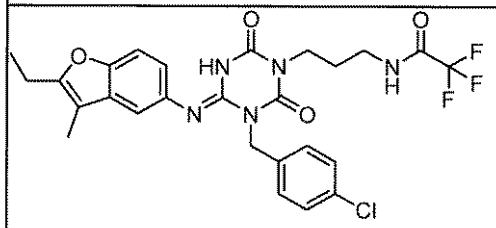
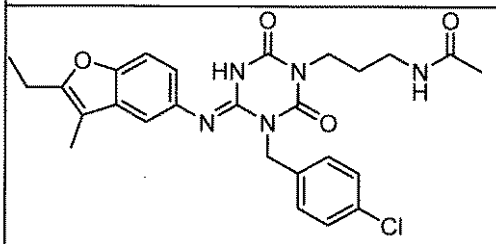
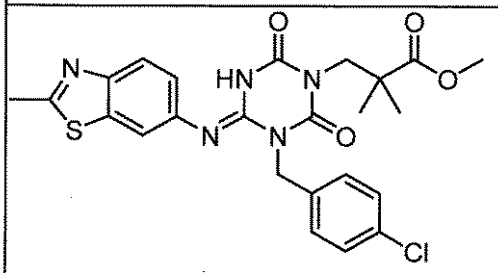
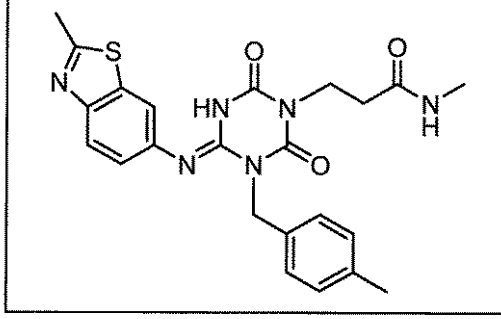
【表３１５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1556	1.68	492	2
	I-1557	2.14	370	3
	I-1558	2.42	508	3
	I-1559	2.38	506	3
	I-1560	2.10	480	3

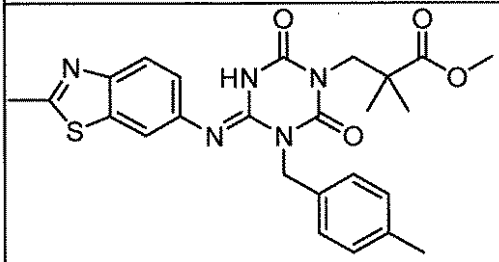
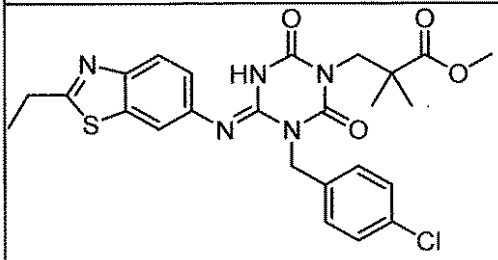
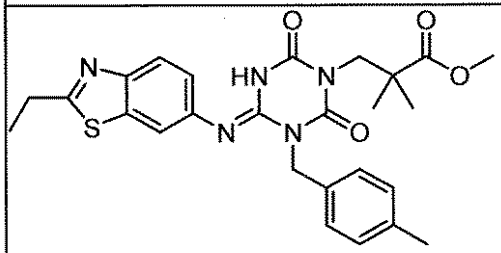
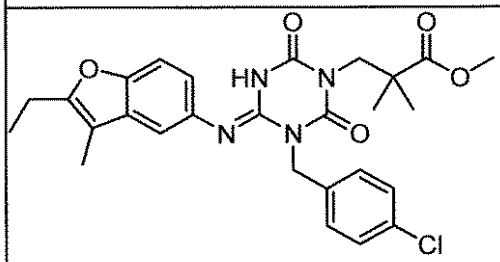
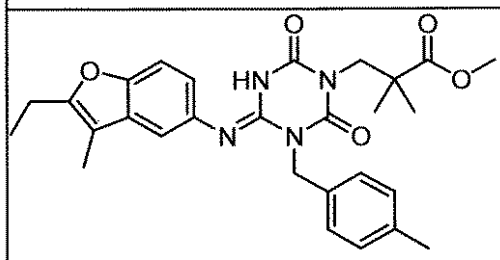
【表３１６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1561	2.00	478	3
	I-1562	2.49	508	3
	I-1563	2.10	480	3
	I-1564	2.49	483	3
	I-1565	2.54	550	3

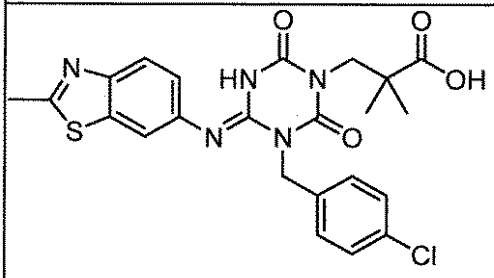
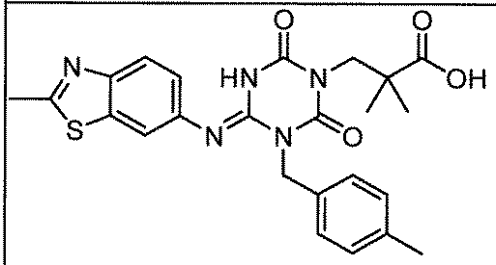
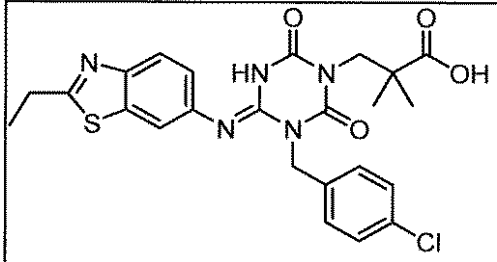
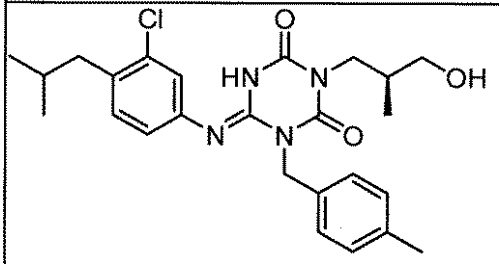
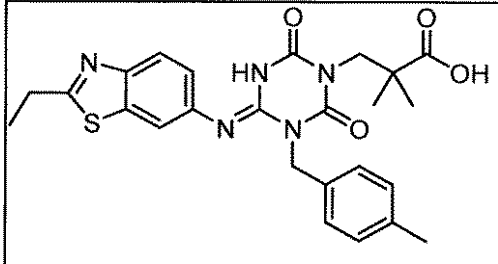
【表３１７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1566	2.22	496	3
	I-1567	2.59	564	3
	I-1568	2.25	510	3
	I-1569	2.37	514	3
	I-1570	1.71	465	3

【表３１８】

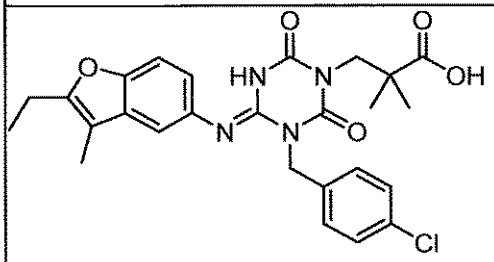
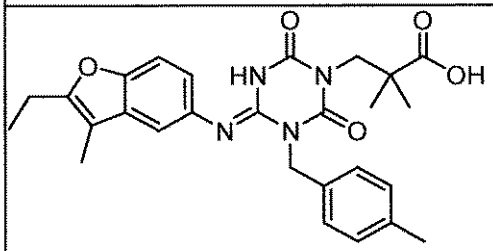
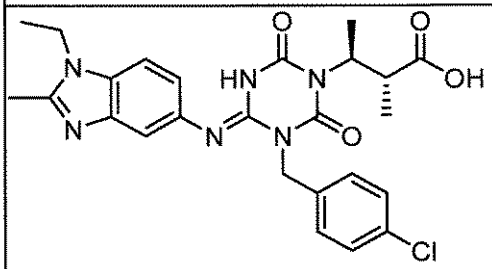
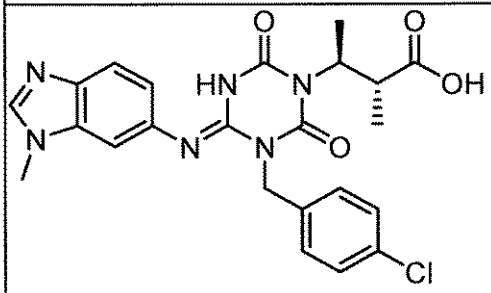
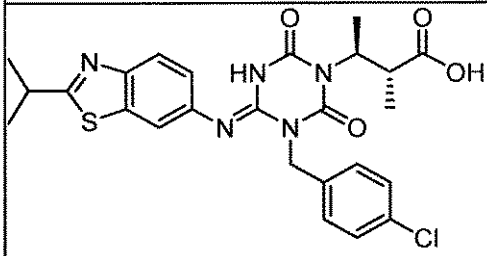
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1571	2.28	494	3
	I-1572	2.52	528	3
	I-1573	2.43	508	3
	I-1574	2.73	525	3
	I-1575	2.66	505	3

【表３１９】

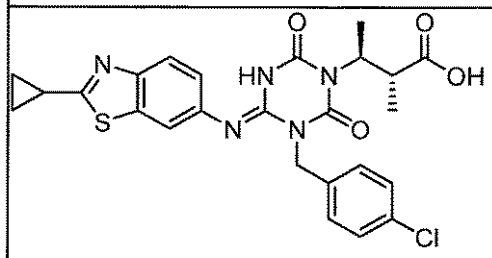
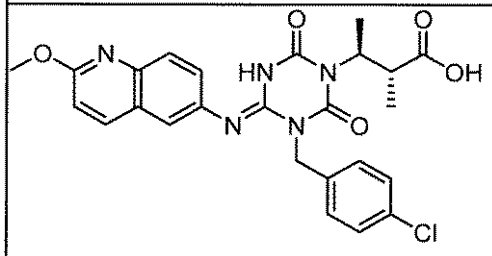
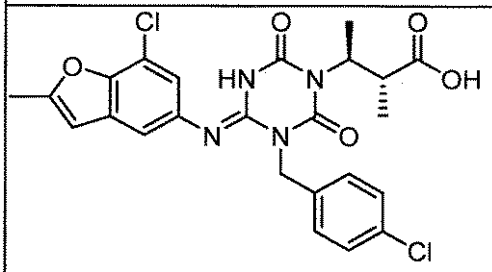
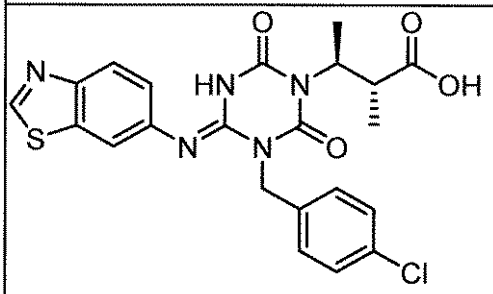
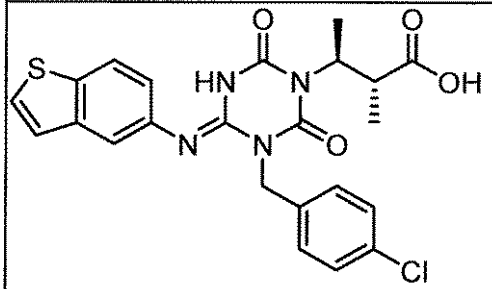
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1576	2.06	500	3
	I-1577	1.98	480	3
	I-1578	2.21	514	3
	I-1579	2.70	471	3
	I-1580	2.21	494	3

【０３３８】

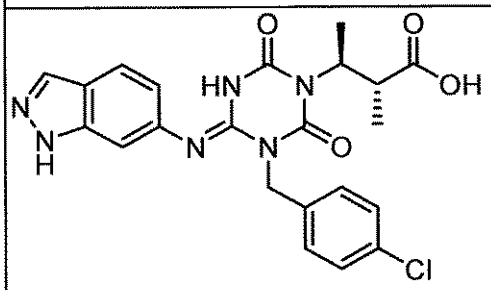
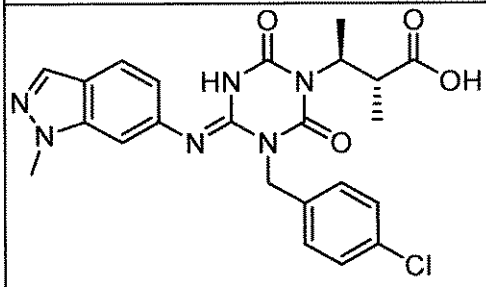
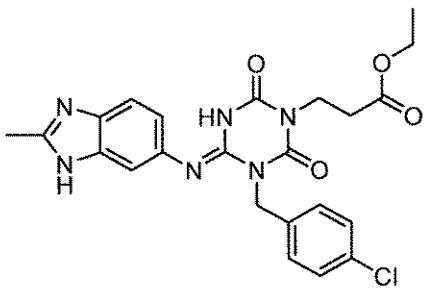
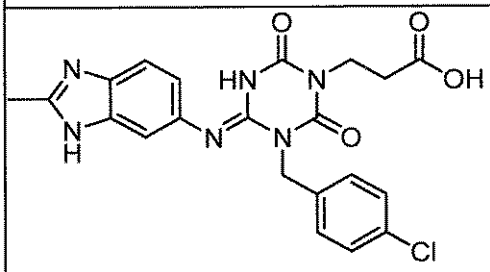
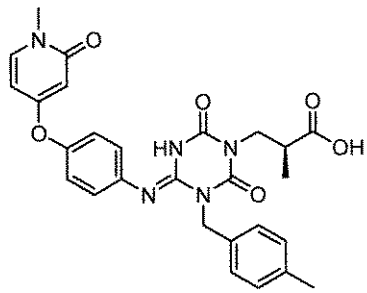
【表３２０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1581	2.45	511	3
	I-1582	2.38	491	3
	I-1583	1.24	511	2
	I-1584	1.15	483	2
	I-1585	1.99	528	2

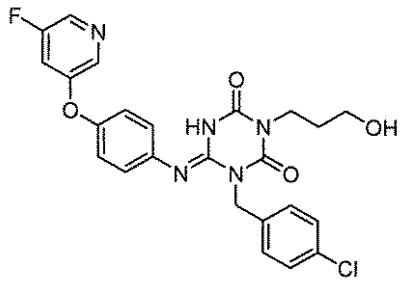
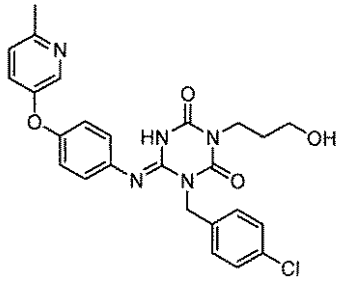
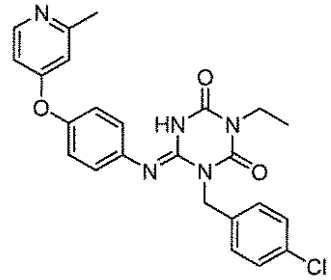
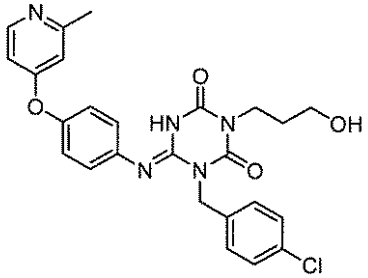
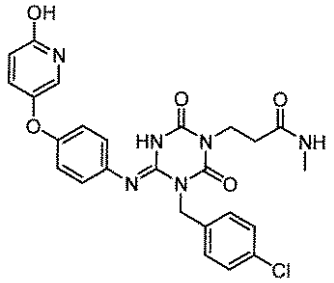
【表３２１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1586	1.89	526	2
	I-1587	1.87	510	2
	I-1588	2.09	517	2
	I-1589	1.66	486	2
	I-1590	1.90	485	2

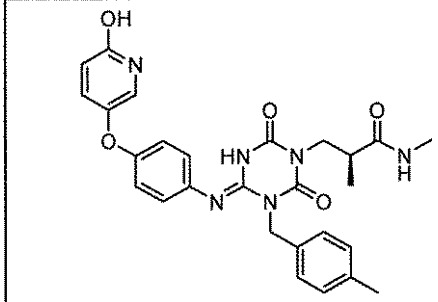
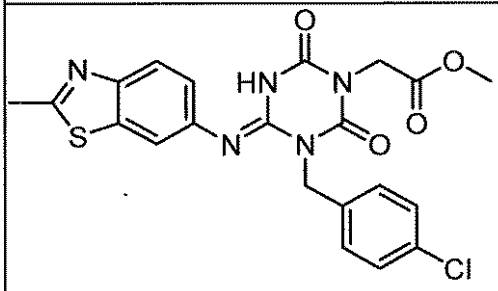
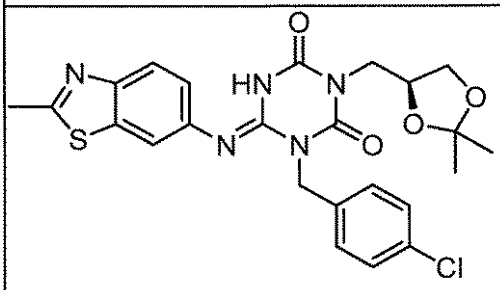
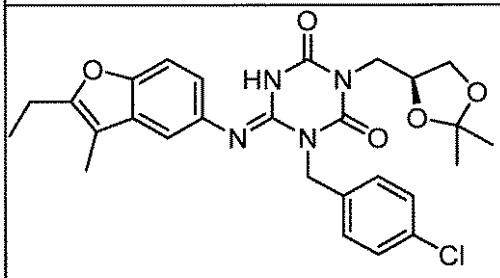
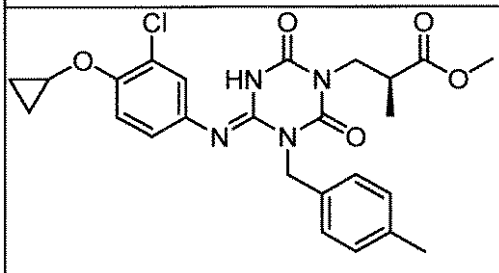
【表３２２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1591	1.53	469	2
	I-1592	1.64	483	2
	I-1593	1.20	483	2
	I-1594	0.99	455	2
	I-1595	2.02	518	3

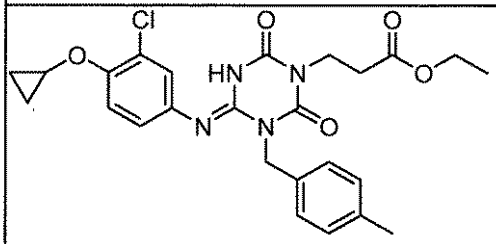
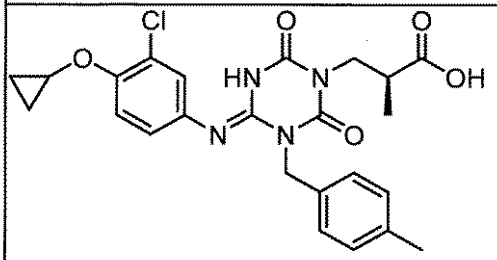
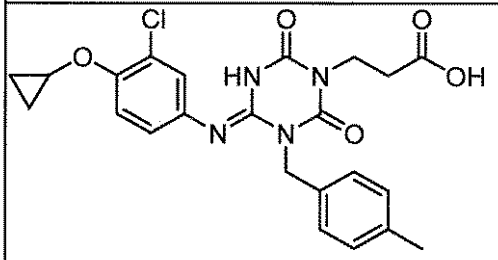
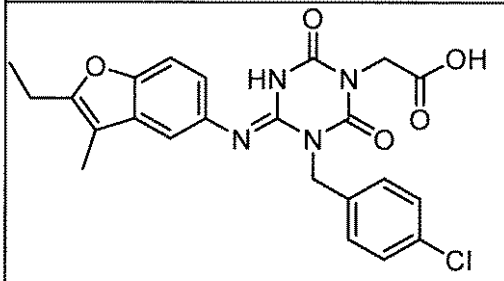
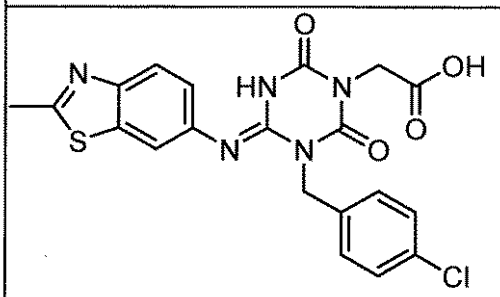
【表３２３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1596	2.04	498	3
	I-1597	1.54	494	3
	I-1598	1.27	464	2
	I-1599	1.16	494	2
	I-1600	1.49	523	3

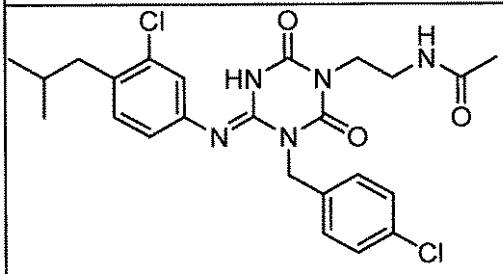
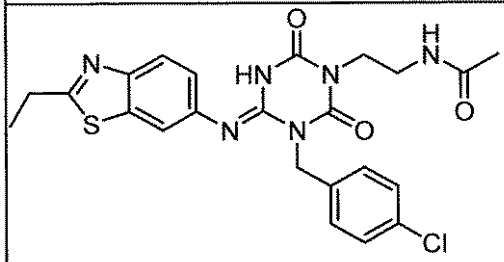
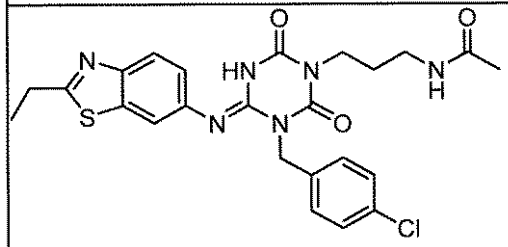
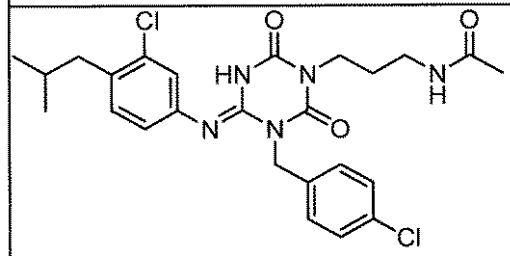
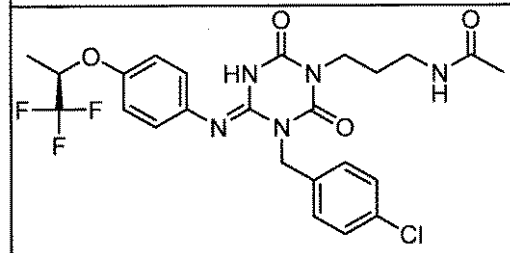
【表３２４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1601	1.48	517	3
	I-1602	2.09	472	3
	I-1603	2.29	514	3
	I-1604	2.67	525	3
	I-1605	2.07	499	2

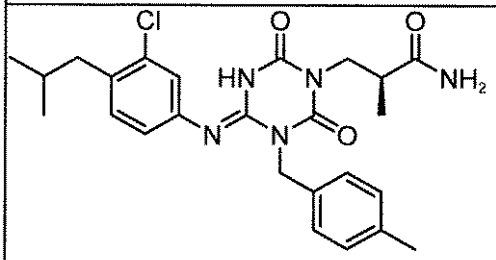
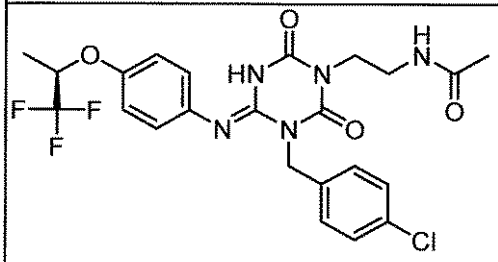
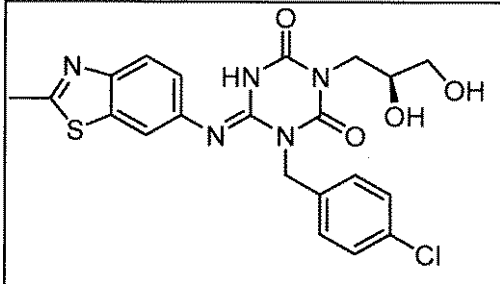
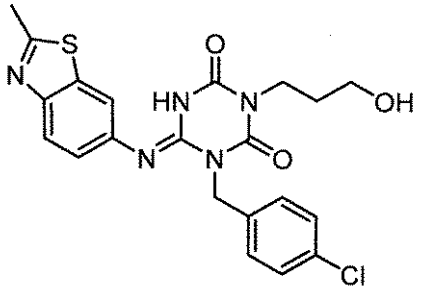
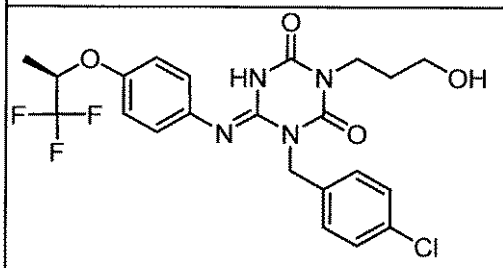
【表３２５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1606	2.09	499	2
	I-1607	1.85	485	2
	I-1608	1.80	471	2
	I-1609	2.27	469	3
	I-1610	1.84	458	3

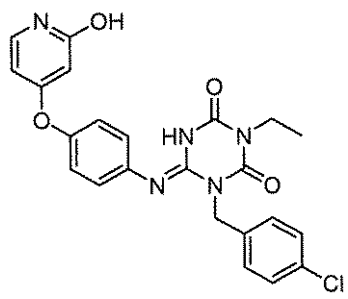
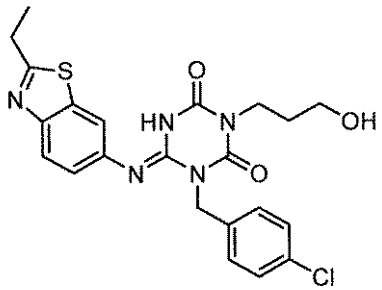
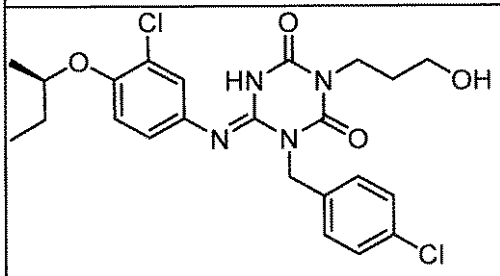
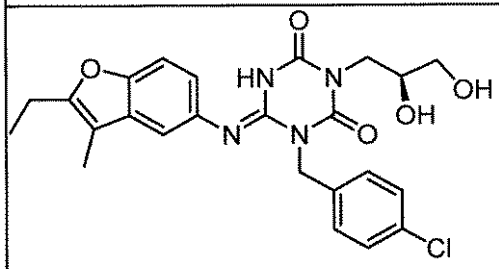
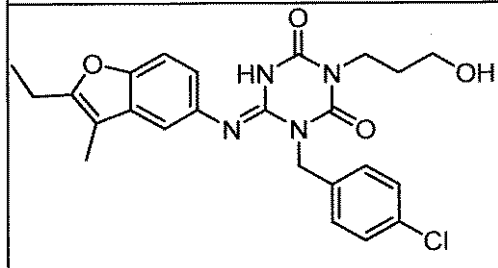
【表３２６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1611	2.56	504	3
	I-1612	1.94	499	3
	I-1613	2.00	513	3
	I-1614	2.61	518	3
	I-1615	2.15	540	3

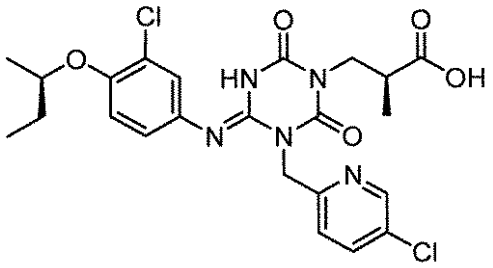
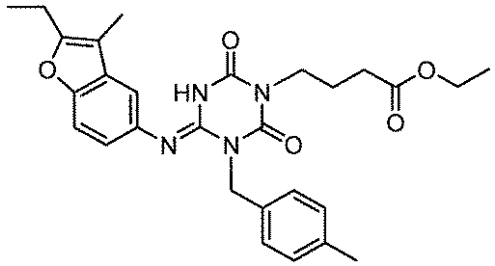
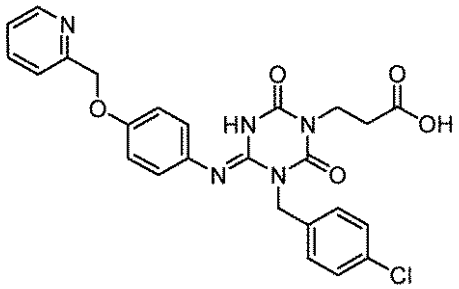
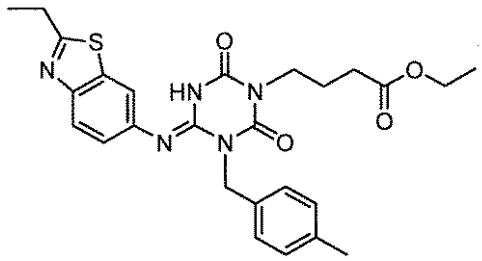
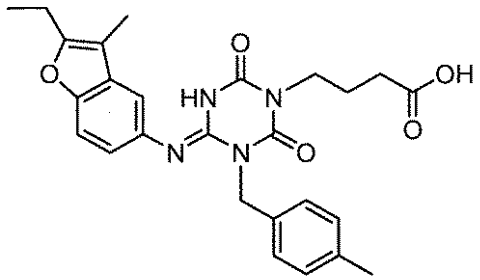
【表３２７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1616	2.47	484	3
	I-1617	2.11	526	3
	I-1618	1.72	474	3
	I-1619	1.56	458	2
	I-1620	1.83	499	2

【表３２８】

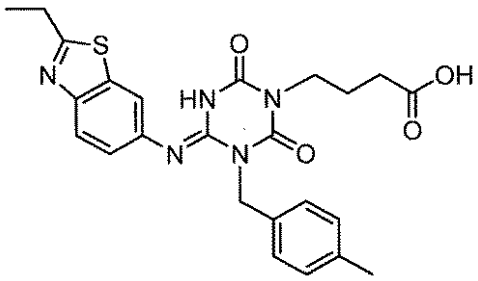
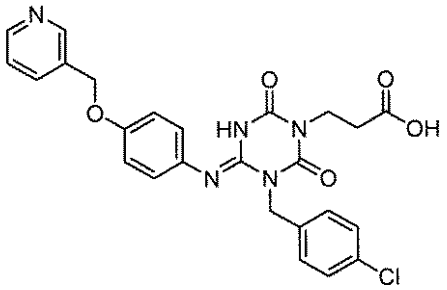
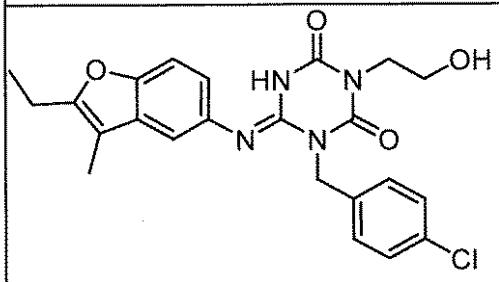
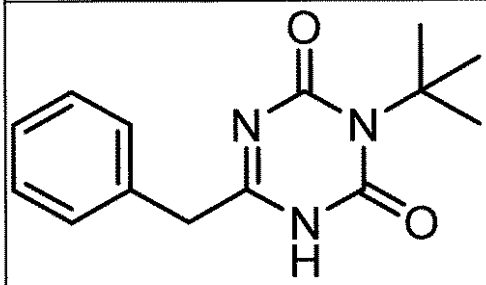
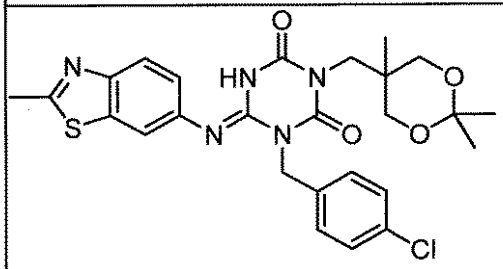
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1621	1.90	466	3
	I-1622	1.67	472	2
	I-1623	2.06	493	2
	I-1624	2.15	485	3
	I-1625	1.91	469	2

【表３２９】

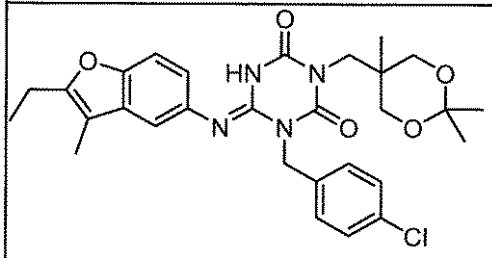
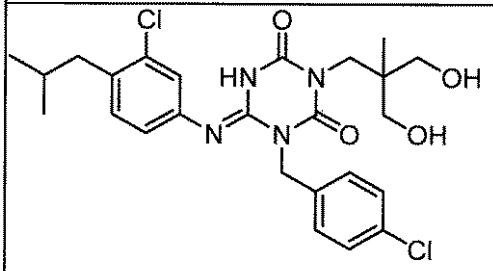
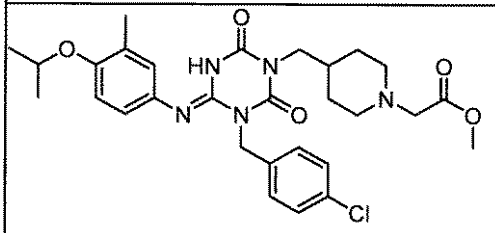
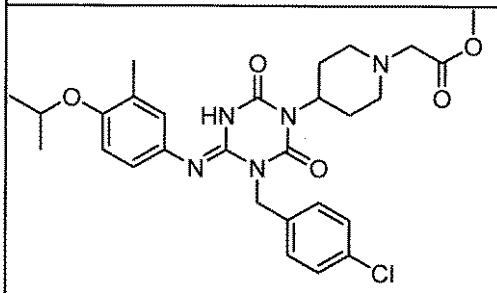
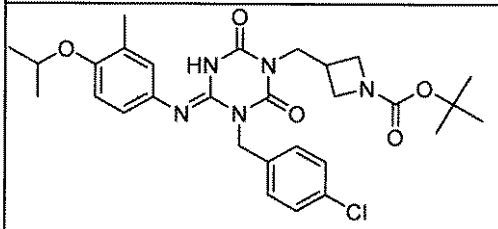
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1626	1.96	522	2
	I-1627	2.65	505	3
	I-1628	1.37	508	2
	I-1629	2.42	508	3
	I-1630	2.28	477	3

【０３３９】

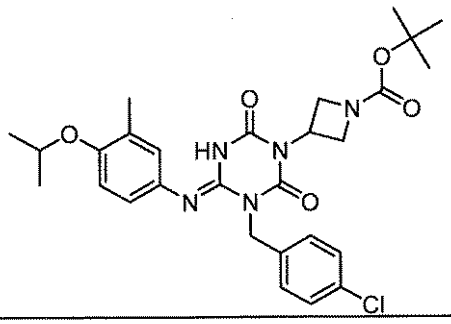
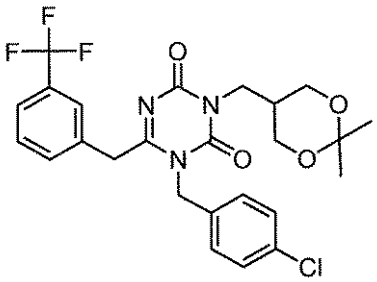
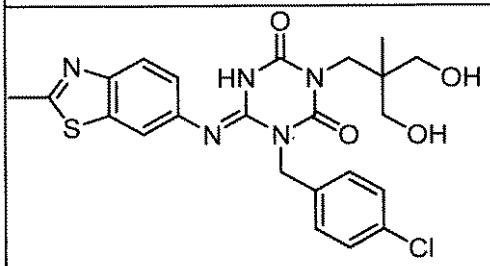
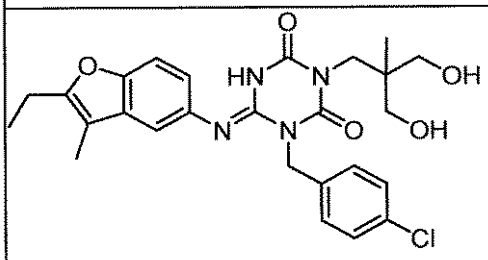
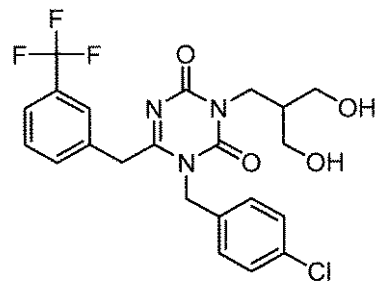
【表３３０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1631	2.01	480	3
	I-1632	1.18	508	2
	I-1633	1.89	455	2
	I-1634	1.34	260	2
	I-1635	2.00	542	2

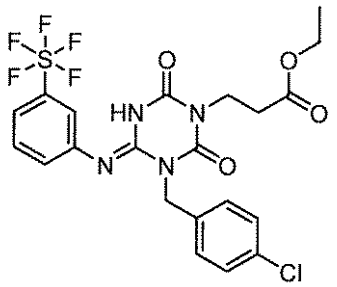
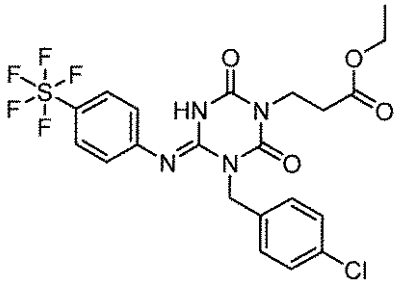
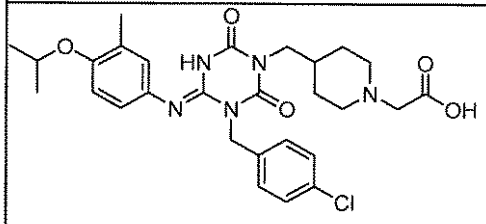
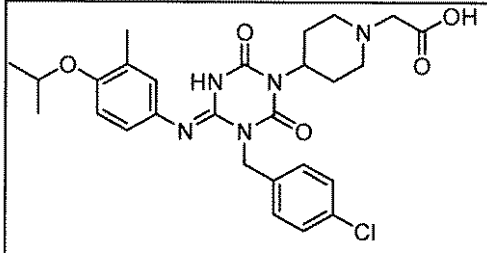
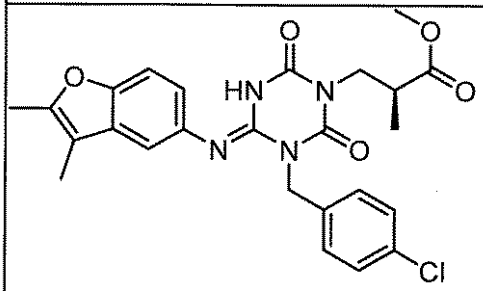
【表３３１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1636	2.35	553	2
	I-1637	2.24	521	2
	I-1638	1.51	570	2
	I-1639	1.49	556	2
	I-1640	2.35	570	2

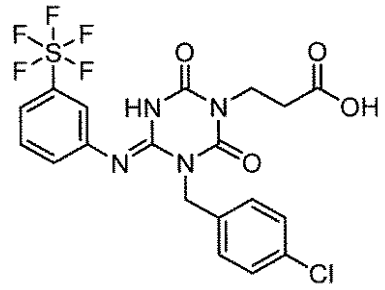
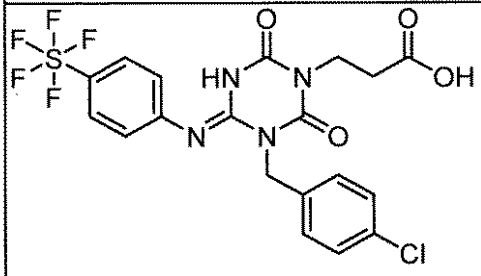
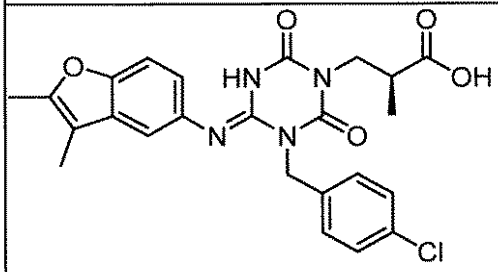
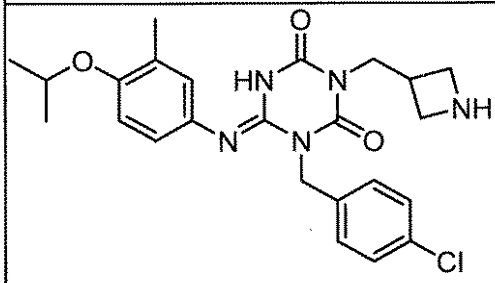
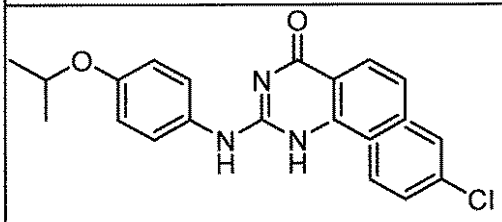
【表３３２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1641	2.33	556	2
	I-1642	2.10	524	2
	I-1643	1.56	502	2
	I-1644	1.94	513	2
	I-1645	1.68	484	2

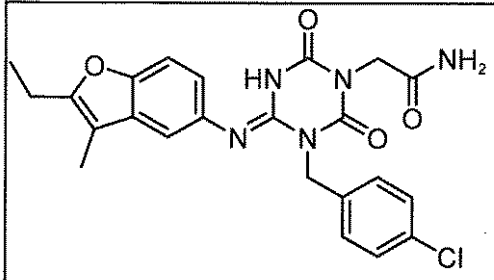
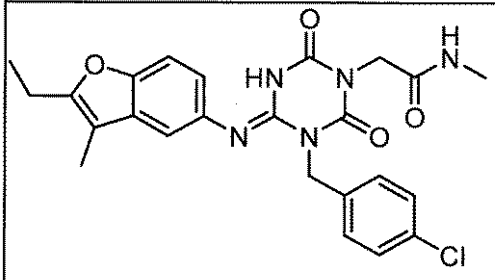
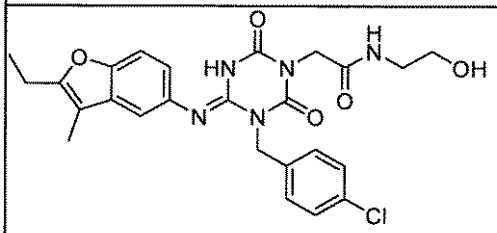
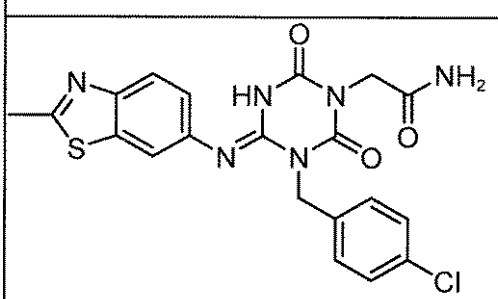
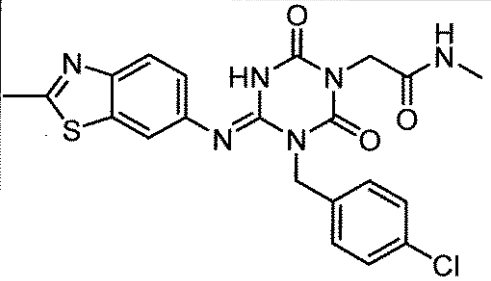
【表３３３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1646	2.34	555	2
	I-1647	2.37	555	2
	I-1648	1.57	556	2
	I-1649	1.56	542	2
	I-1650	2.12	497	2

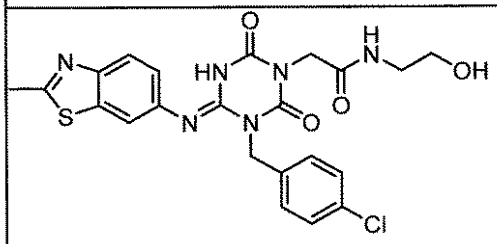
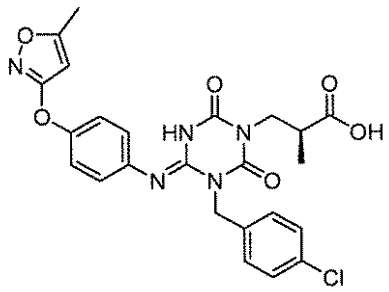
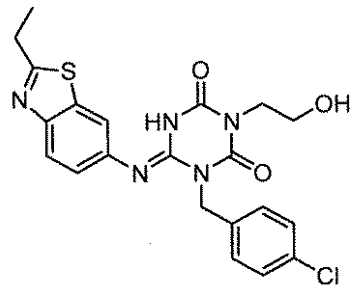
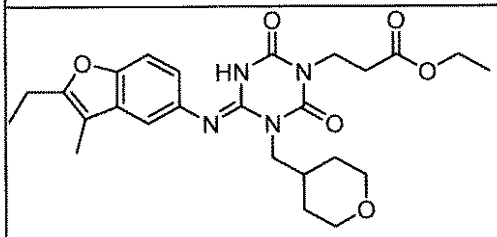
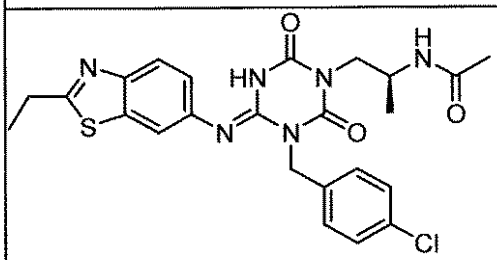
【表３３４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1651	2.02	527	2
	I-1652	2.07	527	2
	I-1653	1.90	483	2
	I-1654	1.39	470	2
	I-1655	2.46	422	3

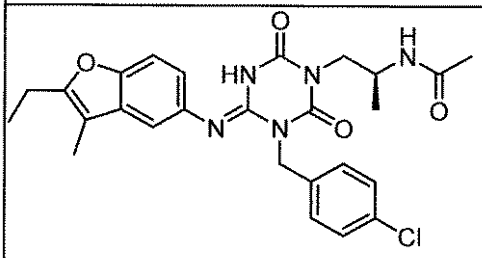
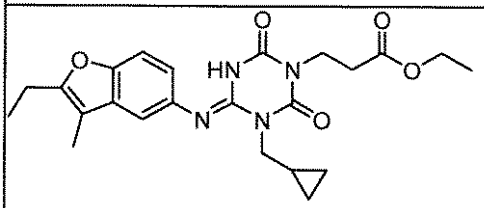
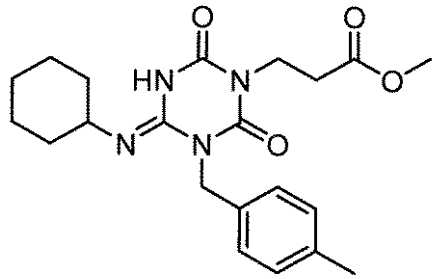
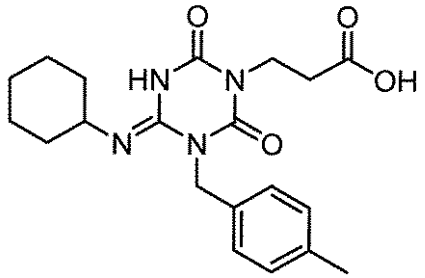
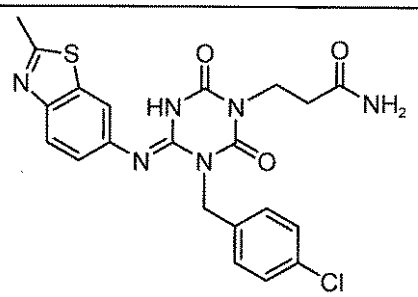
【表３３５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1656	2.15	468	3
	I-1657	2.22	482	3
	I-1658	2.10	512	3
	I-1659	1.72	457	3
	I-1660	1.79	471	3

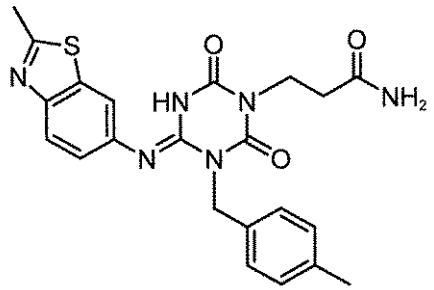
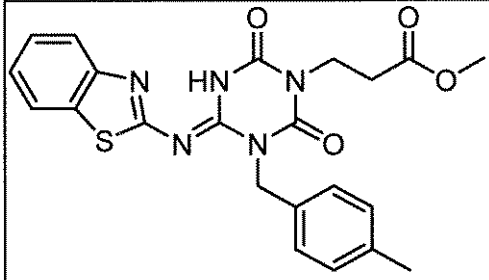
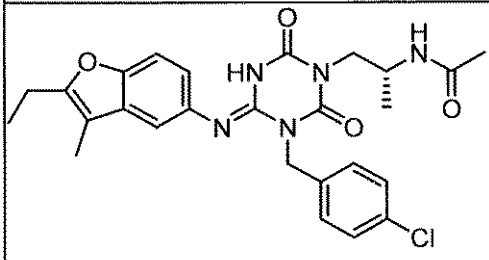
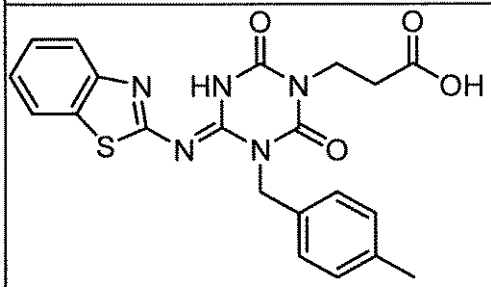
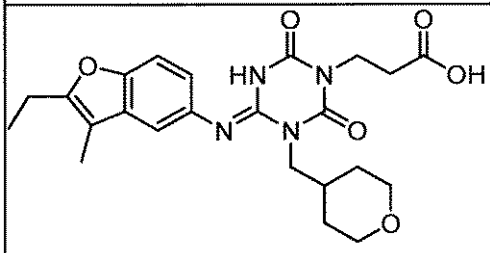
【表３３６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1661	1.68	501	3
	I-1662	2.10	512	3
	I-1663	1.63	458	2
	I-1664	2.13	485	3
	I-1665	2.01	513	3

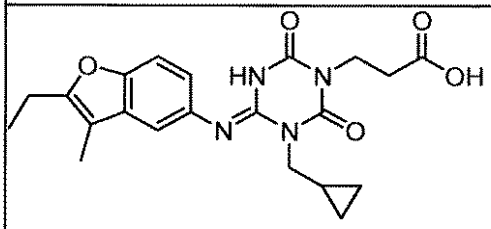
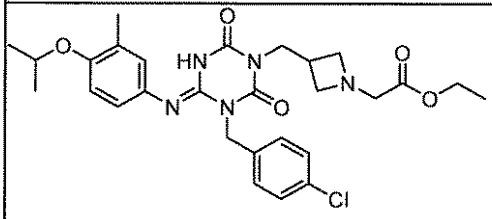
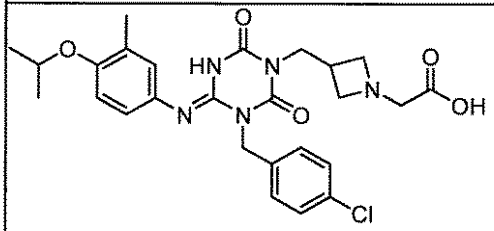
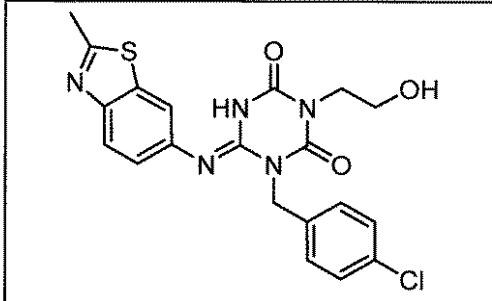
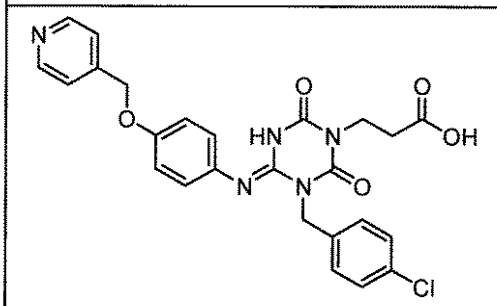
【表３３７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1666	2.28	510	3
	I-1667	2.33	441	3
	I-1668	2.11	401	3
	I-1669	1.86	387	3
	I-1670	1.73	471	3

【表３３８】

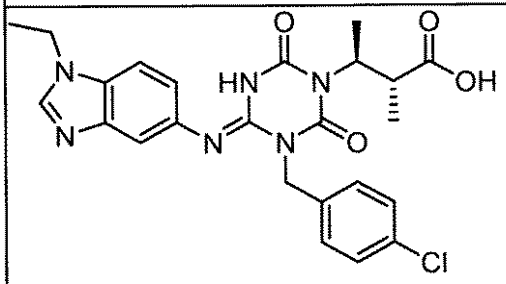
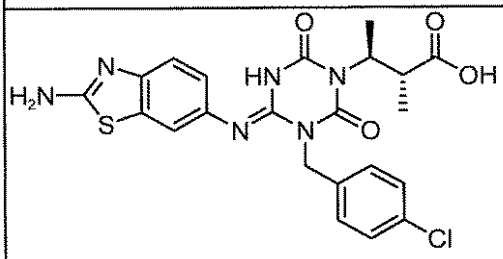
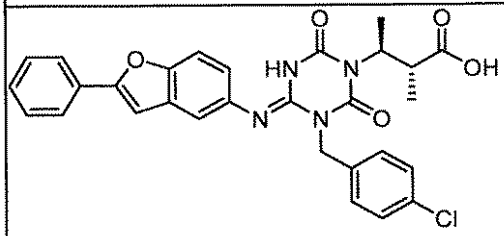
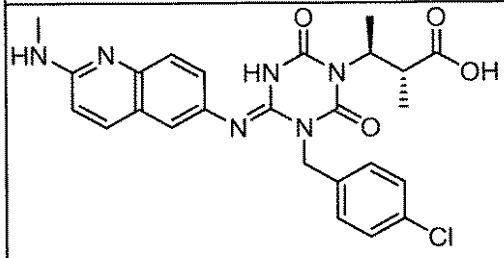
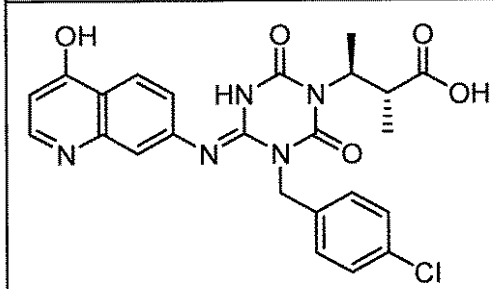
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1671	1.65	451	3
	I-1672	2.36	452	3
	I-1673	2.28	510	3
	I-1674	2.07	438	3
	I-1675	2.31	488	2

【表３３９】

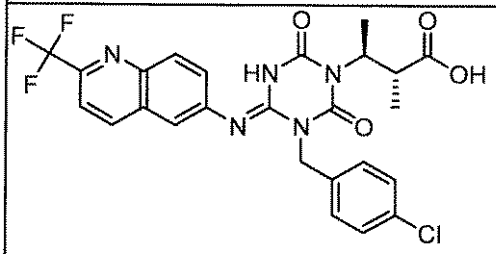
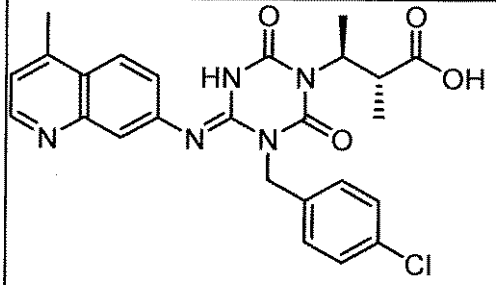
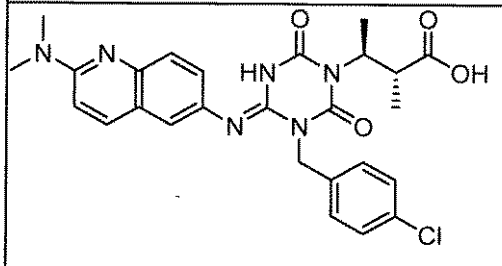
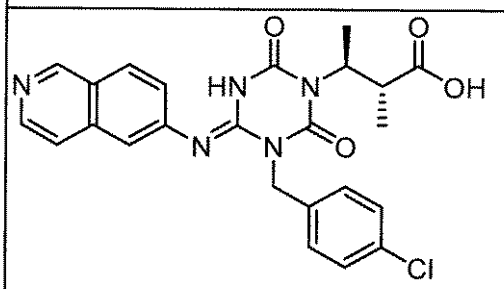
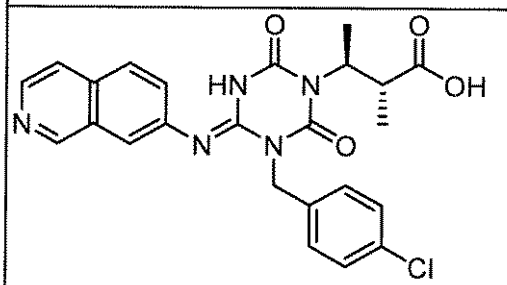
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1676	1.95	388	2
	I-1677	1.78	457	3
	I-1678	1.95	413	3
	I-1679	1.61	386	2
	I-1680	1.95	414	2

【０３４０】

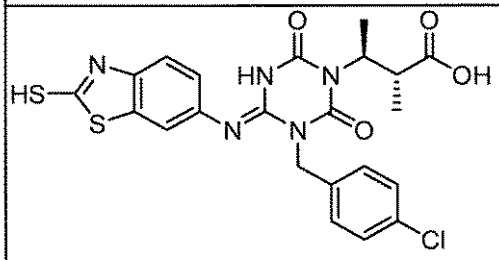
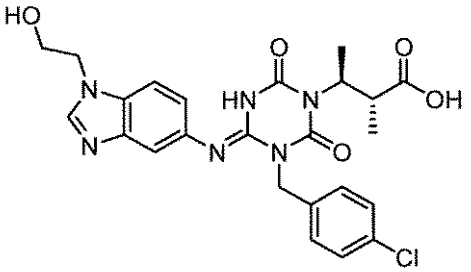
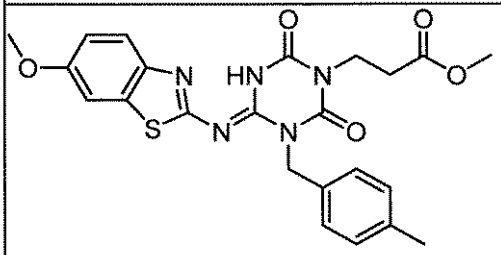
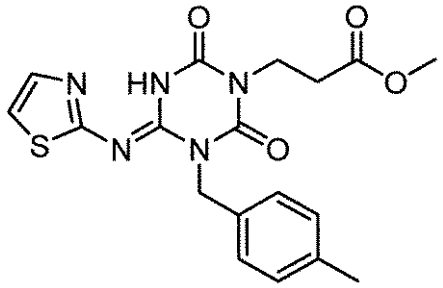
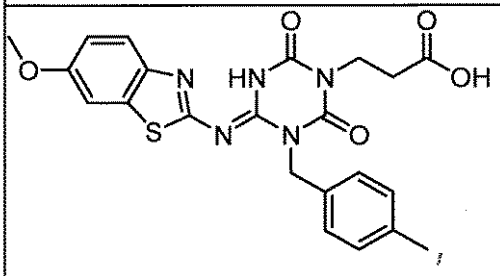
【表３４０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1681	2.51	476	3
	I-1682	1.13	508	2
	I-1683	1.46	497	5
	I-1684	1.52	501	5
	I-1685	2.63	545	5

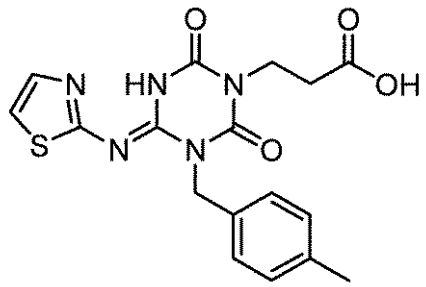
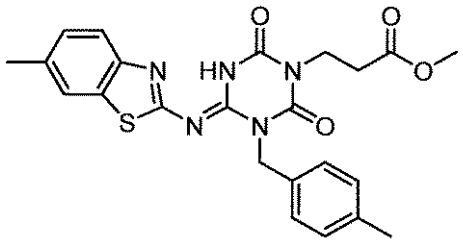
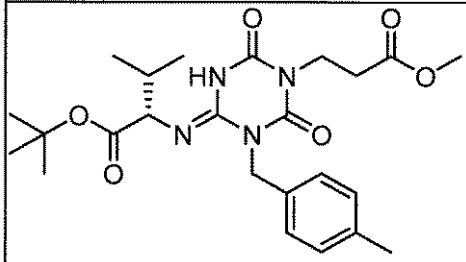
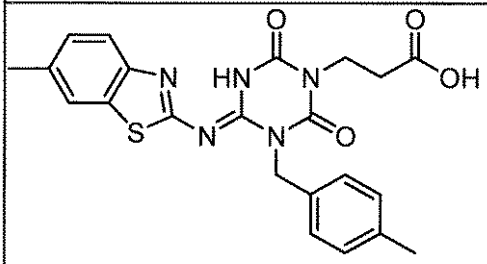
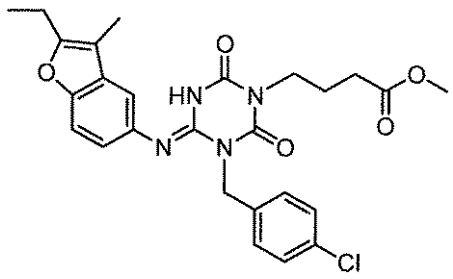
【表３４１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1686	1.49	509	5
	I-1687	1.56	496	5
	I-1688	2.46	548	5
	I-1689	1.57	494	5
	I-1690	1.43	523	5

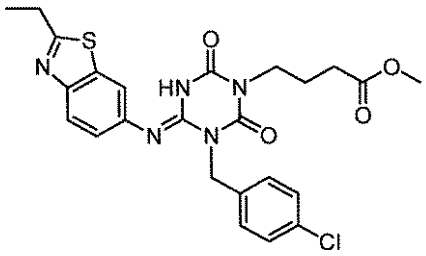
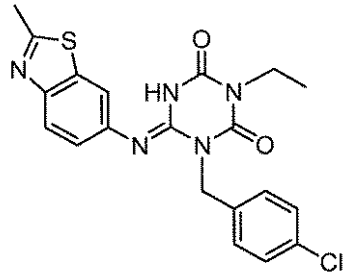
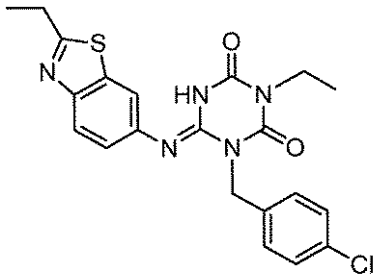
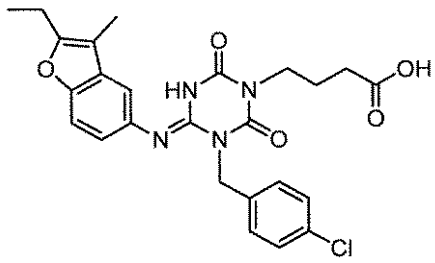
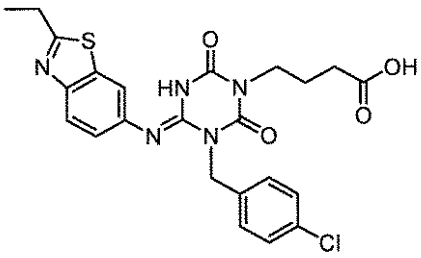
【表３４２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1691	1.48	480	5
	I-1692	1.34	480	5
	I-1693	2.44	482	3
	I-1694	1.93	402	3
	I-1695	2.14	468	3

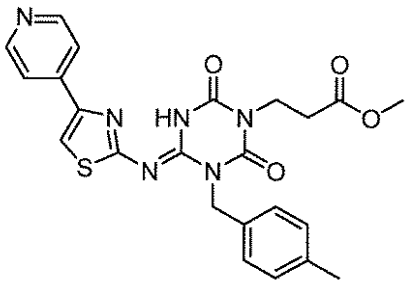
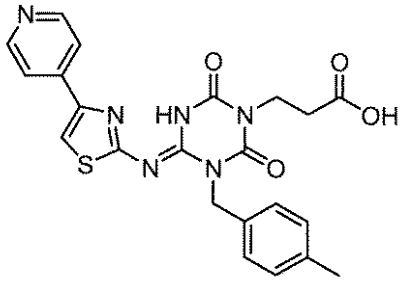
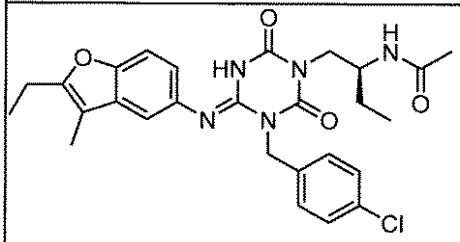
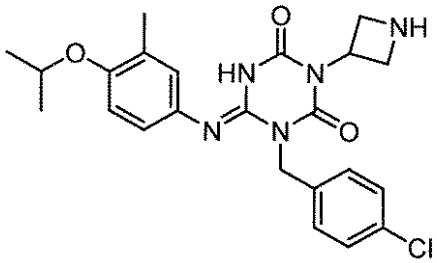
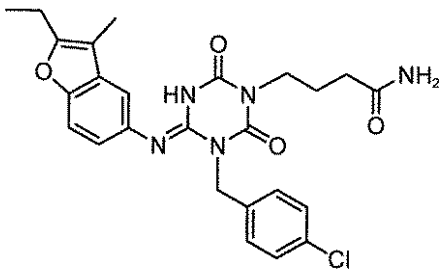
【表３４３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1696	1.64	388	3
	I-1697	2.55	466	3
	I-1698	2.41	475	3
	I-1699	2.26	452	3
	I-1700	2.62	511	3

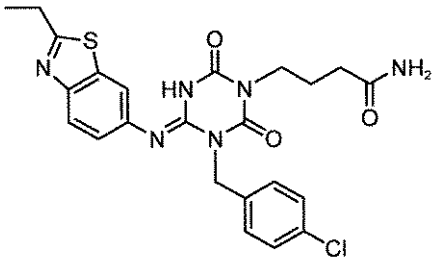
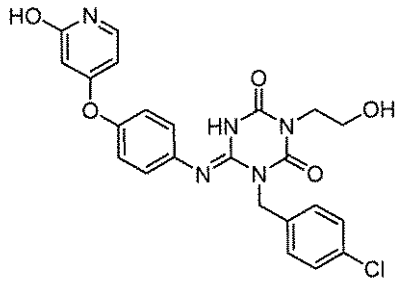
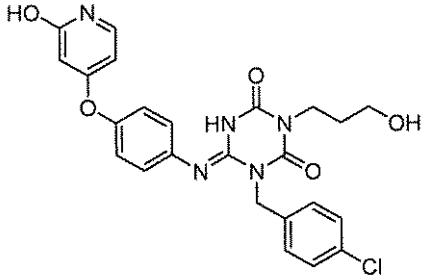
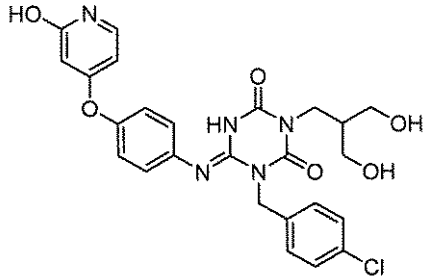
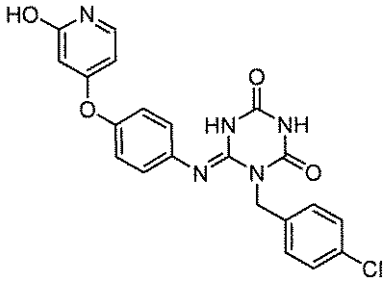
【表３４４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1701	2.39	515	3
	I-1702	2.25	428	3
	I-1703	2.41	442	3
	I-1704	2.37	497	3
	I-1705	2.12	500	3

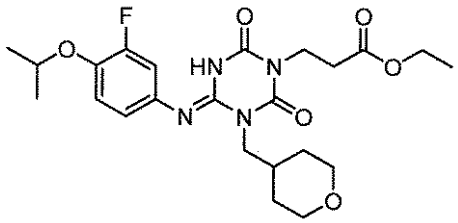
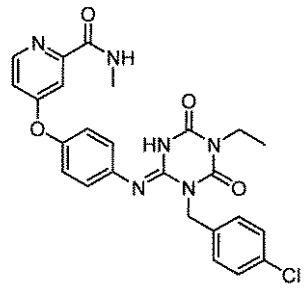
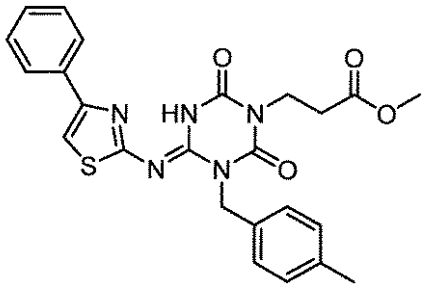
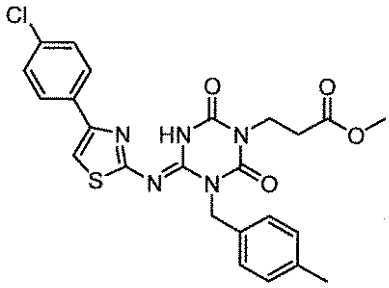
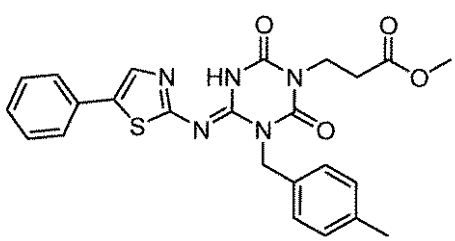
【表３４５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1706	1.77	479	3
	I-1707	1.55	465	3
	I-1708	2.37	524	3
	I-1709	1.51	456	2
	I-1710	2.23	496	3

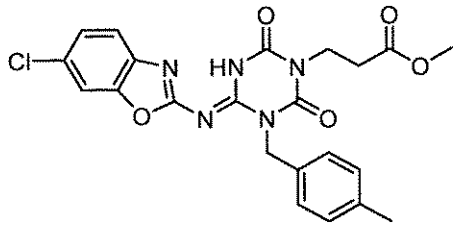
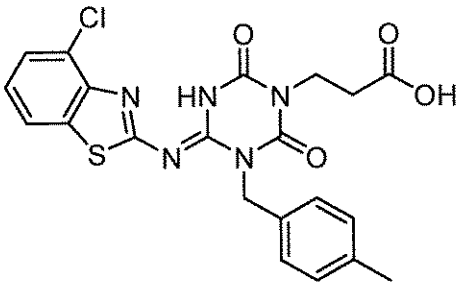
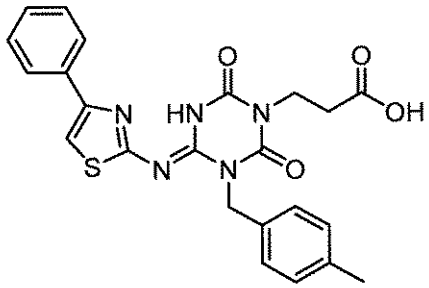
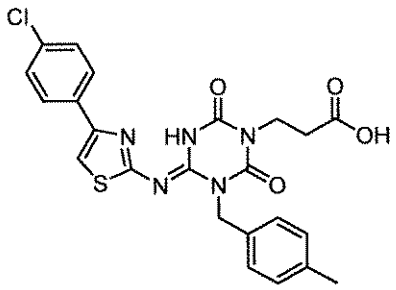
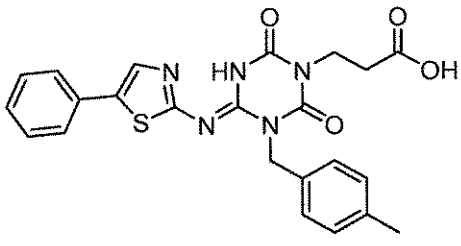
【表３４６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1711	1.96	499	3
	I-1712	1.62	482	3
	I-1713	1.68	496	3
	I-1714	1.26	526	2
	I-1715	1.34	437	2

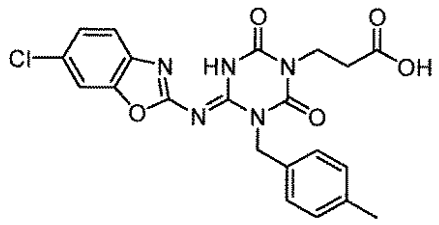
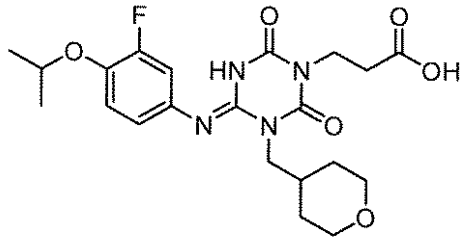
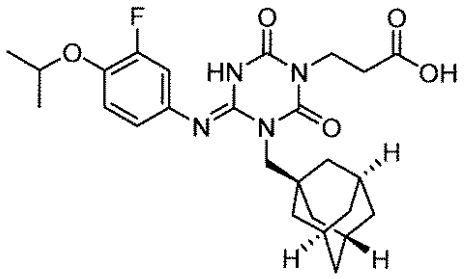
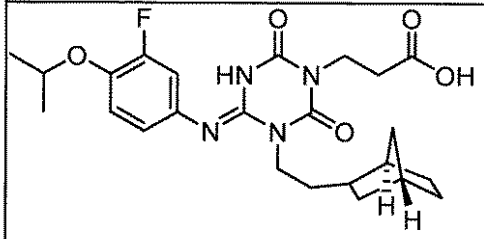
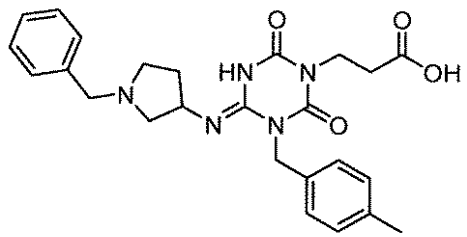
【表３４７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1716	2.01	479	3
	I-1717	2.23	507	3
	I-1718	2.77	478	3
	I-1719	2.94	512	3
	I-1720	2.56	478	3

【表３４８】

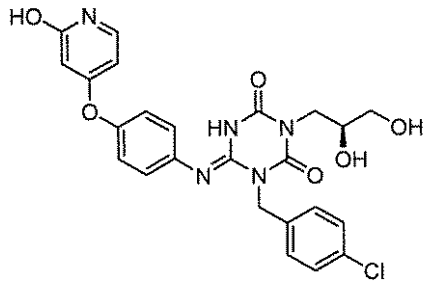
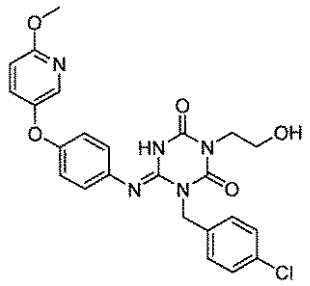
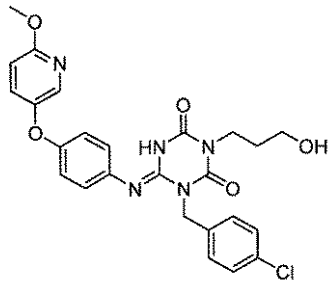
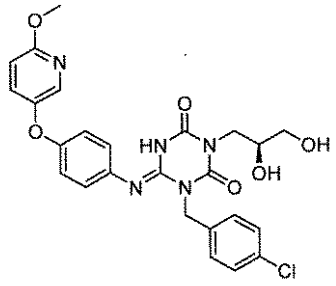
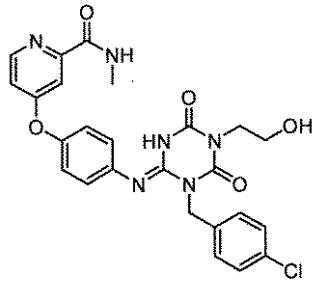
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1721	2.83	470	3
	I-1722	2.52	472	3
	I-1723	2.47	464	3
	I-1724	2.67	498	3
	I-1725	2.27	464	3

【表３４９】

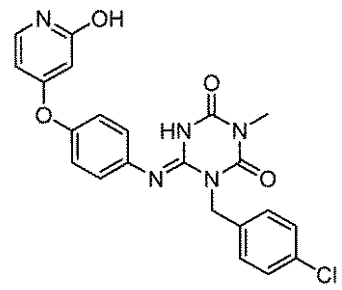
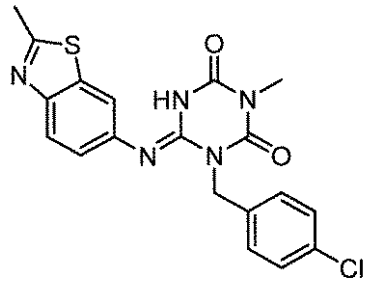
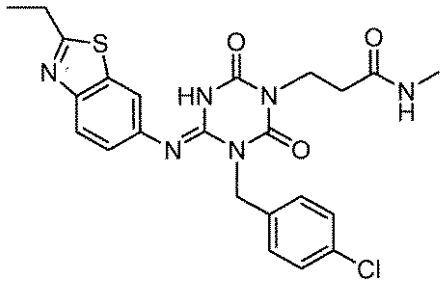
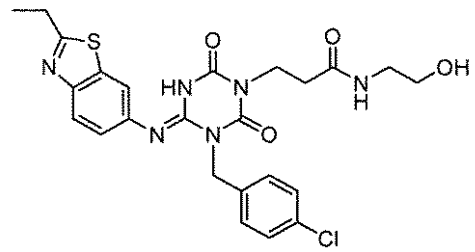
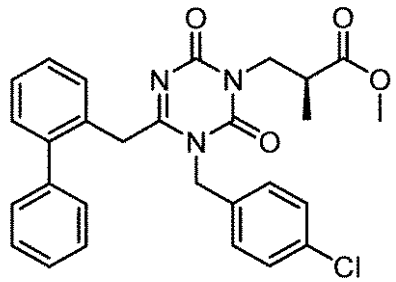
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1726	2.57	456	3
	I-1727	1.66	451	3
	I-1728	2.48	501	3
	I-1729	2.39	475	3
	I-1730	1.20	464	3

【０３４１】

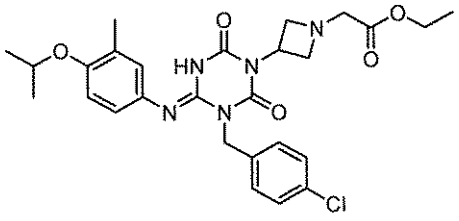
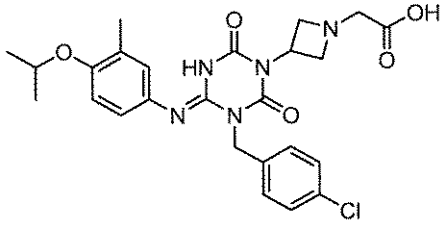
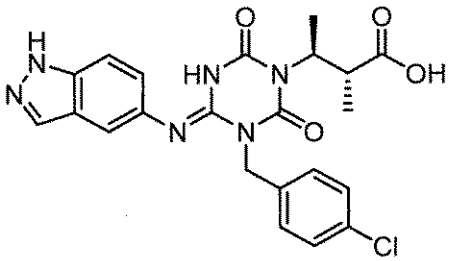
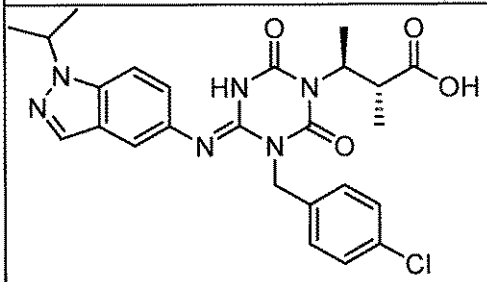
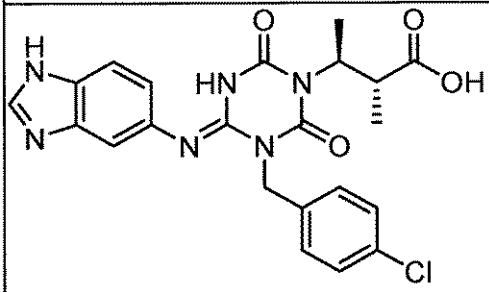
【表３５０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1731	1.26	512	2
	I-1732	1.86	496	2
	I-1733	1.90	510	2
	I-1734	1.72	526	2
	I-1735	1.64	523	2

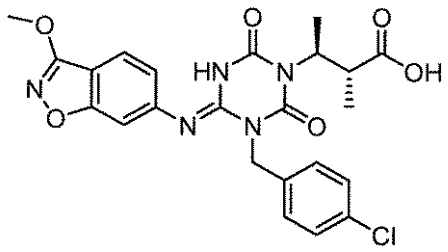
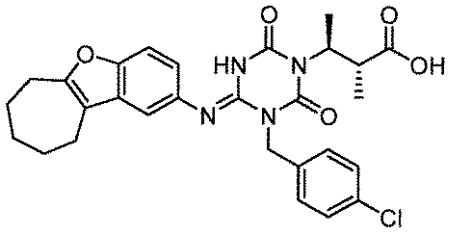
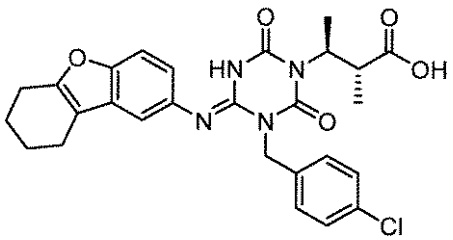
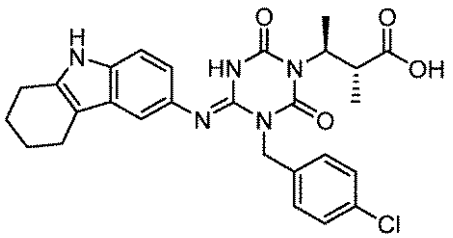
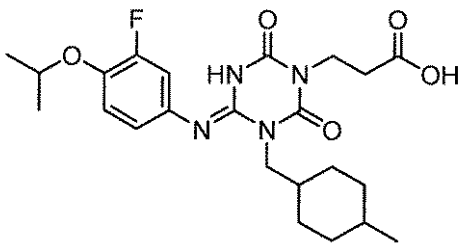
【表３５１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1736	1.57	452	2
	I-1737	1.81	414	2
	I-1738	1.97	499	3
	I-1739	1.86	529	3
	I-1740	2.42	504	2

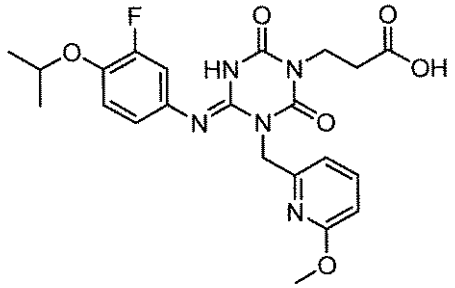
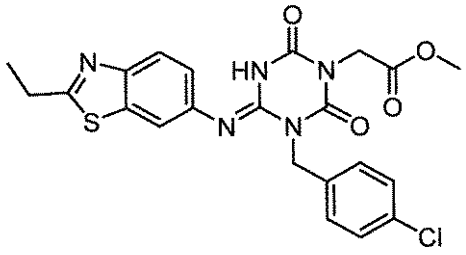
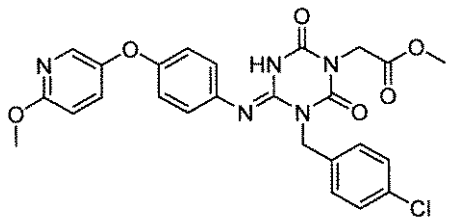
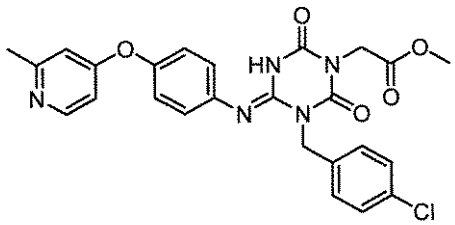
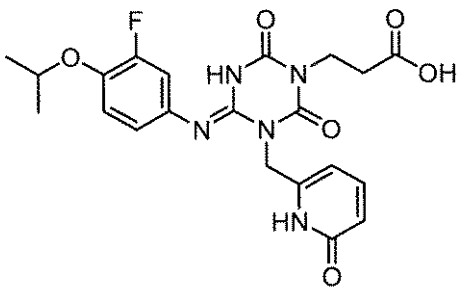
【表３５２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1741	1.58	542	2
	I-1742	1.61	514	2
	I-1743	1.70	469	5
	I-1744	2.10	511	5
	I-1745	1.30	469	5

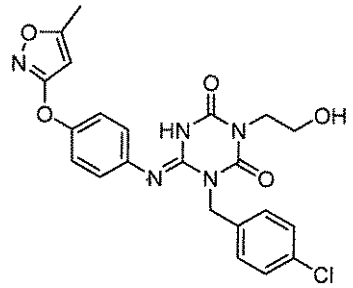
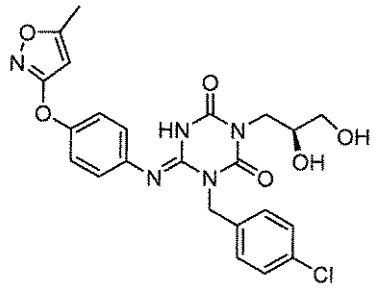
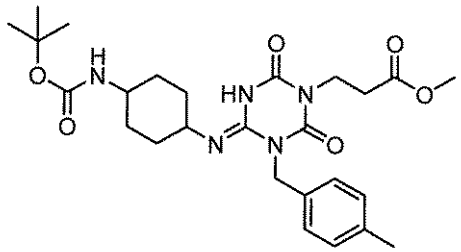
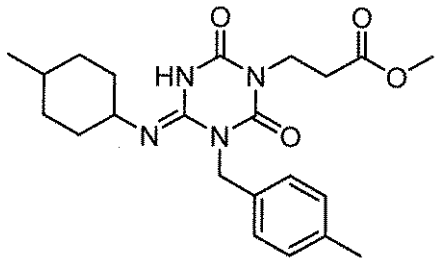
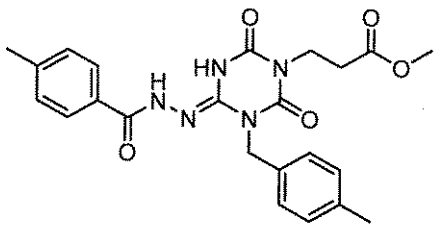
【表３５３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1746	2.28	500	5
	I-1747	2.67	537	5
	I-1748	2.55	523	5
	I-1749	2.26	522	5
	I-1750	2.33	463	3

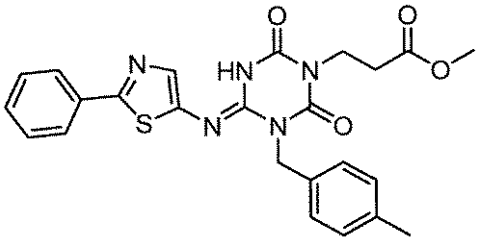
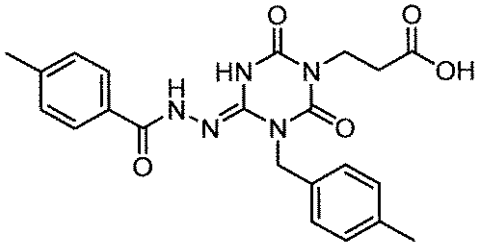
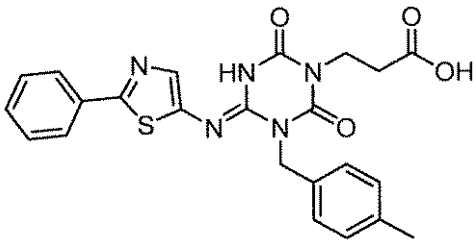
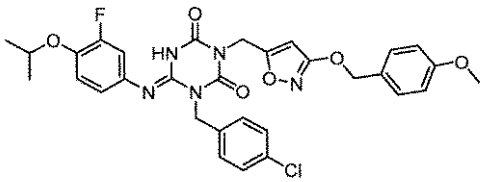
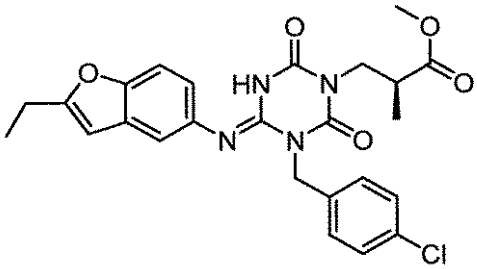
【表３５４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1751	1.95	474	3
	I-1752	2.26	486	3
	I-1753	2.32	524	3
	I-1754	1.40	508	3
	I-1755	1.46	460	3

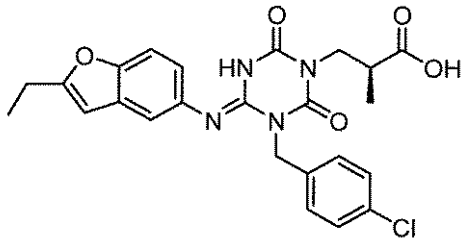
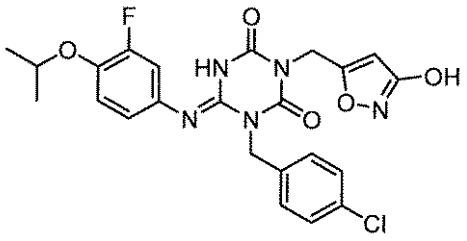
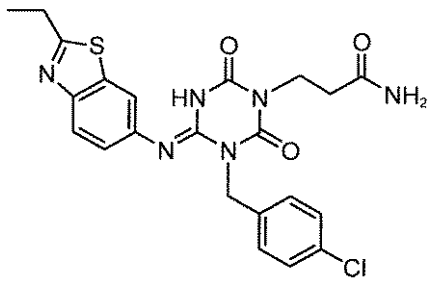
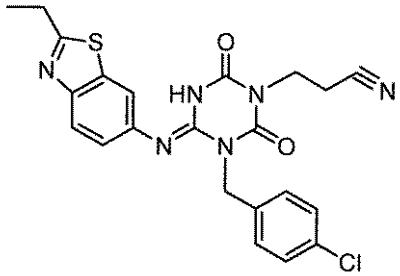
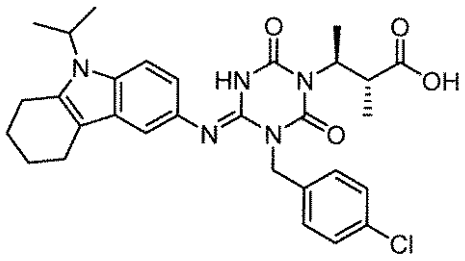
【表３５５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1756	2.10	470	3
	I-1757	1.88	500	3
	I-1758	2.16	516	3
	I-1759	2.28	415	3
	I-1760	1.95	452	3

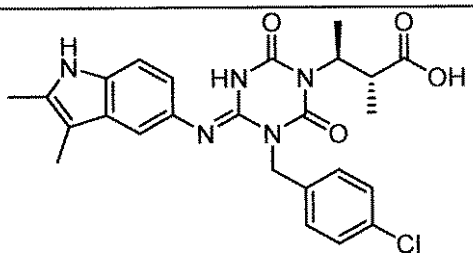
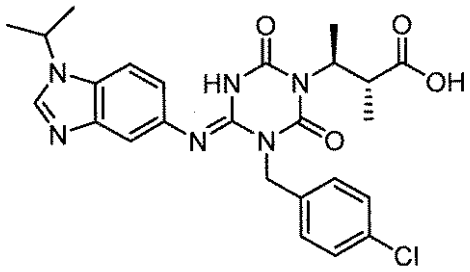
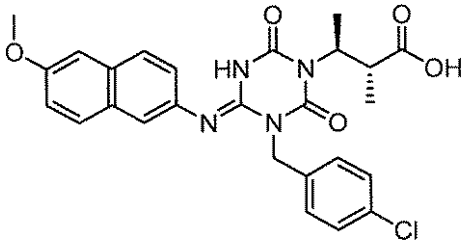
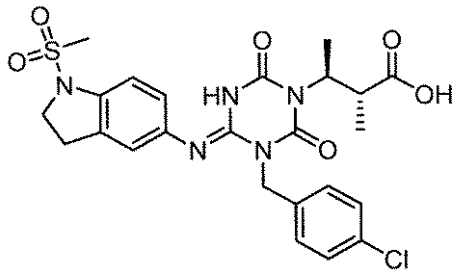
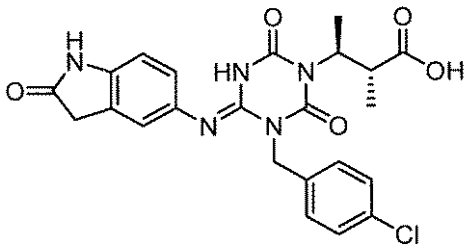
【表３５６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1761	2.42	478	3
	I-1762	1.73	438	3
	I-1763	2.16	464	3
	I-1764	2.20	622	2
	I-1765	2.30	497	2

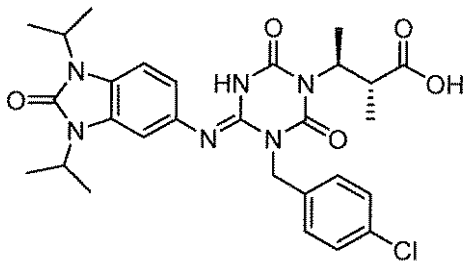
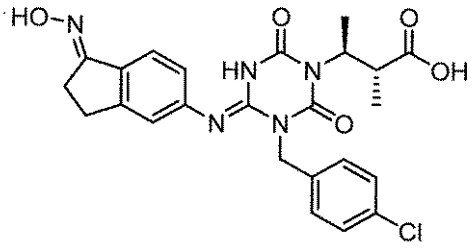
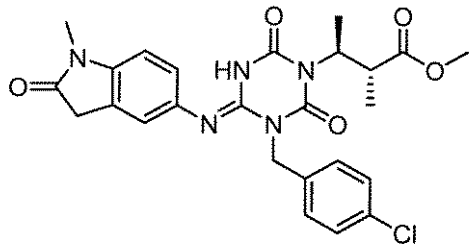
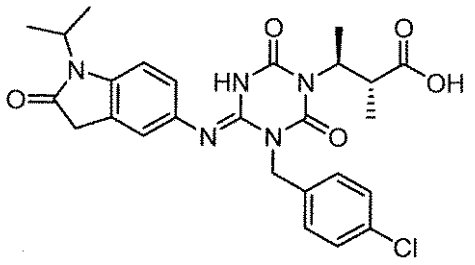
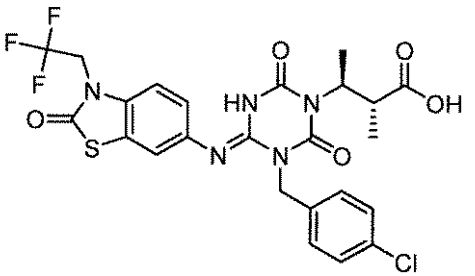
【表３５７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1766	2.05	483	2
	I-1767	2.00	502	2
	I-1768	1.91	485	3
	I-1769	2.21	467	3
	I-1770	2.63	564	5

【表３５８】

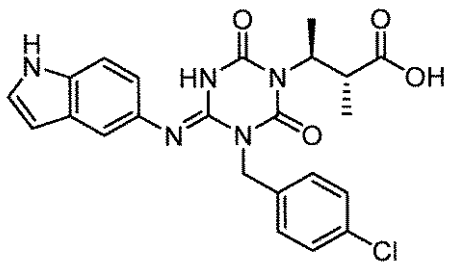
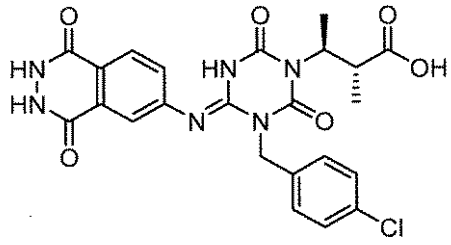
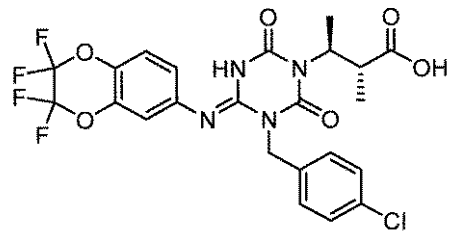
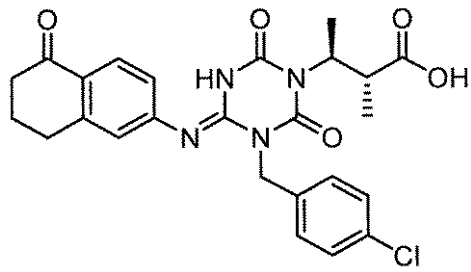
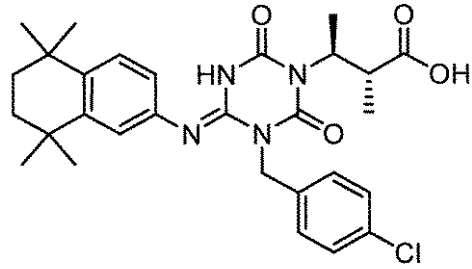
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1771	2.05	496	5
	I-1772	2.05	511	5
	I-1773	2.28	509	5
	I-1774	1.92	548	5
	I-1775	1.56	484	5

【表３５９】

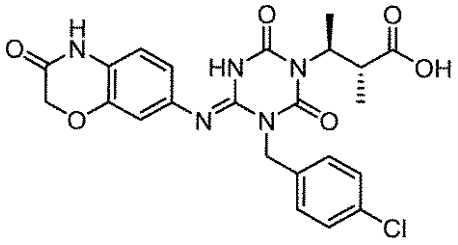
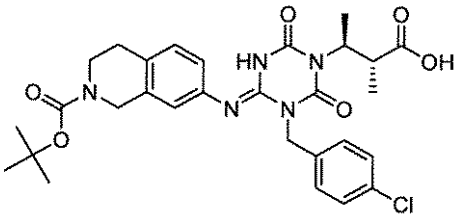
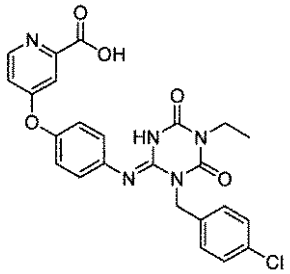
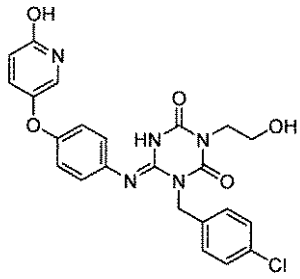
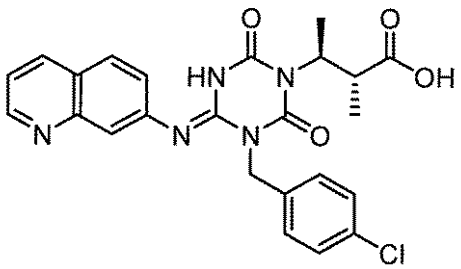
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1776	2.09	569	5
	I-1777	1.87	498	5
	I-1778	1.81	512	5
	I-1779	2.22	526	5
	I-1780	2.24	584	5

【０３４２】

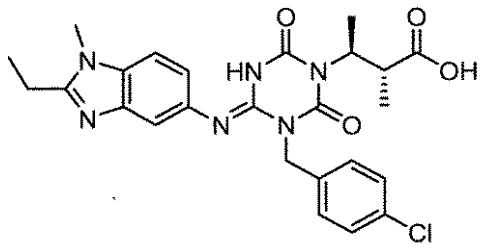
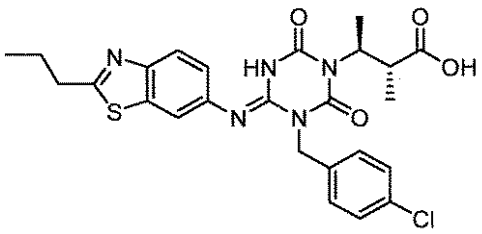
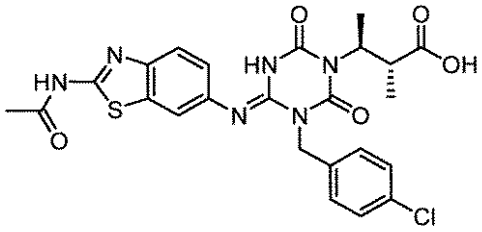
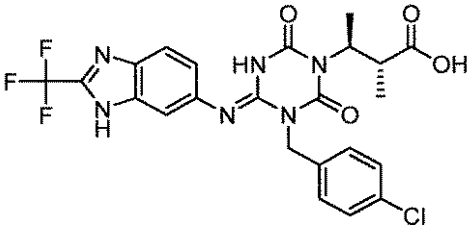
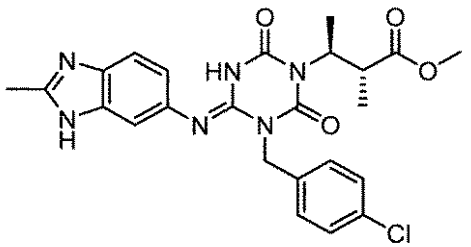
【表３６０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1781	1.85	468	5
	I-1782	1.66	513	5
	I-1783	2.68	559	5
	I-1784	2.13	497	5
	I-1785	2.82	539	5

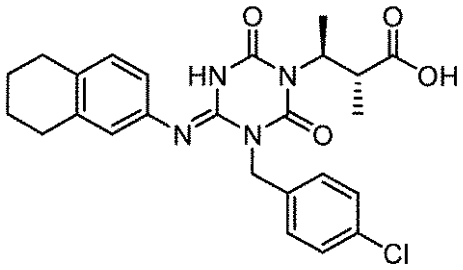
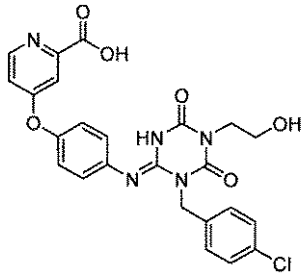
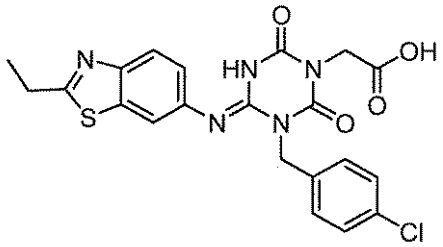
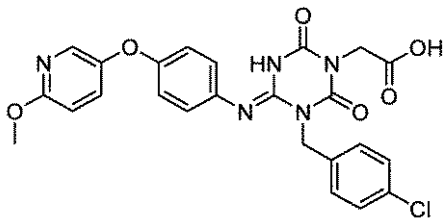
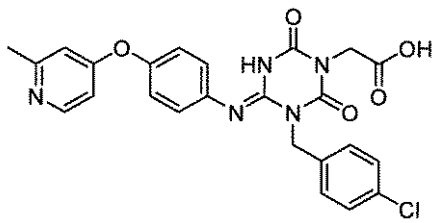
【表３６１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1786	1.69	500	5
	I-1787	2.41	584	5
	I-1788	1.51	494	2
	I-1789	1.34	482	2
	I-1790	1.53	480	5

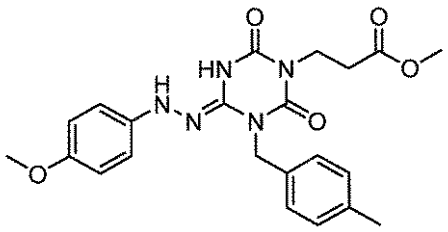
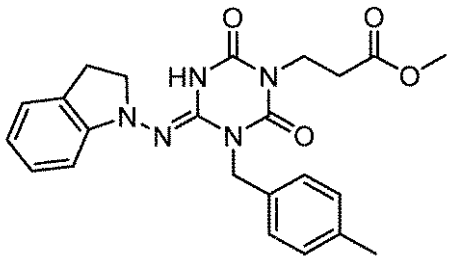
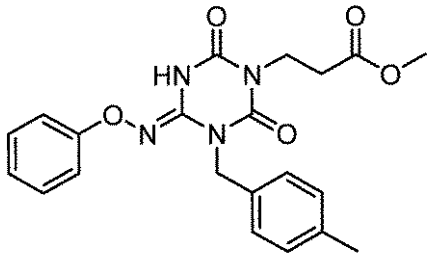
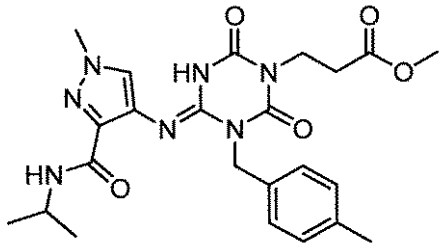
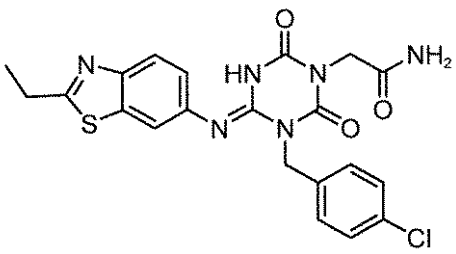
【表３６２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1791	1.41	511	5
	I-1792	2.35	528	5
	I-1793	1.82	543	5
	I-1794	1.89	537	5
	I-1795	1.52	497	5

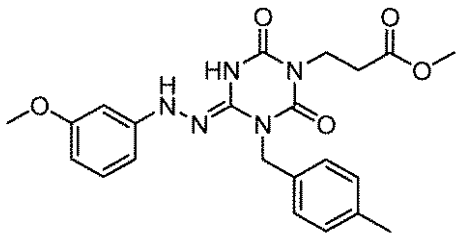
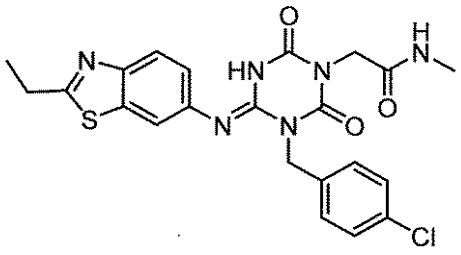
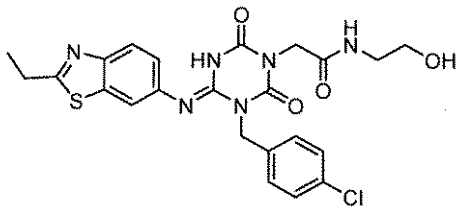
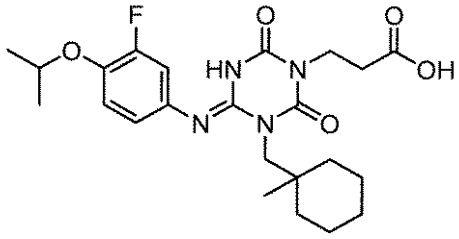
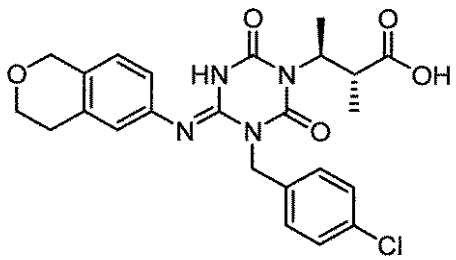
【表３６３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1796	2.41	483	5
	I-1797	1.25	510	2
	I-1798	2.03	472	3
	I-1799	2.11	510	3
	I-1800	1.29	494	3

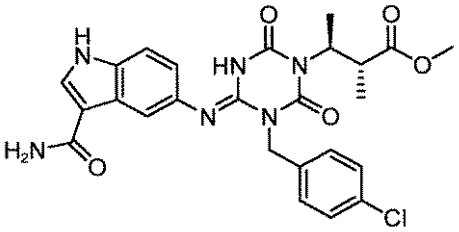
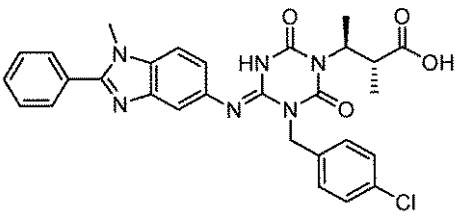
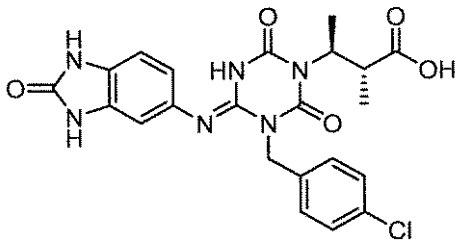
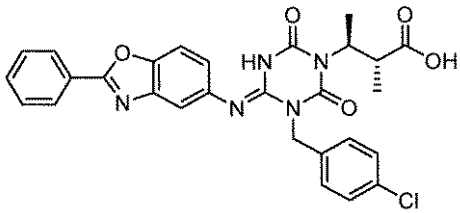
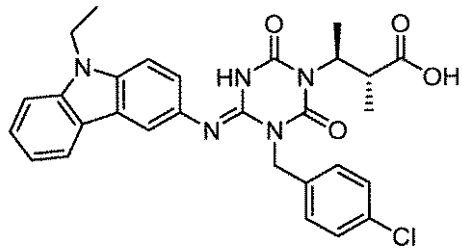
【表３６４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1801	2.11	440	3
	I-1802	2.50	436	3
	I-1803	1.95	452	3
	I-1804	2.19	484	3
	I-1805	1.87	471	3

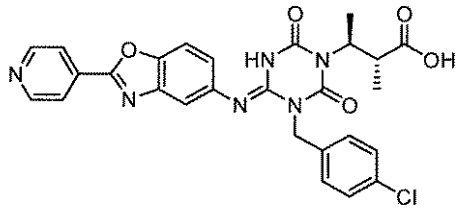
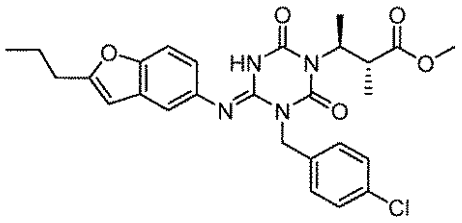
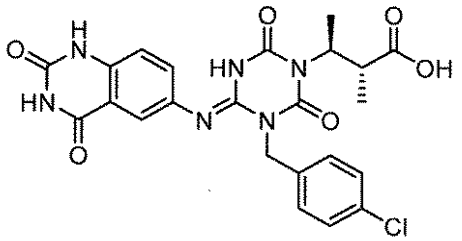
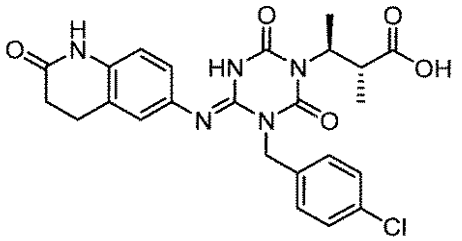
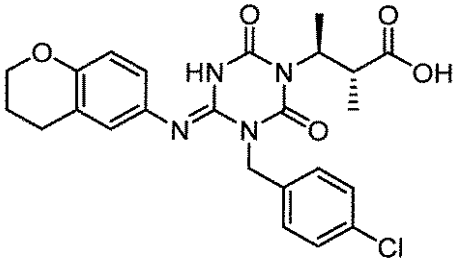
【表３６５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1806	2.17	440	3
	I-1807	1.95	485	3
	I-1808	1.83	515	3
	I-1809	2.33	463	3
	I-1810	1.94	485	5

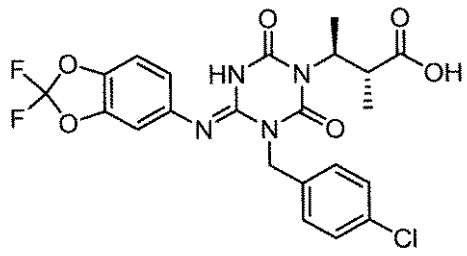
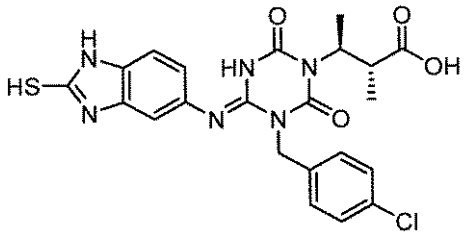
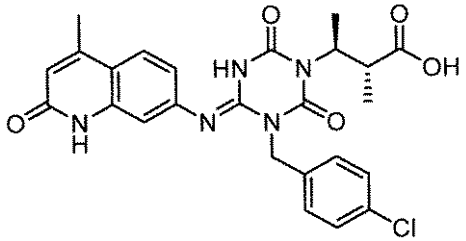
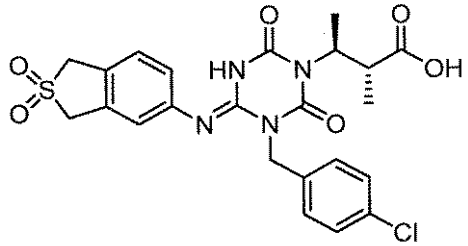
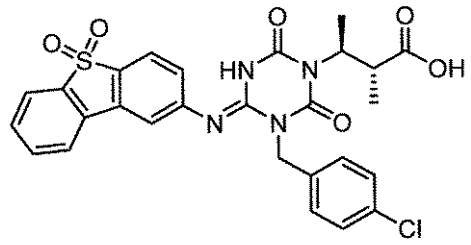
【表３６６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1811	1.81	525	5
	I-1812	1.57	559	5
	I-1813	1.49	485	5
	I-1814	2.40	546	5
	I-1815	2.44	546	5

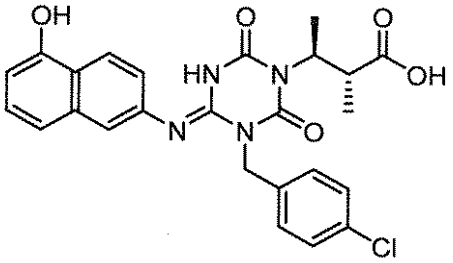
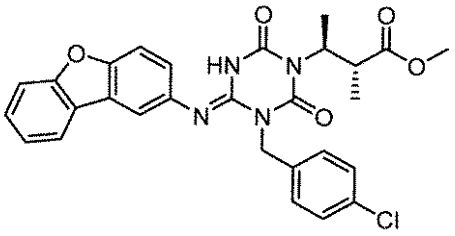
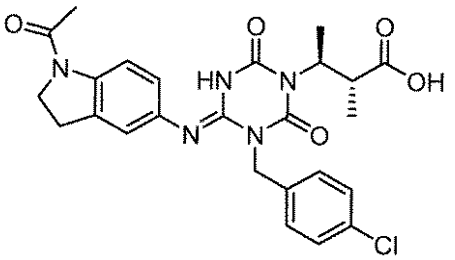
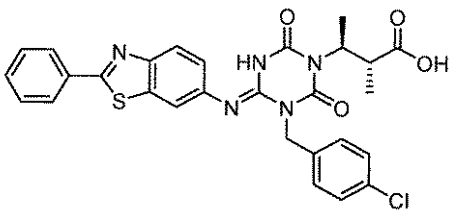
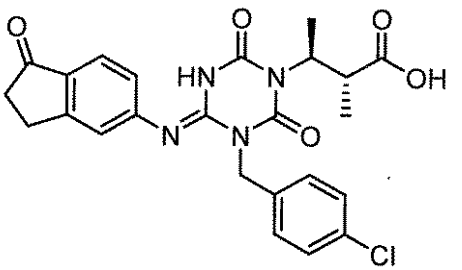
【表３６７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1816	1.90	547	5
	I-1817	2.81	525	5
	I-1818	1.53	513	5
	I-1819	1.63	498	5
	I-1820	2.03	485	5

【表３６８】

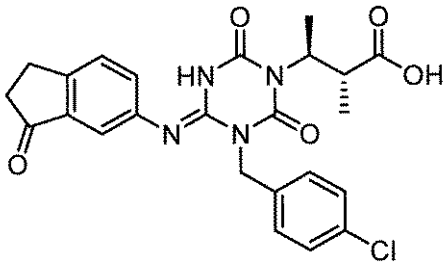
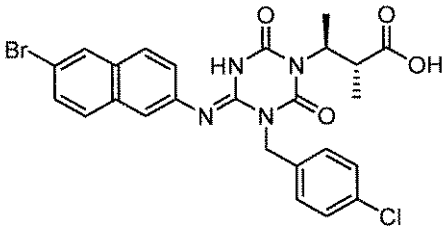
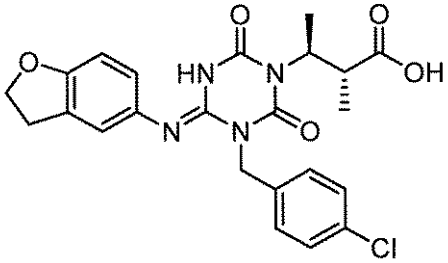
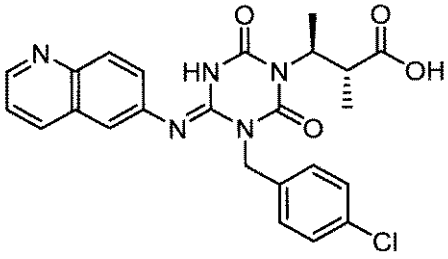
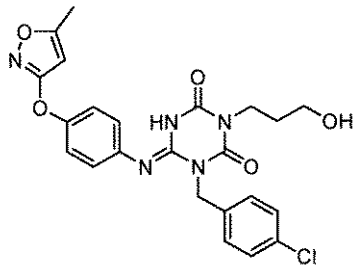
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1821	2.41	509	5
	I-1822	1.60	501	5
	I-1823	1.82	510	5
	I-1824	1.81	519	5
	I-1825	2.28	567	5

【表３６９】

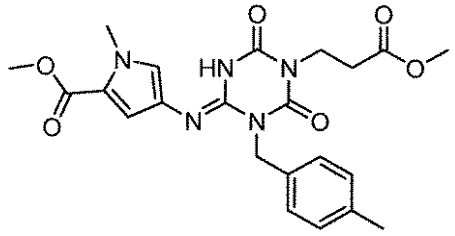
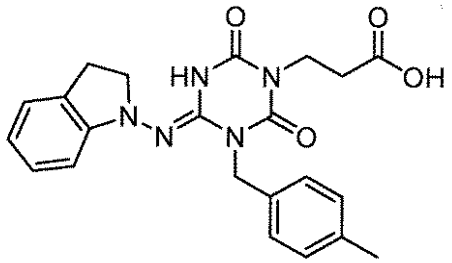
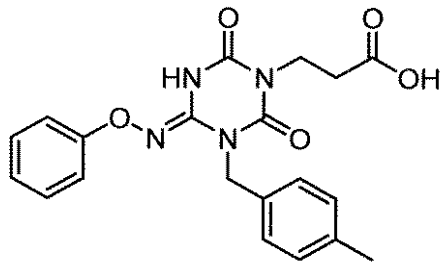
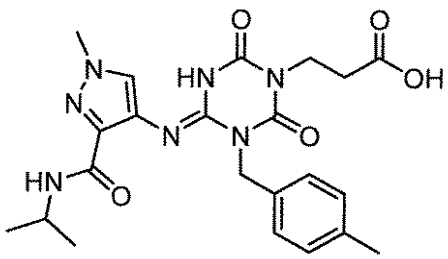
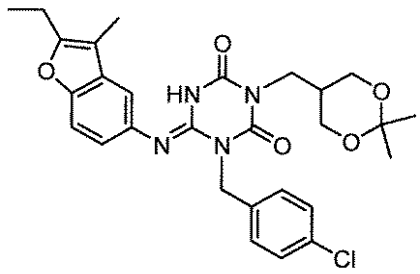
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1826	2.03	495	5
	I-1827	2.86	533	5
	I-1828	1.77	512	5
	I-1829	2.59	562	5
	I-1830	2.00	483	5

【０３４３】

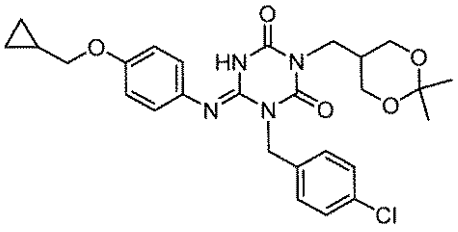
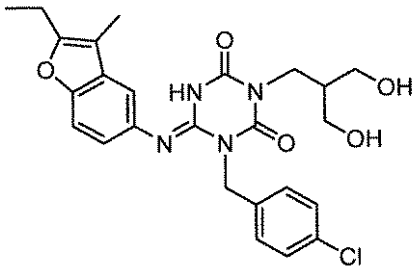
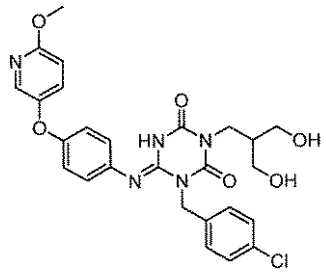
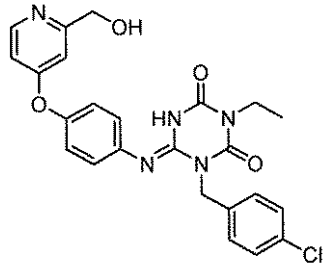
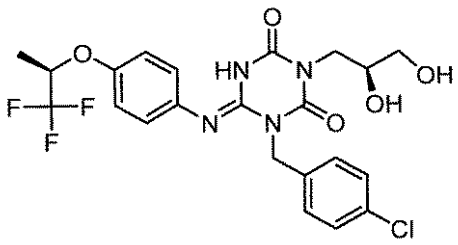
【表３７０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1831	1.92	483	5
	I-1832	2.63	559	5
	I-1833	1.91	471	5
	I-1834	1.57	480	5
	I-1835	2.05	484	3

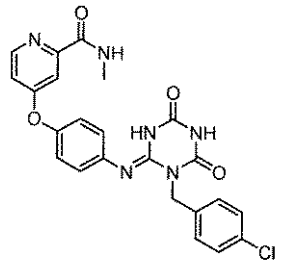
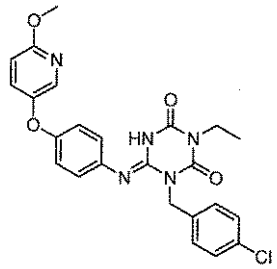
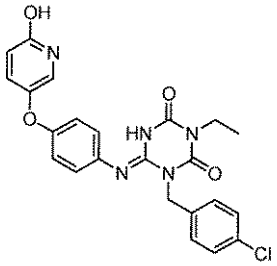
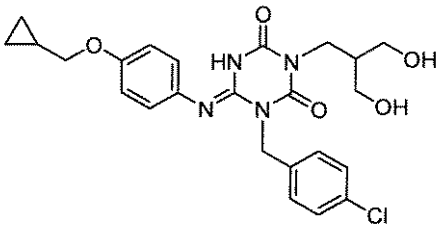
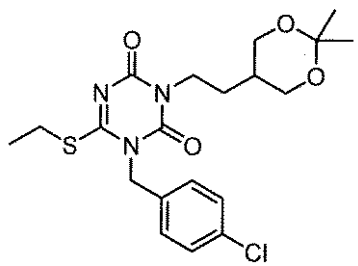
【表３７１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1836	1.93	456	3
	I-1837	2.22	422	3
	I-1838	2.17	397	3
	I-1839	1.92	470	3
	I-1840	2.66	539	3

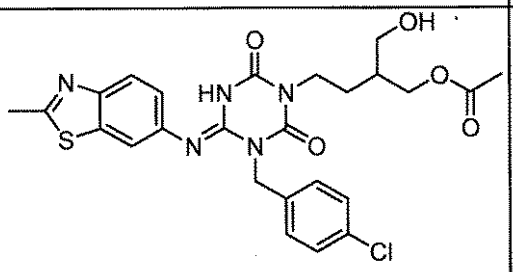
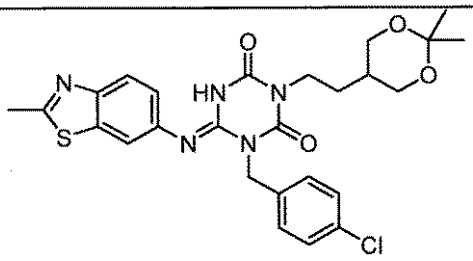
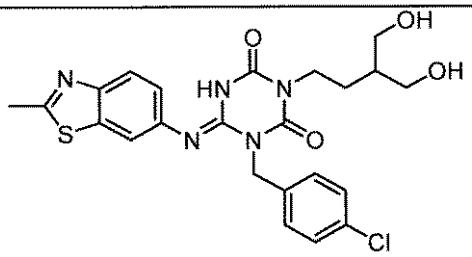
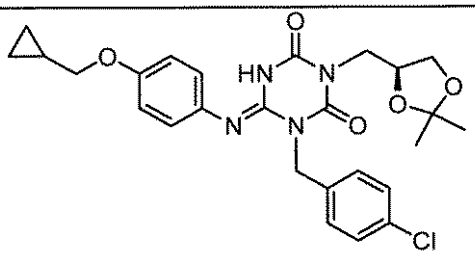
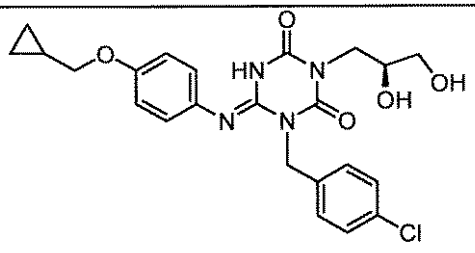
【表３７２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1841	2.43	527	3
	I-1842	2.19	499	3
	I-1843	1.77	540	2
	I-1844	1.41	480	2
	I-1845	1.85	515	2

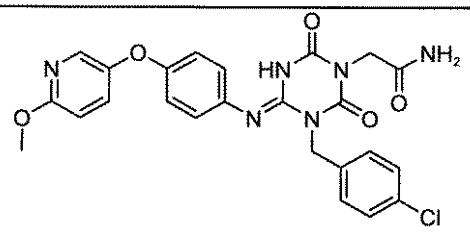
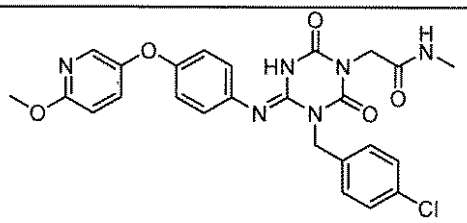
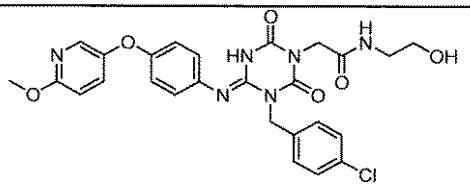
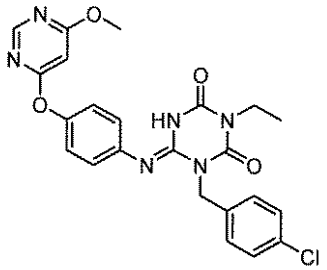
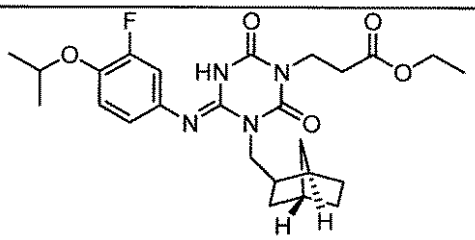
【表３７３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1846	1.71	479	2
	I-1847	2.18	480	2
	I-1848	1.61	466	2
	I-1849	1.98	487	2
	I-1850	2.10	440	2

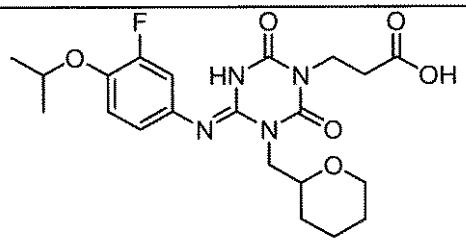
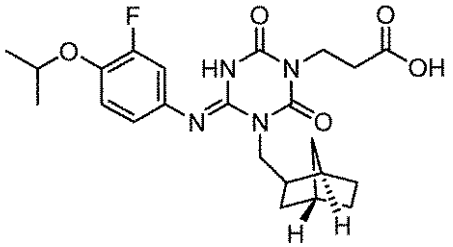
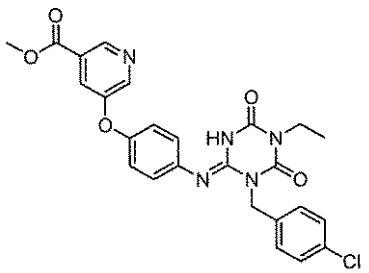
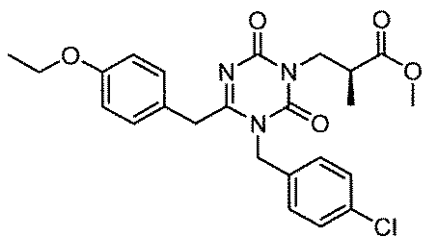
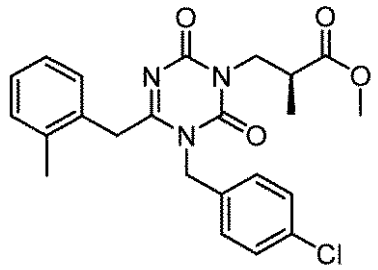
【表３７４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1851	1.79	544	2
	I-1852	2.06	542	2
	I-1853	1.55	502	2
	I-1854	2.46	513	3
	I-1855	1.93	473	3

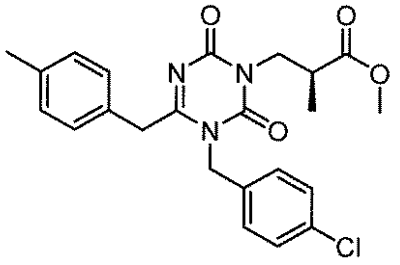
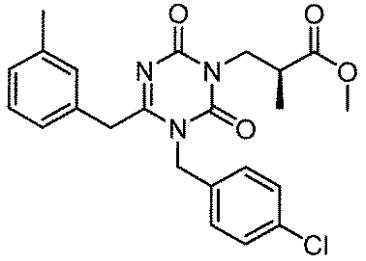
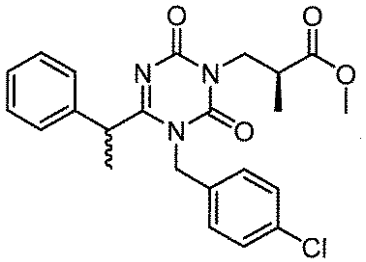
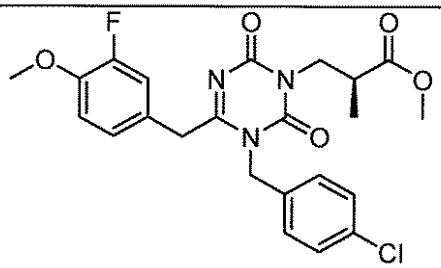
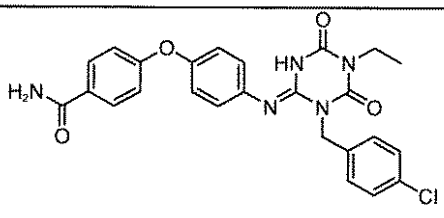
【表３７５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1856	1.96	509	3
	I-1857	2.03	523	3
	I-1858	1.92	553	3
	I-1859	2.39	481	3
	I-1860	2.64	489	3

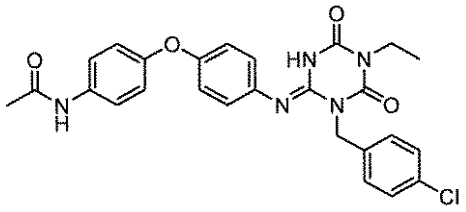
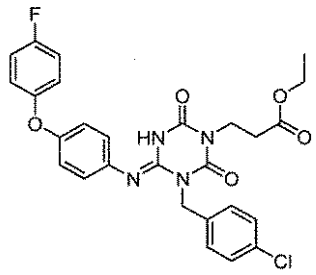
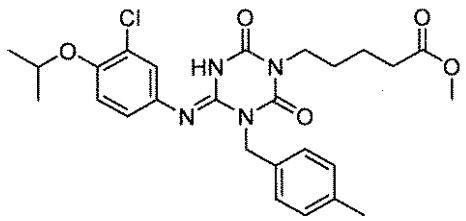
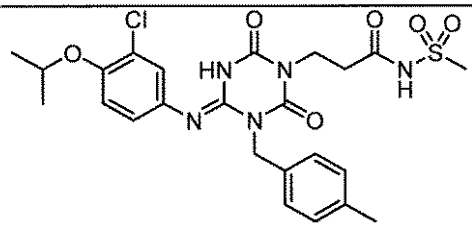
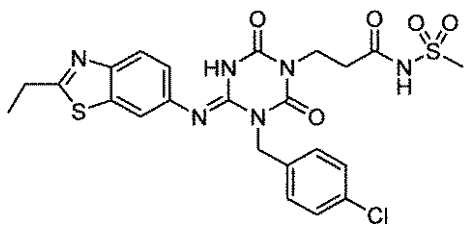
【表３７６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1861	2.04	451	3
	I-1862	2.25	461	3
	I-1863	2.07	508	2
	I-1864	2.26	472	5
	I-1865	2.28	442	5

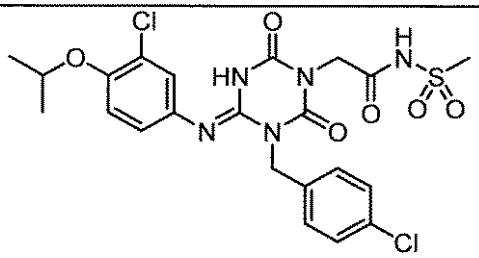
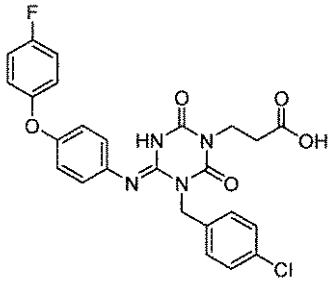
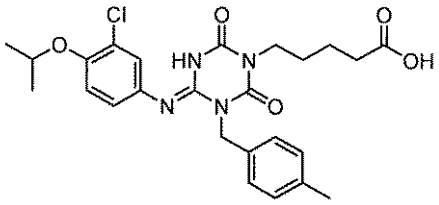
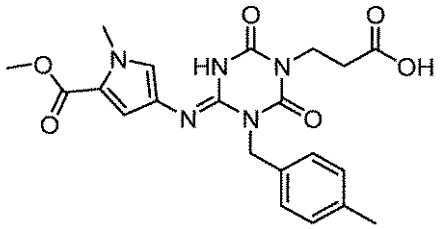
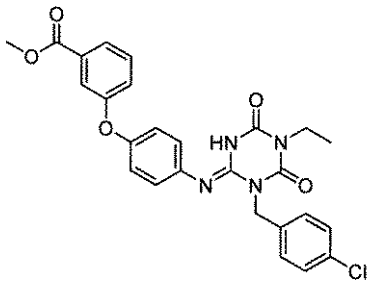
【表３７７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1866	2.31	442	5
	I-1867	2.29	442	5
	I-1868	2.31	442	5
	I-1869	2.12	476	5
	I-1870	2.06	492	3

【表３７８】

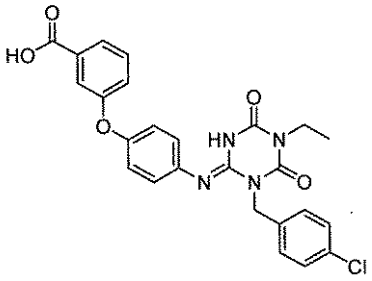
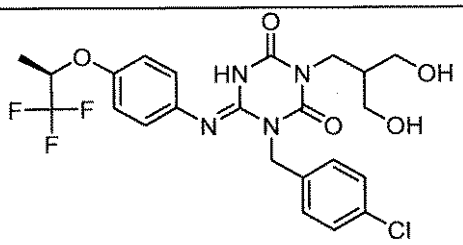
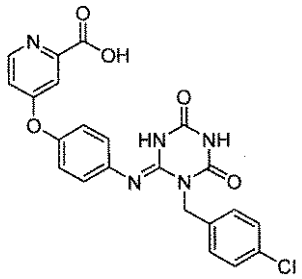
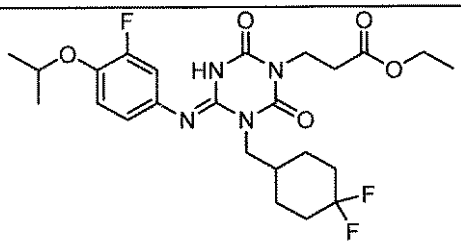
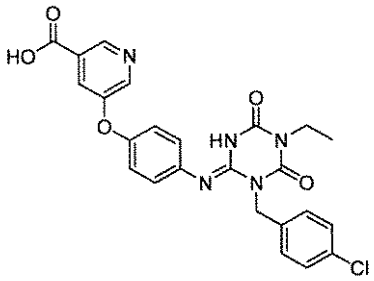
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1871	2.16	506	3
	I-1872	2.42	539	2
	I-1873	2.38	515	2
	I-1874	2.23	550	3
	I-1875	2.05	563	3

【表３７９】

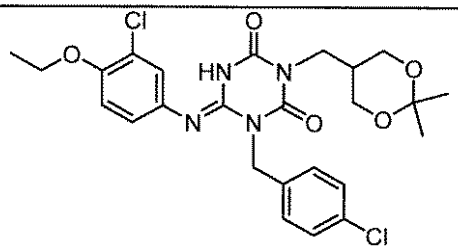
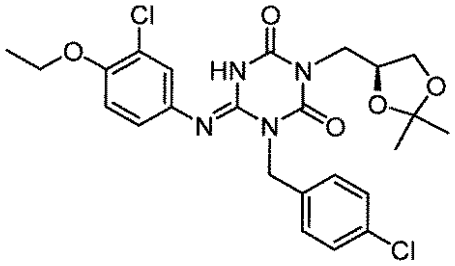
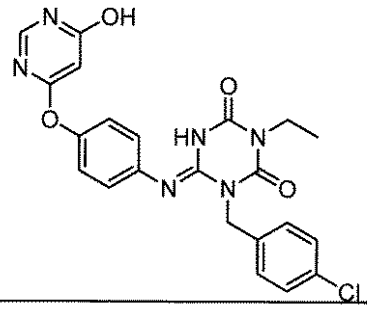
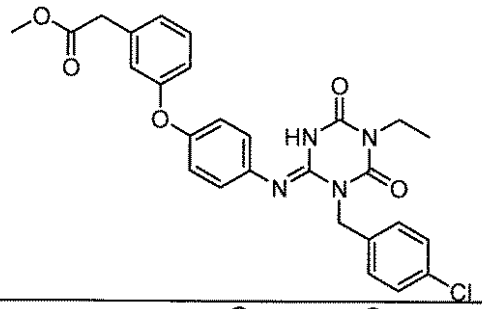
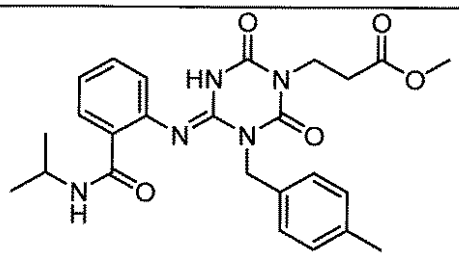
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1876	2.07	556	2
	I-1877	2.10	511	2
	I-1878	2.11	501	2
	I-1879	1.69	442	3
	I-1880	2.57	507	3

【０３４４】

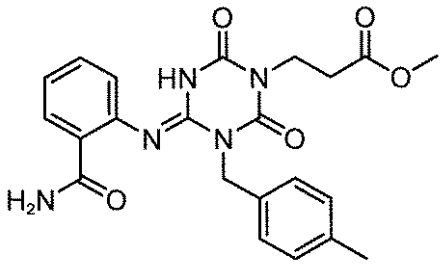
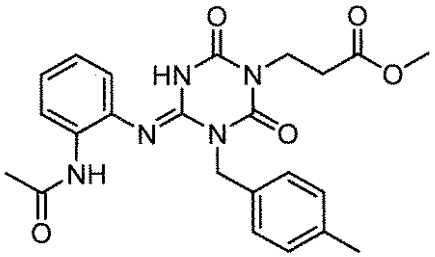
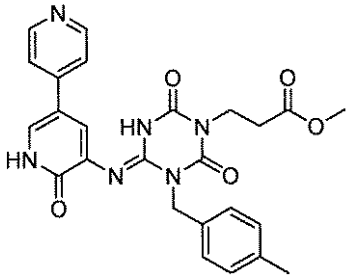
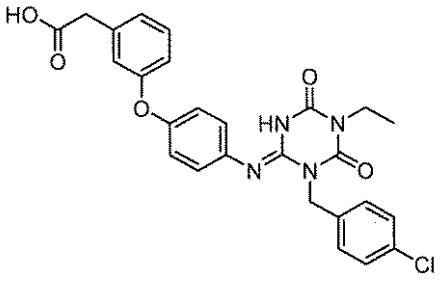
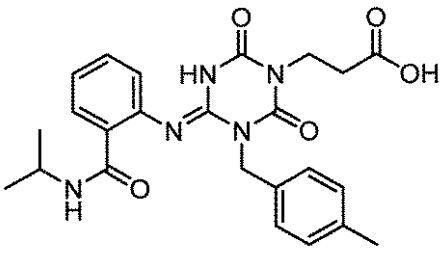
【表３８０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1881	2.25	493	3
	I-1882	1.88	529	2
	I-1883	1.26	466	2
	I-1884	2.23	513	3
	I-1885	1.80	494	2

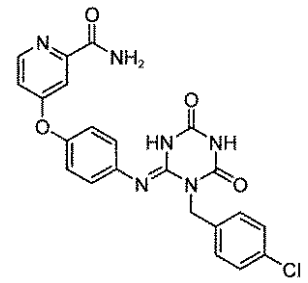
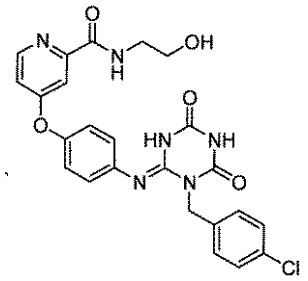
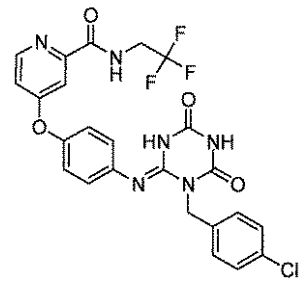
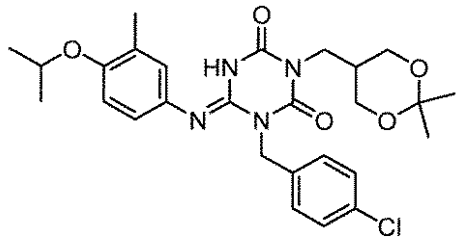
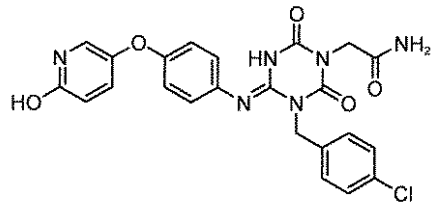
【表３８１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1886	2.54	535	3
	I-1887	2.56	521	3
	I-1888	1.86	467	3
	I-1889	2.50	521	3
	I-1890	2.22	480	3

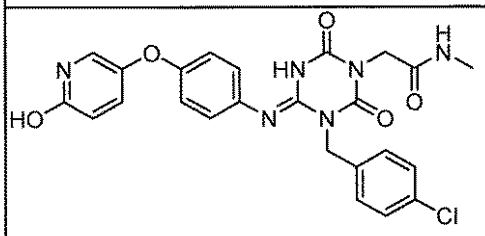
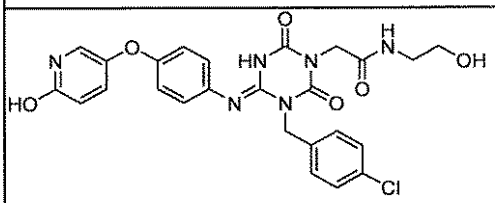
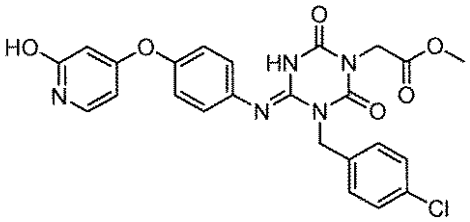
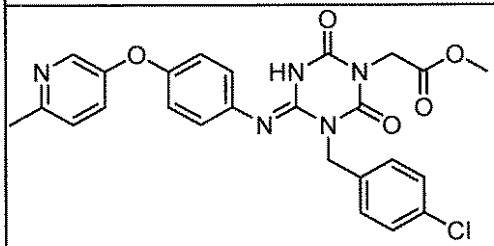
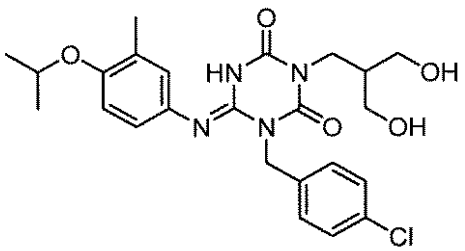
【表３８２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1891	1.81	438	3
	I-1892	1.86	452	3
	I-1893	1.21	489	3
	I-1894	2.22	507	3
	I-1895	1.95	466	3

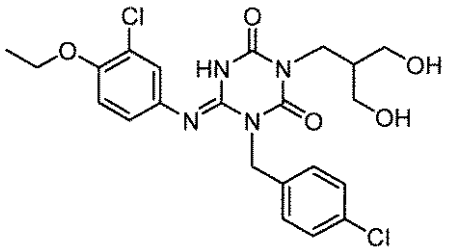
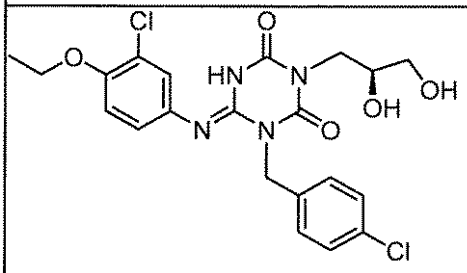
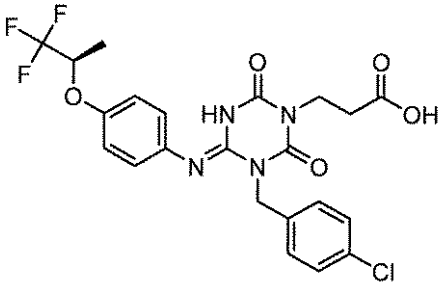
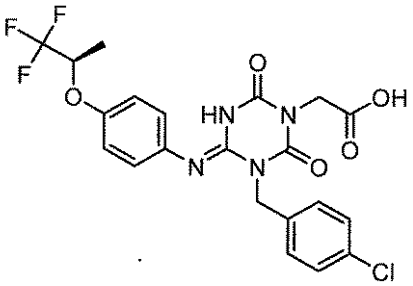
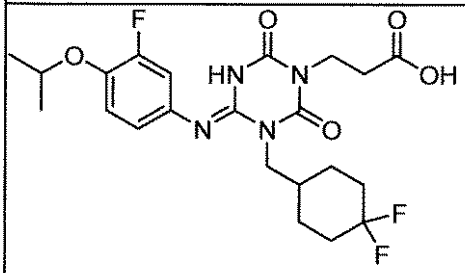
【表３８３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1896	1.60	465	2
	I-1897	1.54	509	2
	I-1898	2.02	547	2
	I-1899	2.58	529	3
	I-1900	1.43	495	3

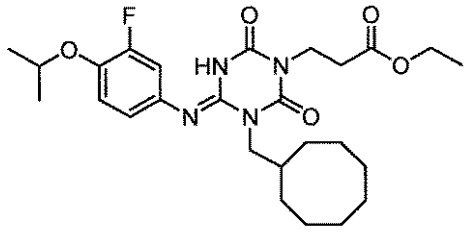
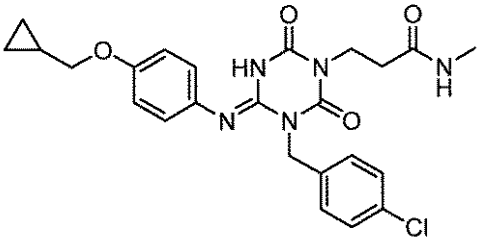
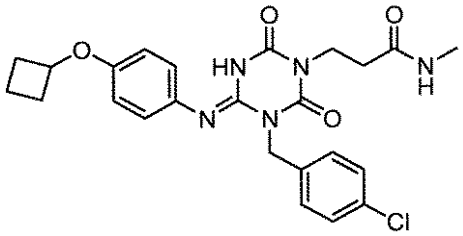
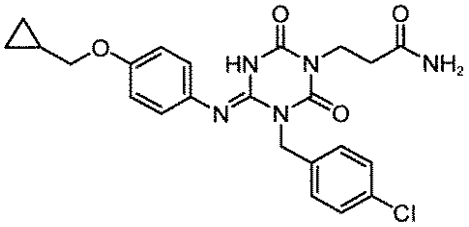
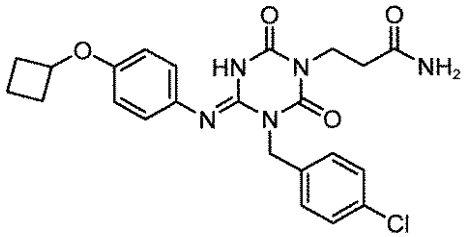
【表３８４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1901	1.49	509	3
	I-1902	1.40	539	3
	I-1903	1.81	510	3
	I-1904	1.71	508	3
	I-1905	2.11	489	3

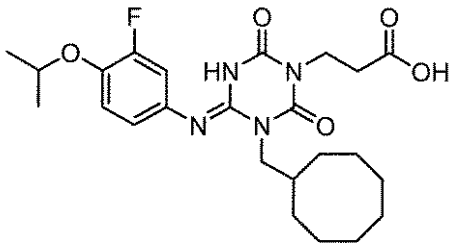
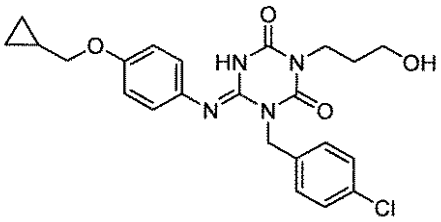
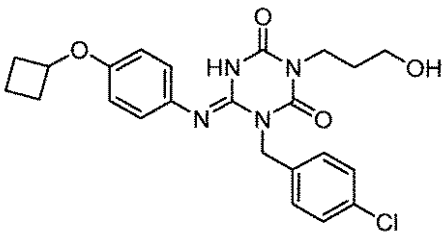
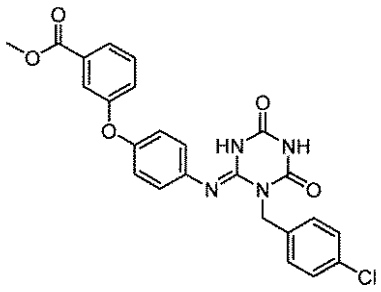
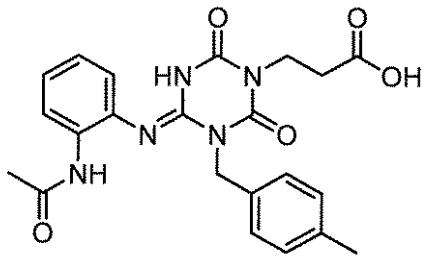
【表３８５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1906	2.04	495	3
	I-1907	2.01	481	3
	I-1908	2.00	513	2
	I-1909	1.98	497	2
	I-1910	2.04	485	3

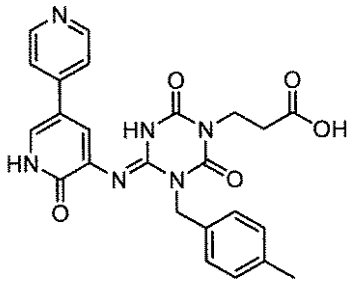
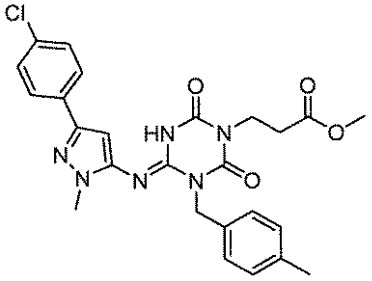
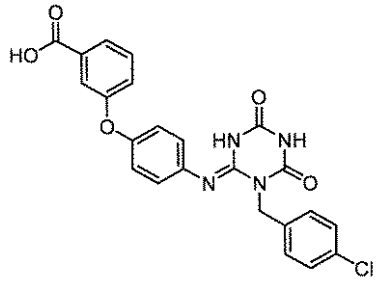
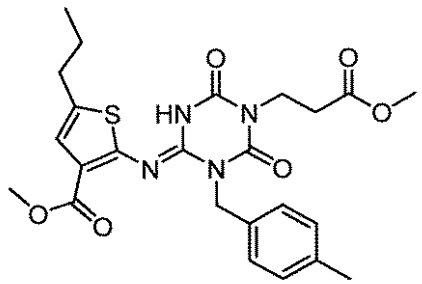
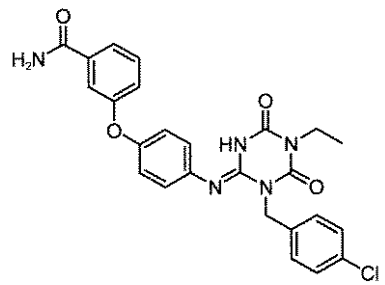
【表３８６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1911	2.76	505	3
	I-1912	2.00	484	3
	I-1913	2.06	484	3
	I-1914	1.94	470	3
	I-1915	2.00	470	3

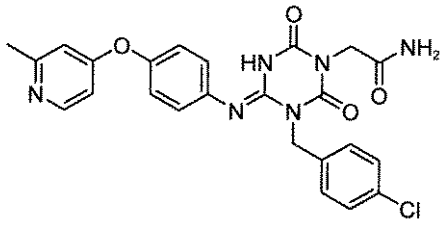
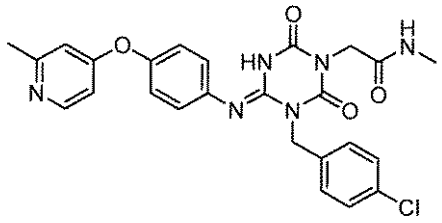
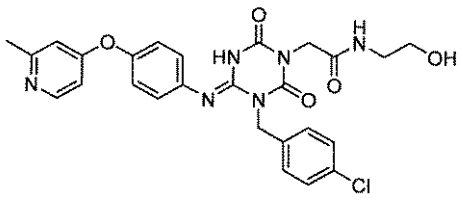
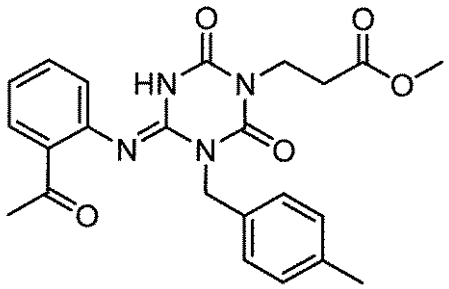
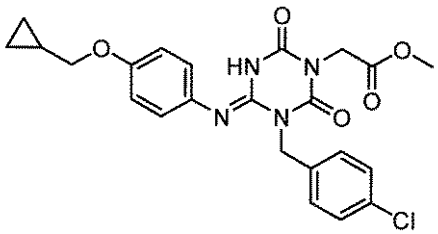
【表３８７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1916	2.41	477	3
	I-1917	2.08	457	3
	I-1918	2.14	457	3
	I-1919	2.29	479	3
	I-1920	1.61	438	3

【表３８８】

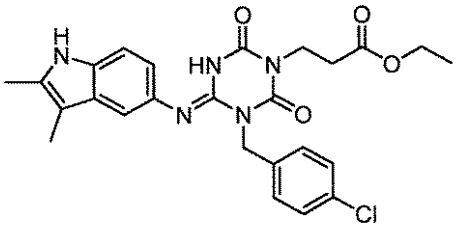
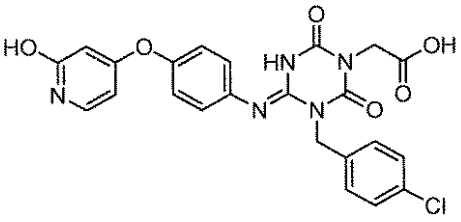
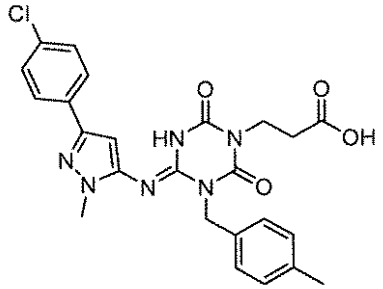
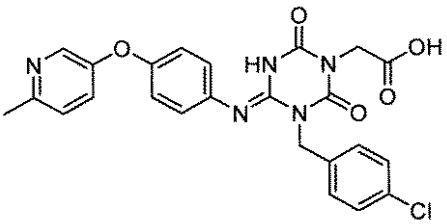
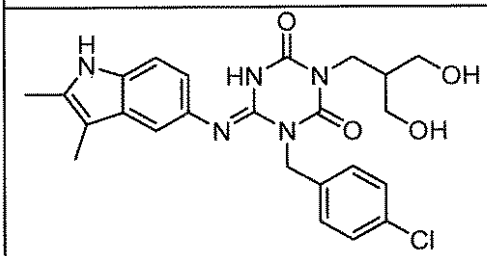
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1921	1.03	475	3
	I-1922	2.57	509	3
	I-1923	1.96	465	3
	I-1924	2.71	501	3
	I-1925	2.05	492	3

【表３８９】

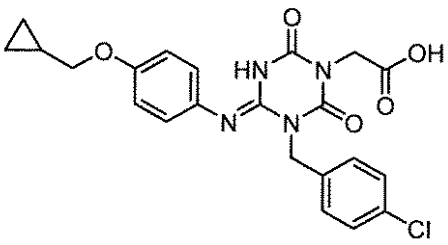
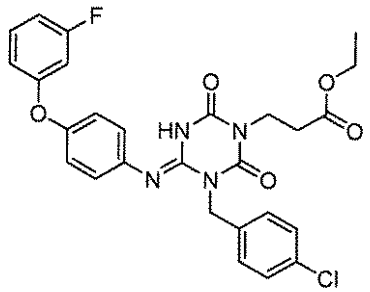
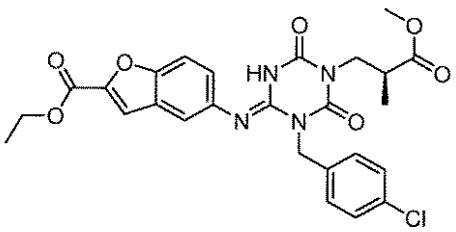
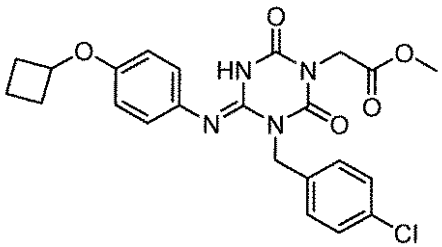
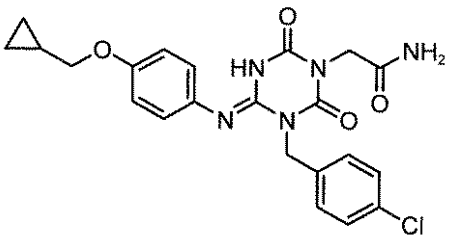
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1926	1.18	493	3
	I-1927	1.21	507	3
	I-1928	1.16	537	3
	I-1929	2.23	437	3
	I-1930	2.29	471	3

【０３４５】

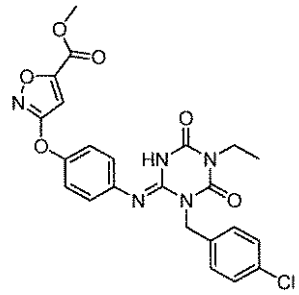
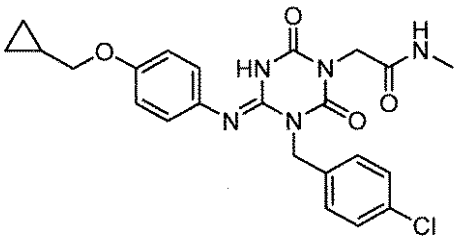
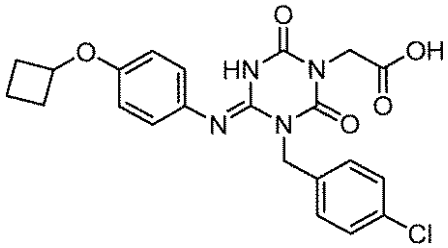
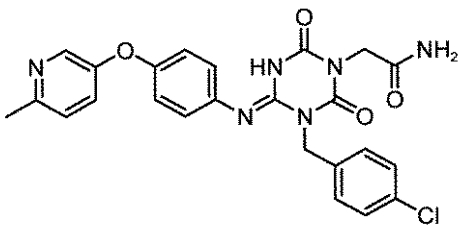
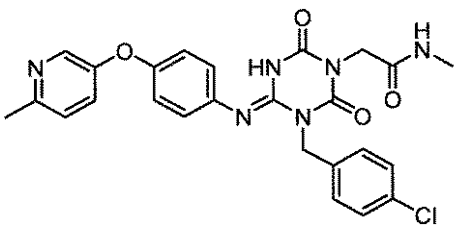
【表３９０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1931	2.07	496	2
	I-1932	1.62	496	3
	I-1933	2.32	495	3
	I-1934	1.49	494	3
	I-1935	1.61	484	2

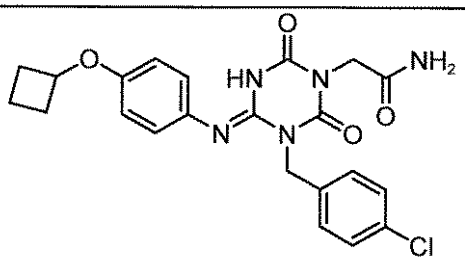
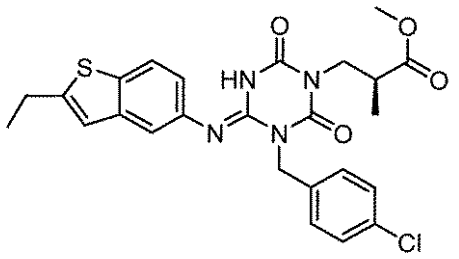
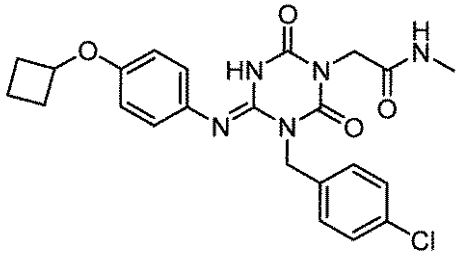
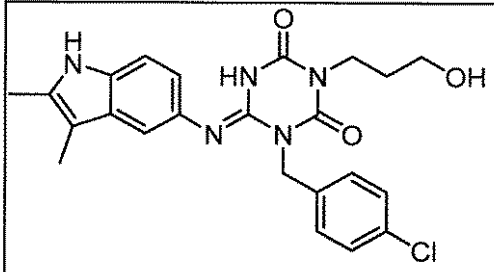
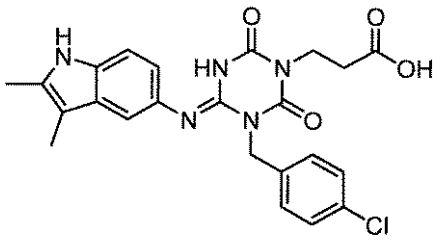
【表３９１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1936	2.07	457	3
	I-1937	2.46	539	2
	I-1938	2.21	541	2
	I-1939	2.35	471	3
	I-1940	1.93	456	3

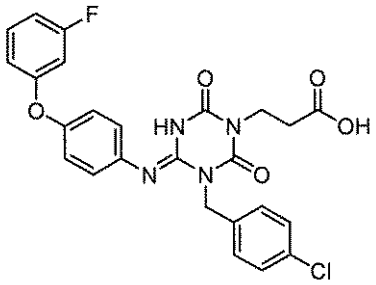
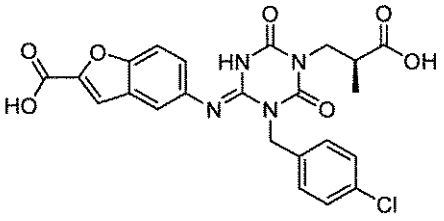
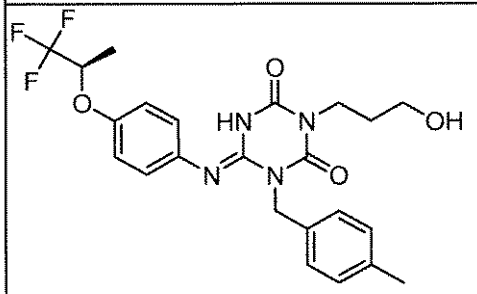
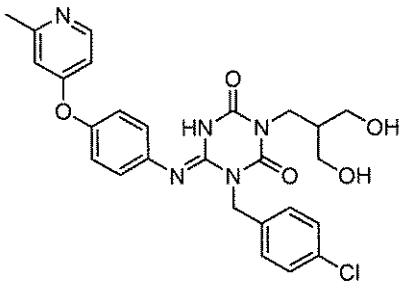
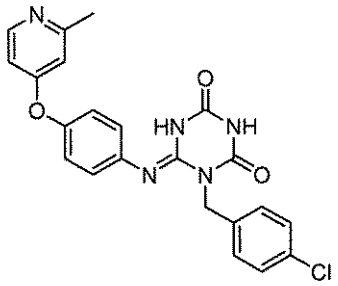
【表３９２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1941	2.17	498	2
	I-1942	1.99	470	3
	I-1943	2.12	457	3
	I-1944	1.37	493	3
	I-1945	1.42	507	3

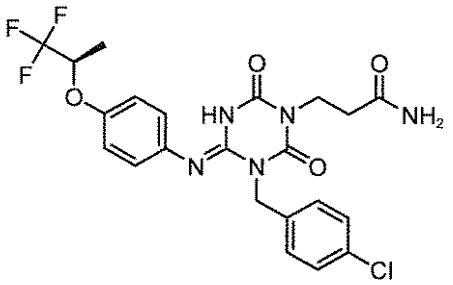
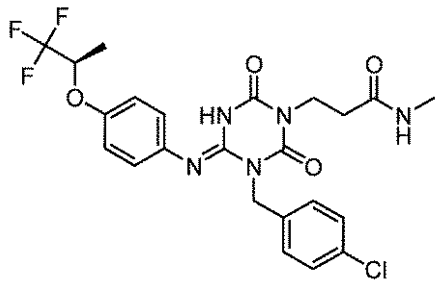
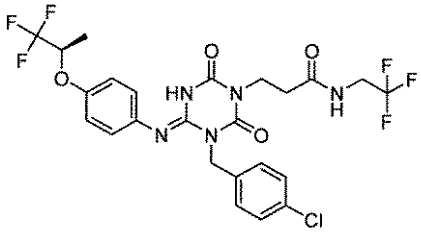
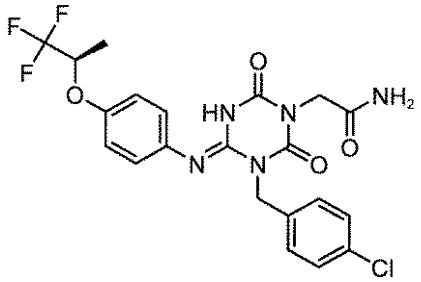
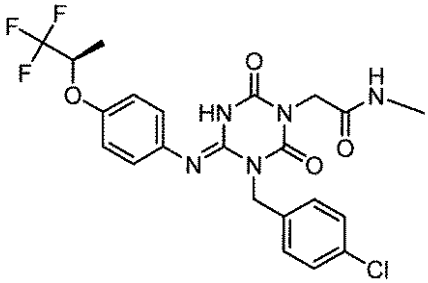
【表３９３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1946	1.98	456	3
	I-1947	2.47	513	2
	I-1948	2.06	470	3
	I-1949	1.73	454	2
	I-1950	1.74	468	2

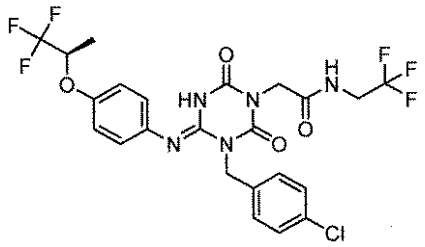
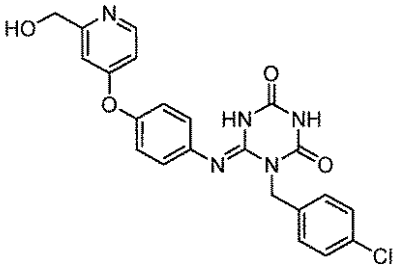
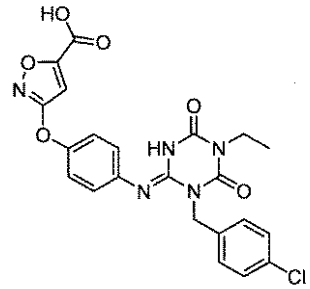
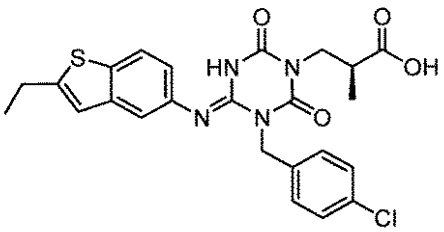
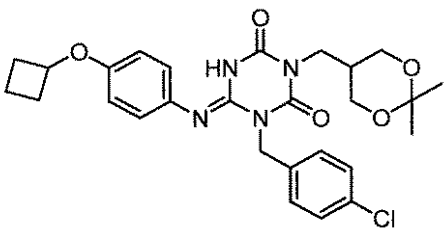
【表３９４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1951	2.12	511	2
	I-1952	1.54	499	2
	I-1953	1.92	479	2
	I-1954	1.10	524	2
	I-1955	1.18	436	2

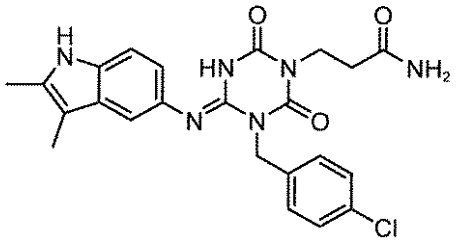
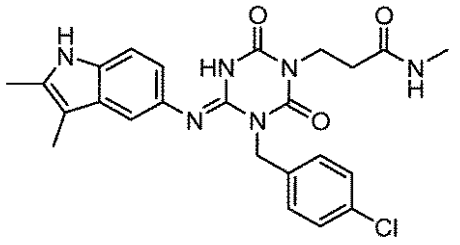
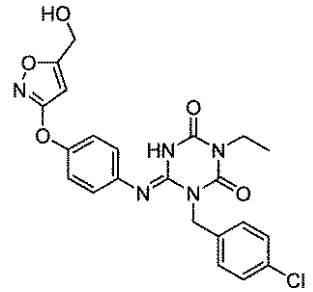
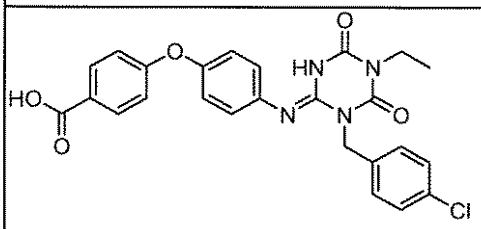
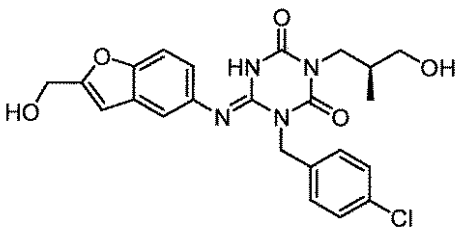
【表３９５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1956	1.87	512	2
	I-1957	1.91	526	2
	I-1958	2.15	594	2
	I-1959	1.86	498	2
	I-1960	1.89	512	2

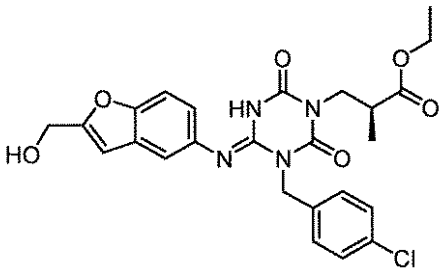
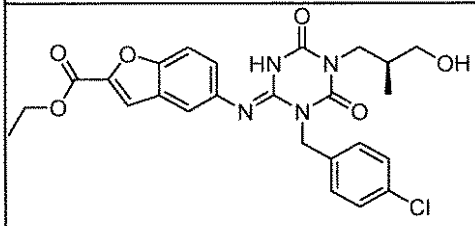
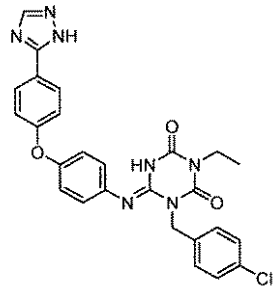
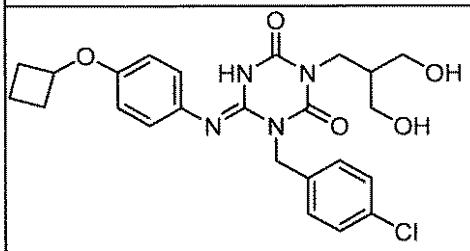
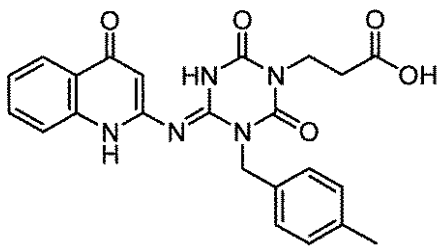
【表３９６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1961	2.14	582	2
	I-1962	1.11	452	2
	I-1963	1.74	484	2
	I-1964	2.22	499	2
	I-1965	2.25	527	2

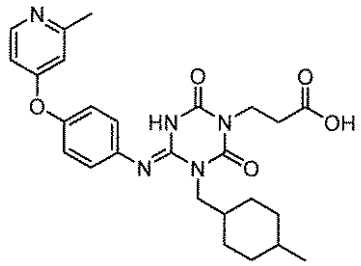
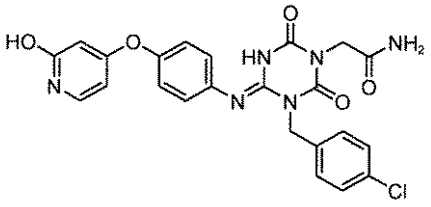
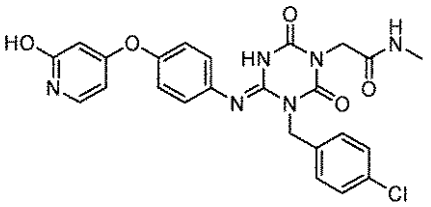
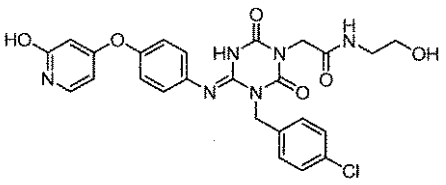
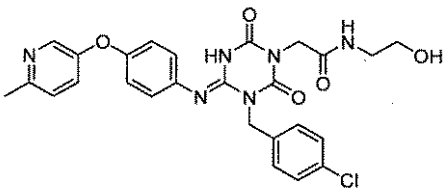
【表３９７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1966	1.61	467	2
	I-1967	1.65	481	2
	I-1968	1.84	470	2
	I-1969	2.02	493	2
	I-1970	1.57	471	2

【表３９８】

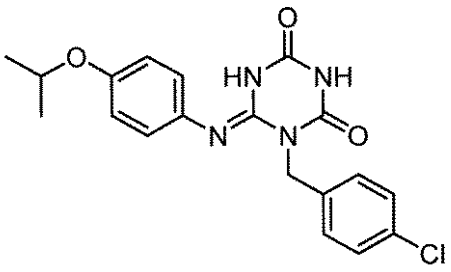
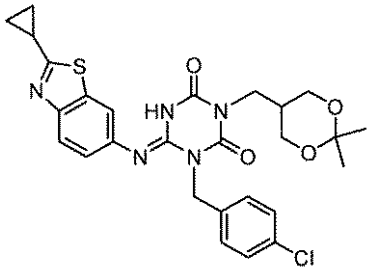
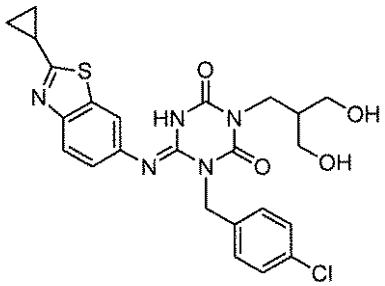
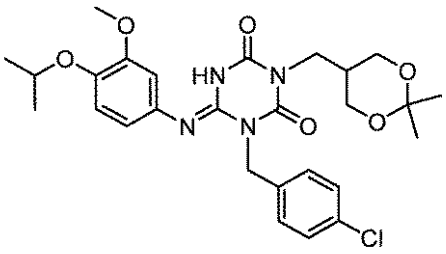
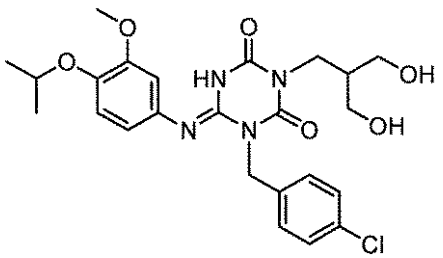
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1971	1.90	513	2
	I-1972	2.00	513	2
	I-1973	1.86	516	2
	I-1974	1.81	487	.2
	I-1975	1.63	448	3

【表３９９】

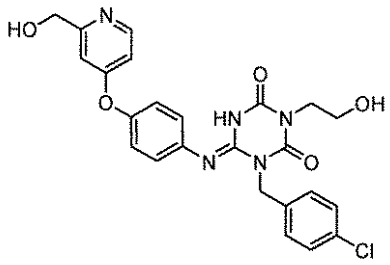
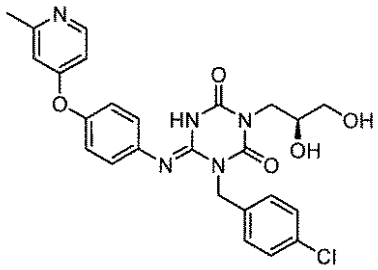
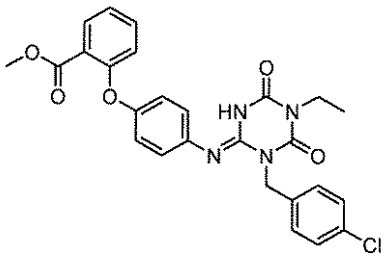
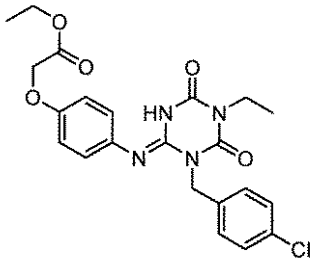
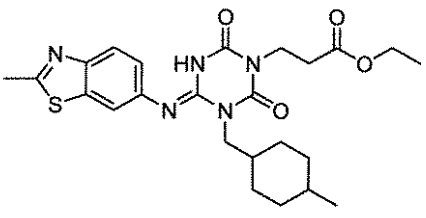
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1976	1.38	494	3
	I-1977	1.50	495	3
	I-1978	1.56	509	3
	I-1979	1.46	539	3
	I-1980	1.32	537	3

【０３４６】

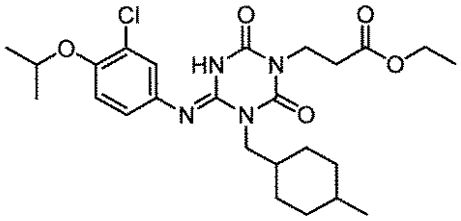
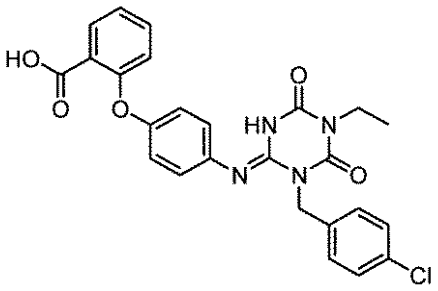
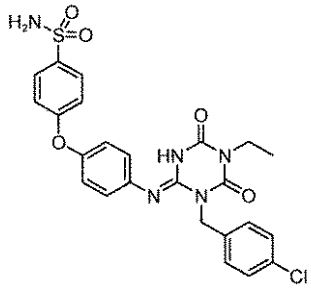
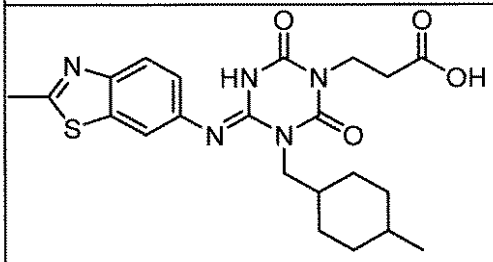
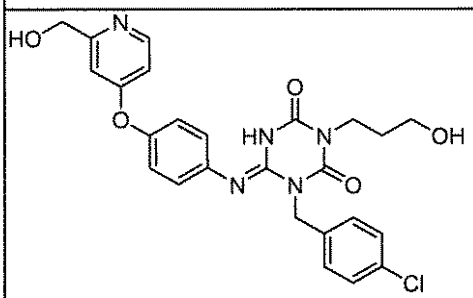
【表４００】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1981	2.05	387	3
	I-1982	2.20	554	2
	I-1983	1.94	514	3
	I-1984	2.12	545	2
	I-1985	1.88	505	3

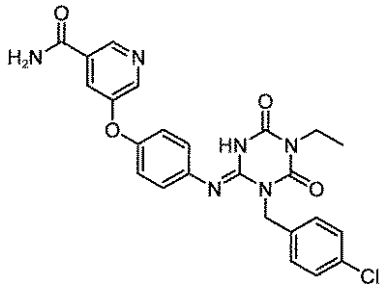
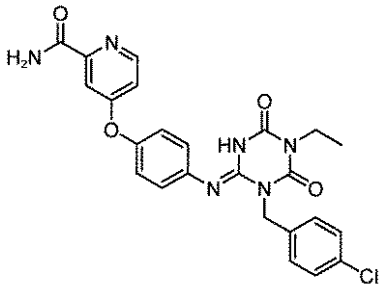
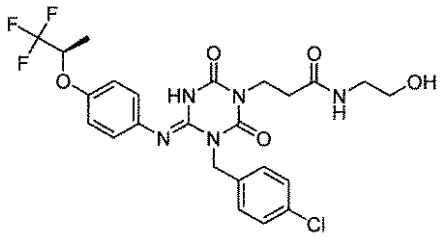
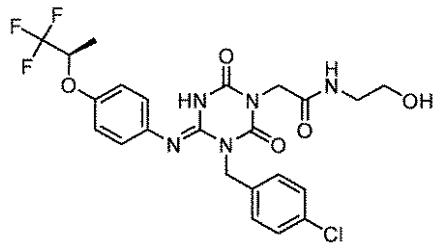
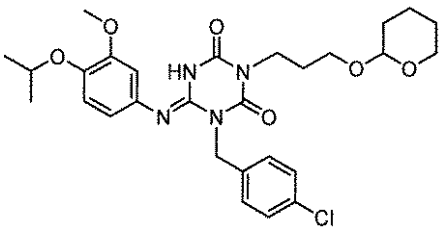
【表４０１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1986	1.05	496	2
	I-1987	1.08	510	2
	I-1988	2.45	507	3
	I-1989	2.20	459	3
	I-1990	2.43	486	3

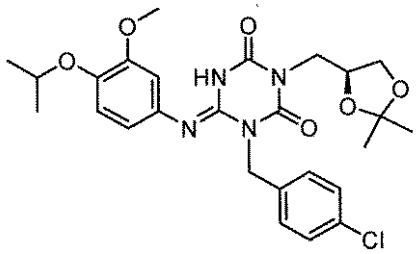
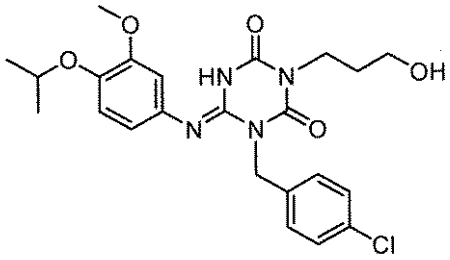
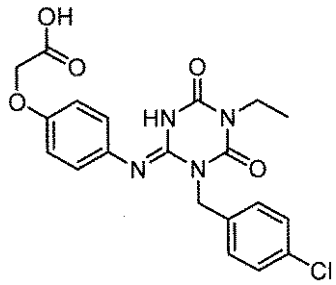
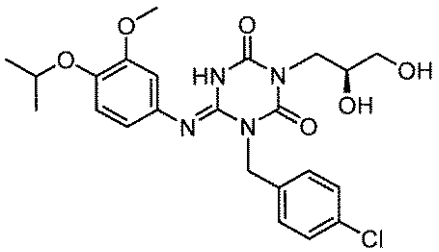
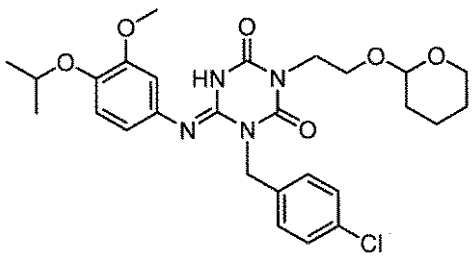
【表４０２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1991	2.82	508	3
	I-1992	2.18	493	3
	I-1993	2.10	528	3
	I-1994	2.01	458	3
	I-1995	1.10	510	2

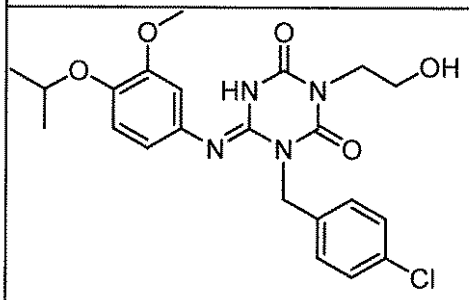
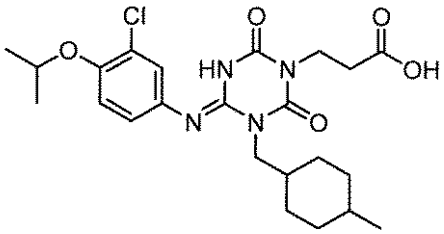
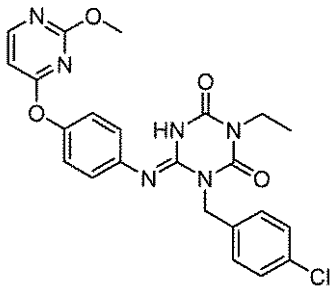
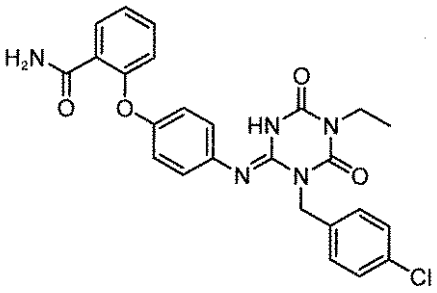
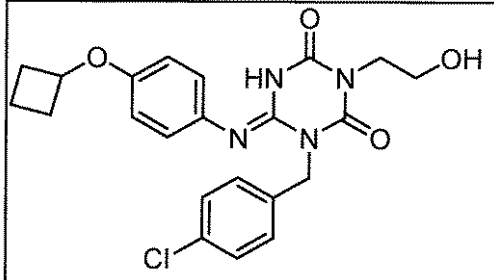
【表４０３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-1996	1.67	493	2
	I-1997	1.47	494	2
	I-1998	2.01	556	3
	I-1999	1.99	542	3
	I-2000	2.29	559	2

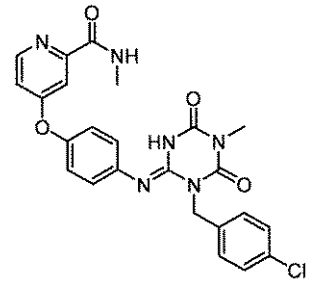
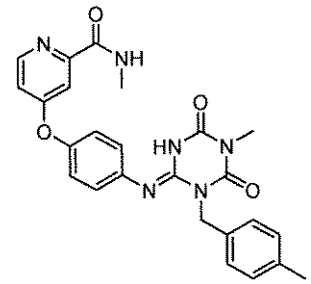
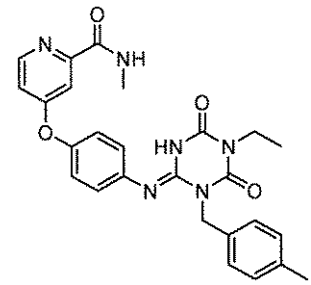
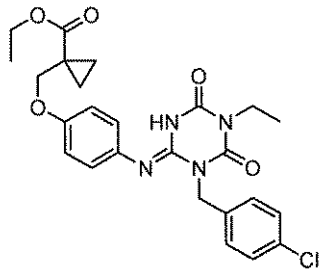
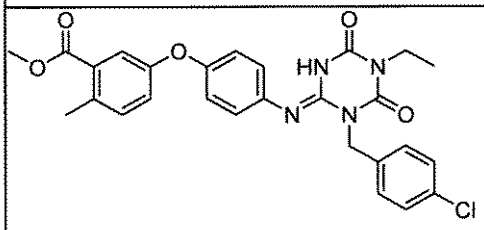
【表４０４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2001	2.15	531	2
	I-2002	2.02	475	3
	I-2003	1.84	431	3
	I-2004	1.84	491	3
	I-2005	2.22	545	2

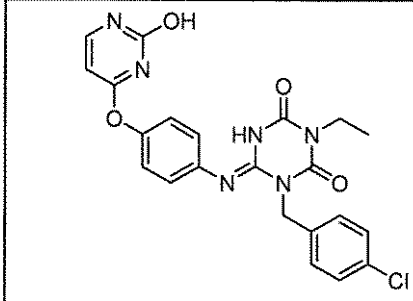
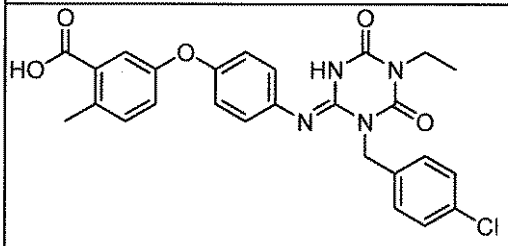
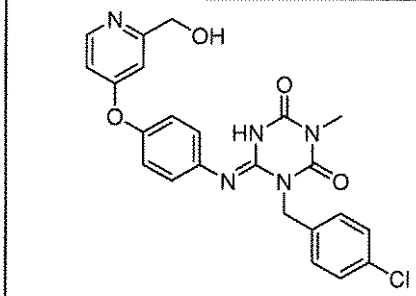
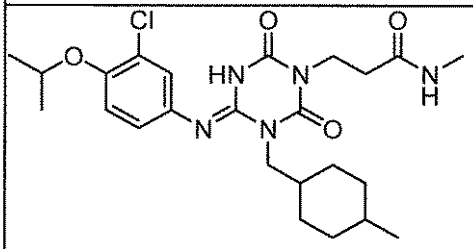
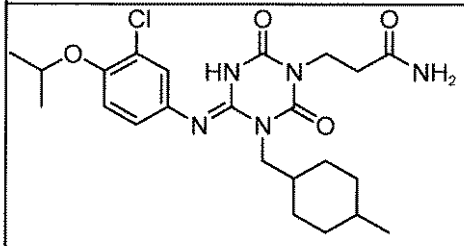
【表４０５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2006	1.97	461	3
	I-2007	2.46	479	3
	I-2008	2.29	481	3
	I-2009	2.07	492	3
	I-2010	2.10	443	3

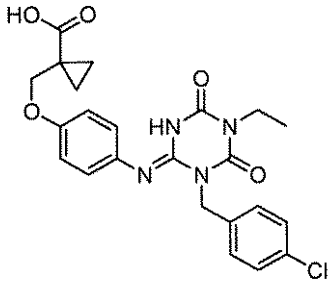
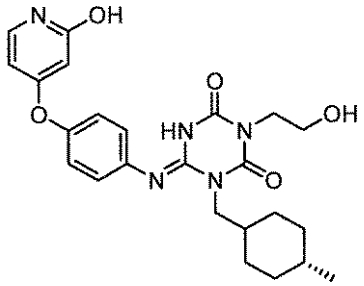
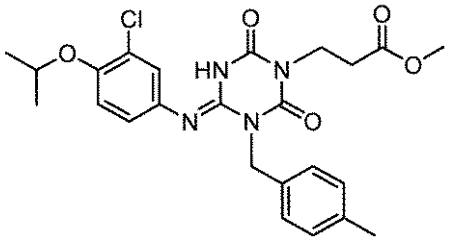
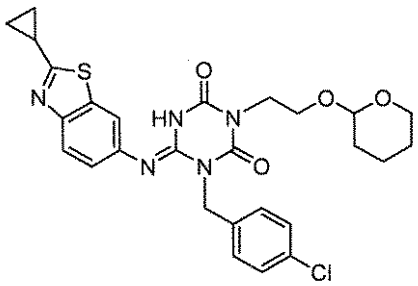
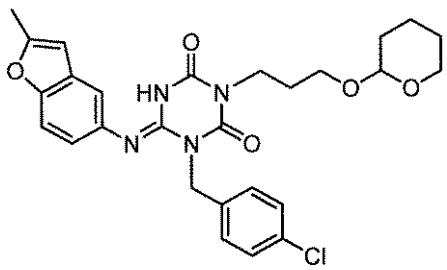
【表４０６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2011	1.83	493	2
	I-2012	1.74	473	2
	I-2013	1.88	487	2
	I-2014	2.42	499	3
	I-2015	2.46	521	2

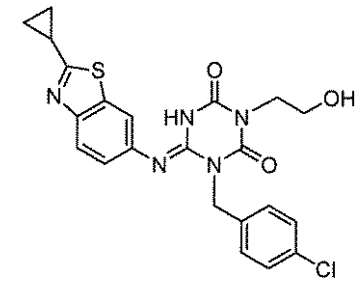
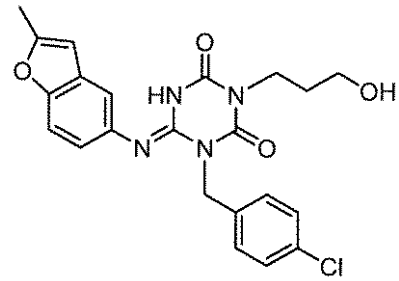
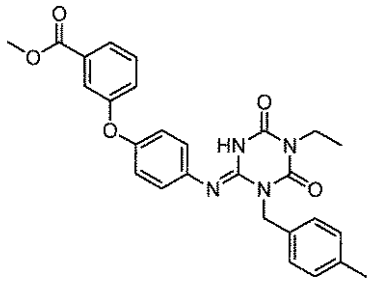
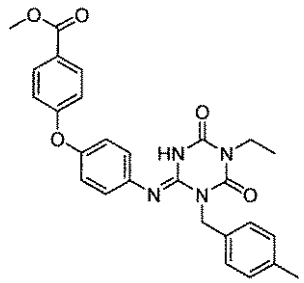
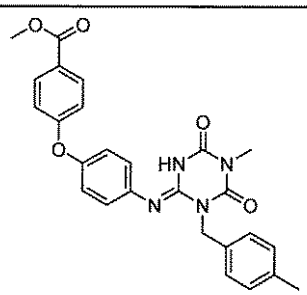
【表４０７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2016	1.92	467	3
	I-2017	2.11	507	2
	I-2018	1.34	466	3
	I-2019	2.37	492	3
	I-2020	2.30	478	3

【表４０８】

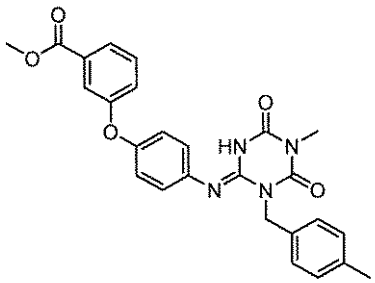
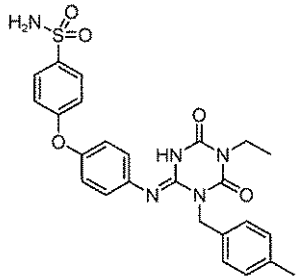
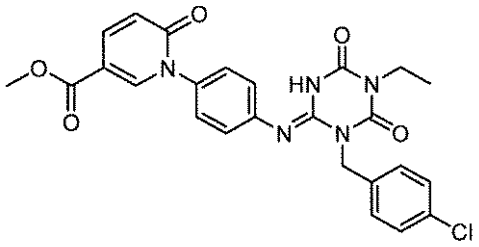
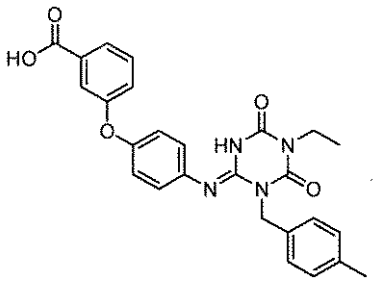
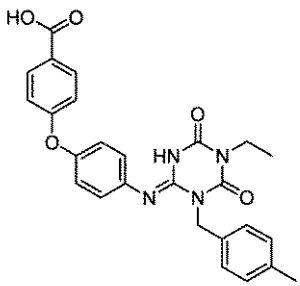
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2021	2.02	471	3
	I-2022	1.71	468	3
	I-2023	2.26	487	3
	I-2024	2.31	554	2
	I-2025	2.33	525	2

【表４０９】

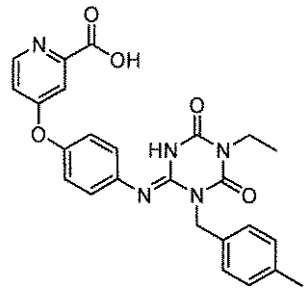
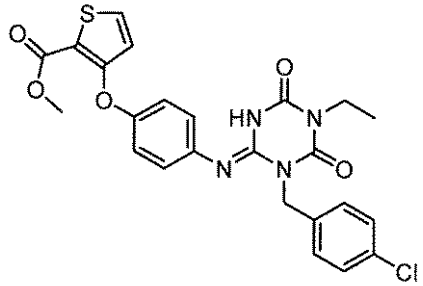
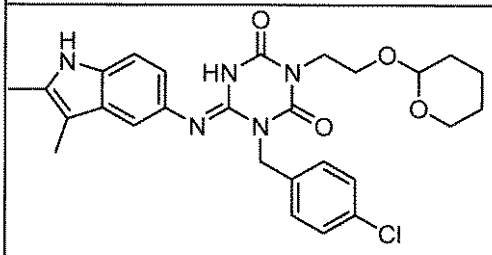
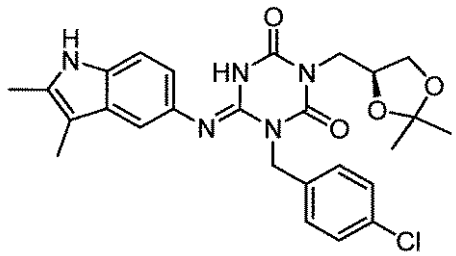
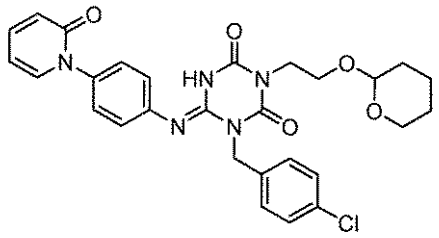
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2026	2.04	470	3
	I-2027	2.05	441	3
	I-2028	2.48	487	3
	I-2029	2.48	487	3
	I-2030	2.35	473	3

【０３４７】

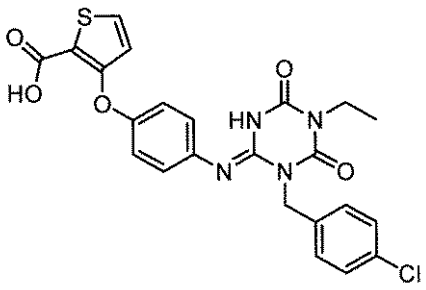
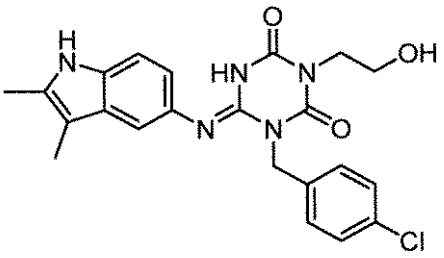
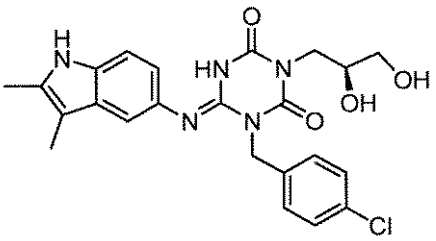
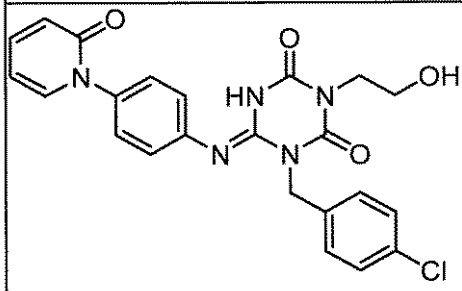
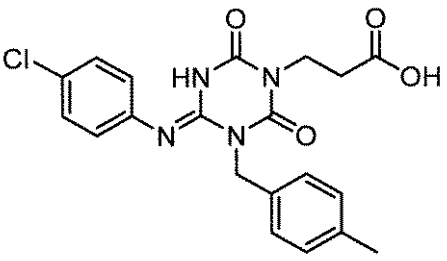
【表４１０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2031	2.35	473	3
	I-2032	2.02	508	3
	I-2033	2.15	508	3
	I-2034	2.14	473	3
	I-2035	2.13	473	3

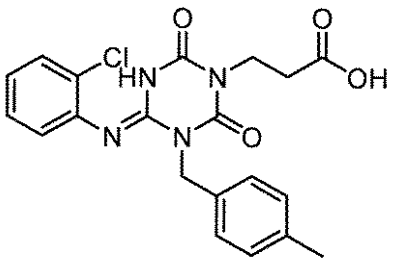
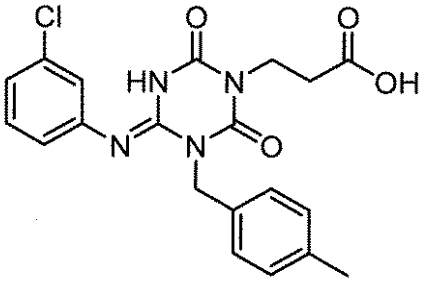
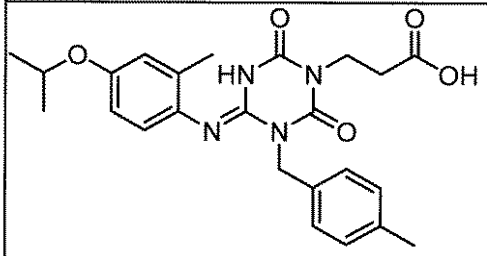
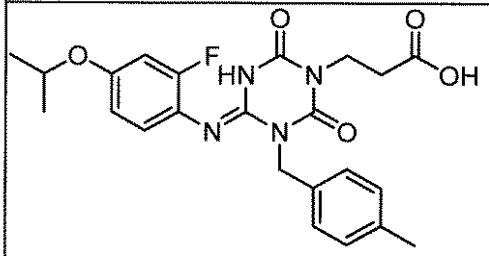
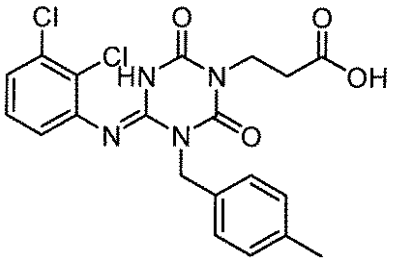
【表４１１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2036	1.42	473	2
	I-2037	2.20	513	2
	I-2038	2.13	524	2
	I-2039	2.08	510	2
	I-2040	1.93	550	2

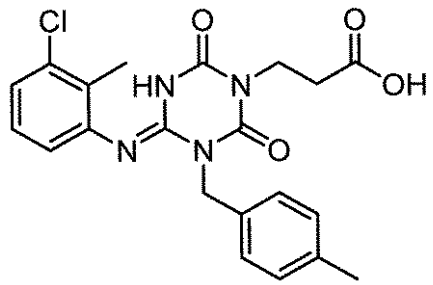
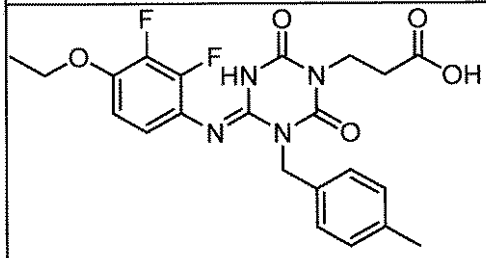
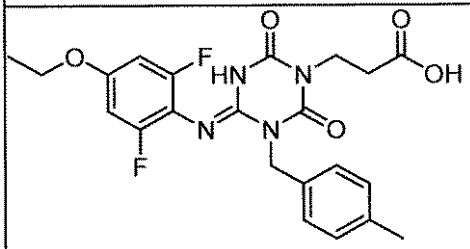
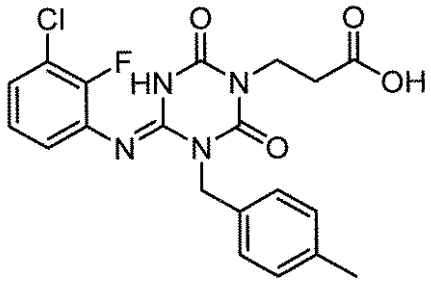
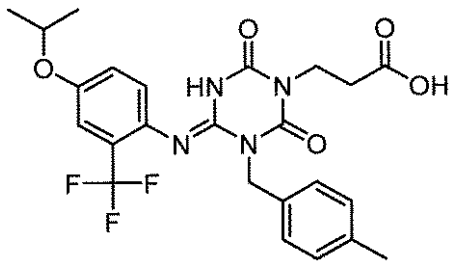
【表４１２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2041	1.93	499	2
	I-2042	1.69	440	2
	I-2043	1.58	470	2
	I-2044	1.49	466	2
	I-2045	1.97	415	5

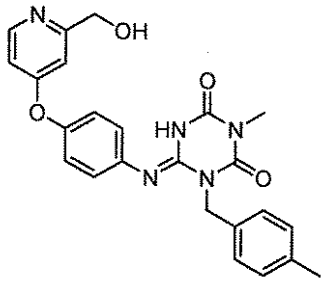
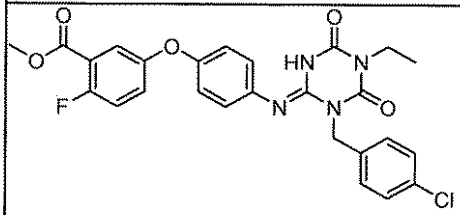
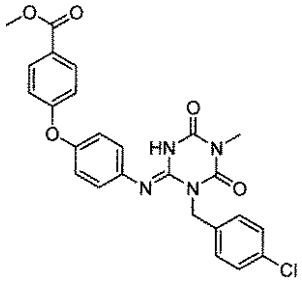
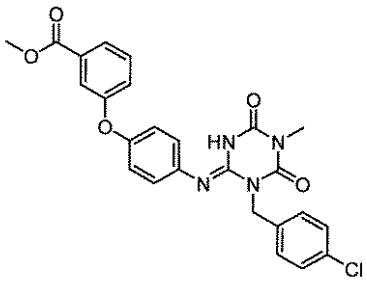
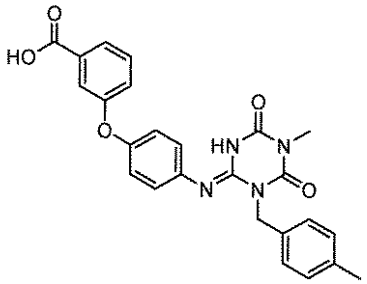
【表４１３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2046	2.00	415	5
	I-2047	2.02	415	5
	I-2048	2.02	453	5
	I-2049	2.06	457	5
	I-2050	2.30	449	5

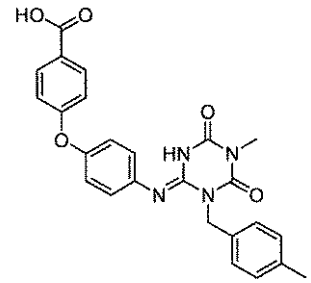
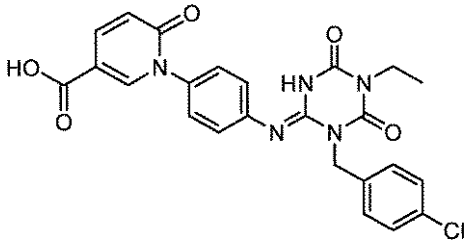
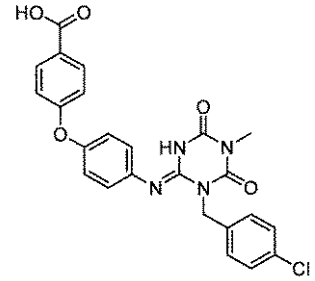
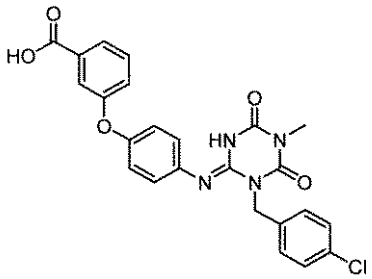
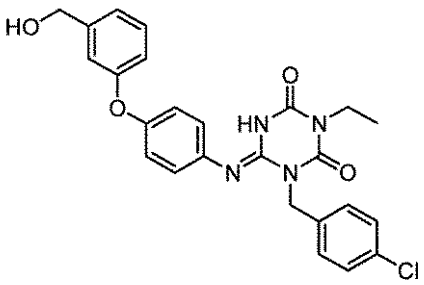
【表４１４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2051	2.19	429	5
	I-2052	2.09	461	5
	I-2053	2.10	461	5
	I-2054	2.15	433	5
	I-2055	2.45	507	5

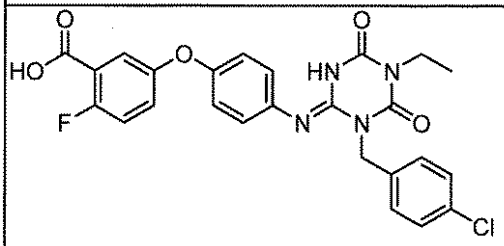
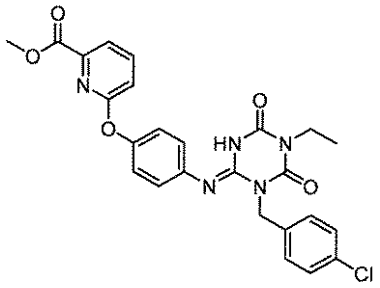
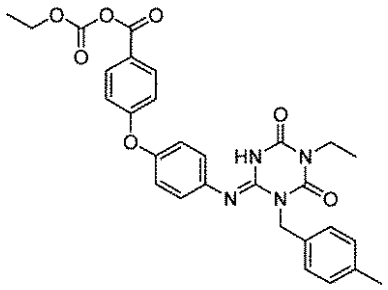
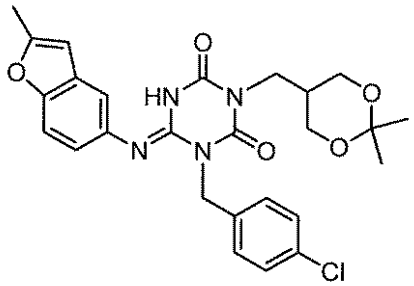
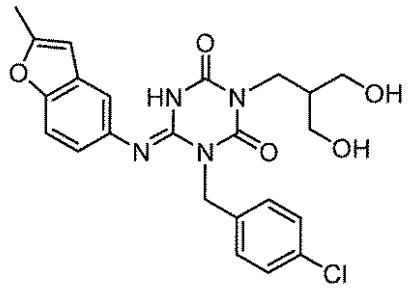
【表４１５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2056	1.26	446	3
	I-2057	2.32	525	2
	I-2058	2.42	493	3
	I-2059	2.42	493	3
	I-2060	2.01	459	3

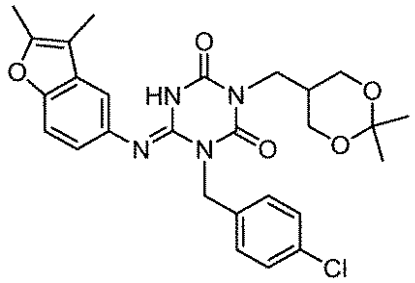
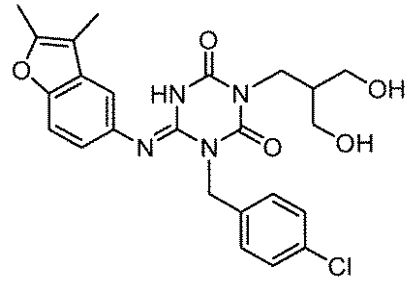
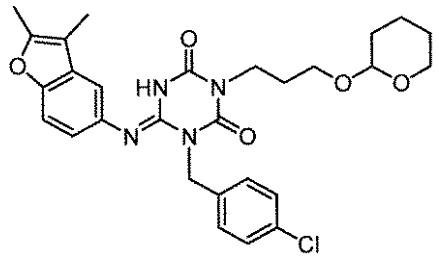
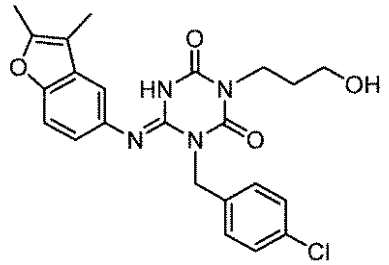
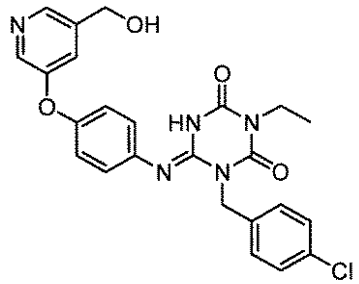
【表４１６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2061	1.99	459	3
	I-2062	1.84	494	3
	I-2063	2.08	479	3
	I-2064	2.09	479	3
	I-2065	2.19	479	3

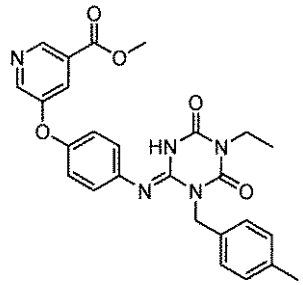
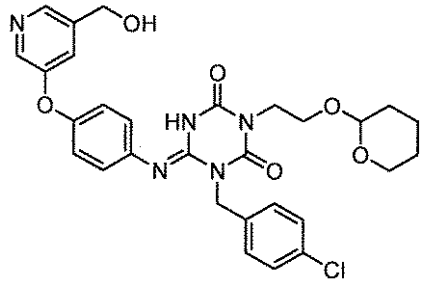
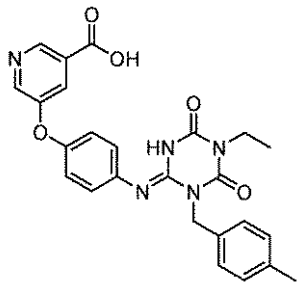
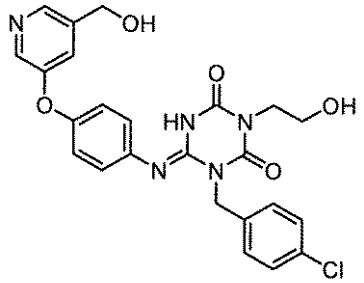
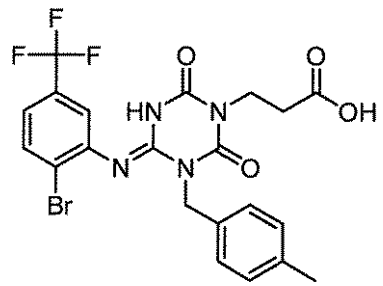
【表４１７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2066	2.02	511	2
	I-2067	2.38	508	3
	I-2068	2.61	545	3
	I-2069	2.16	511	2
	I-2070	1.72	471	2

【表４１８】

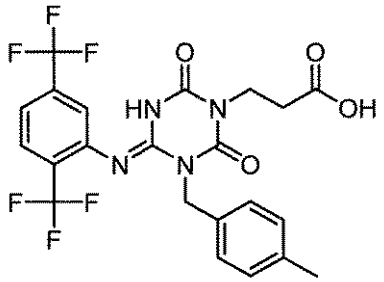
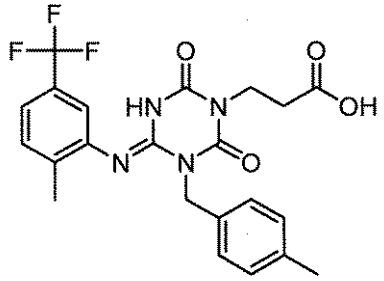
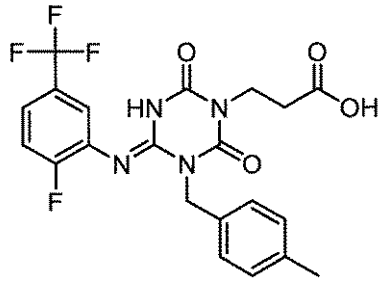
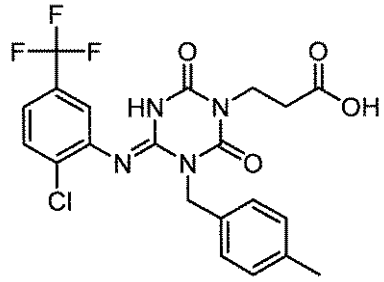
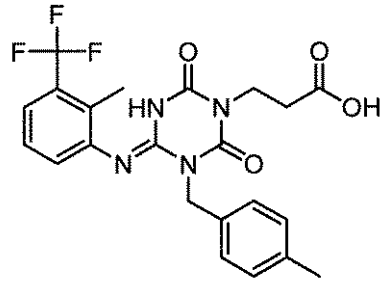
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2071	2.27	525	2
	I-2072	1.80	485	2
	I-2073	2.45	539	2
	I-2074	2.17	455	3
	I-2075	1.60	480	2

【表４１９】

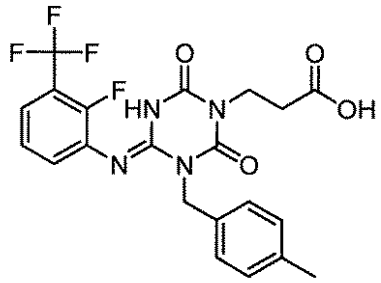
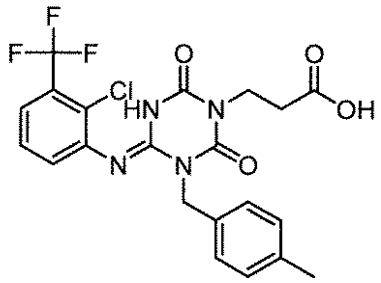
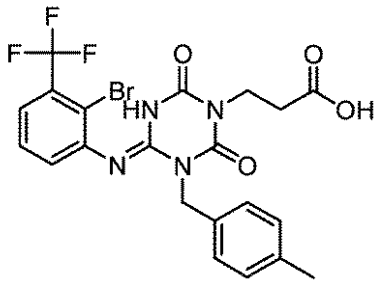
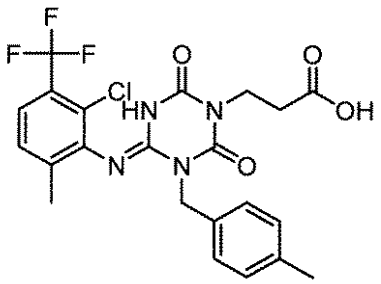
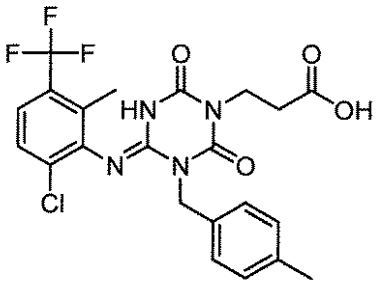
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2076	1.99	488	2
	I-2077	1.69	580	2
	I-2078	1.71	474	2
	I-2079	1.26	496	2
	I-2080	2.48	527	5

【０３４８】

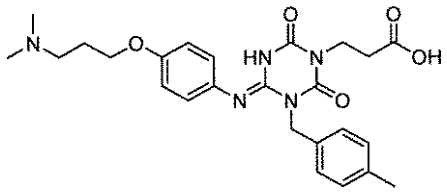
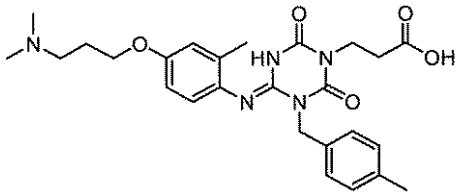
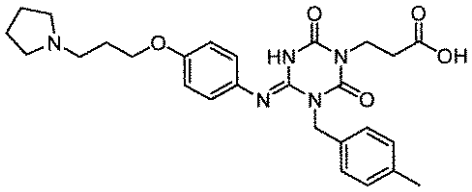
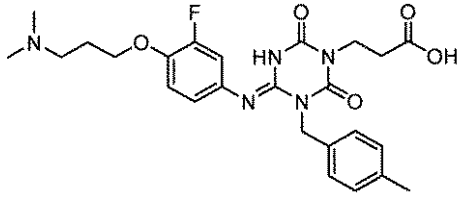
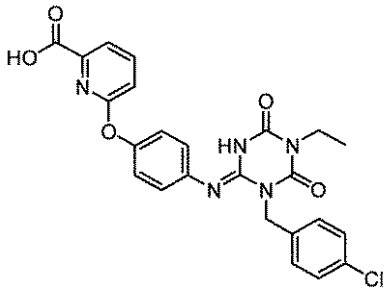
【表４２０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2081	2.54	517	5
	I-2082	2.28	463	5
	I-2083	2.29	467	5
	I-2084	2.44	483	5
	I-2085	2.30	463	5

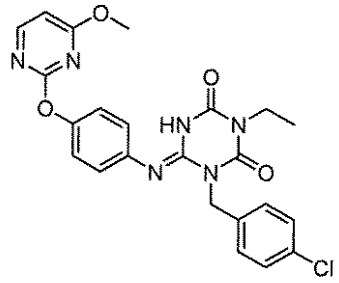
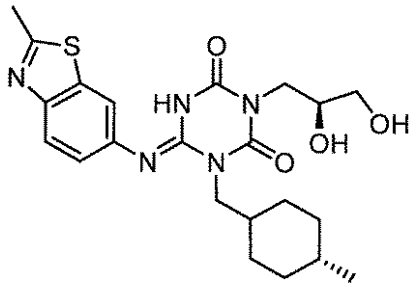
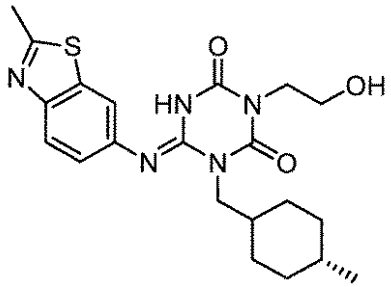
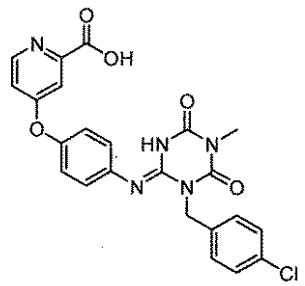
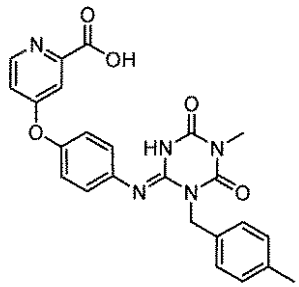
【表４２１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2086	2.26	467	5
	I-2087	2.39	483	5
	I-2088	2.42	529	5
	I-2089	2.48	497	3
	I-2090	2.57	497	5

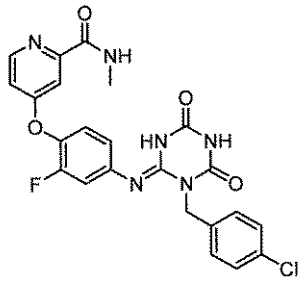
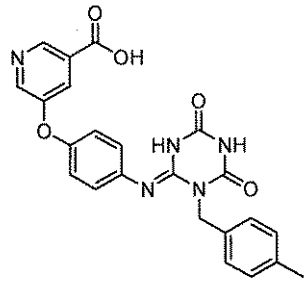
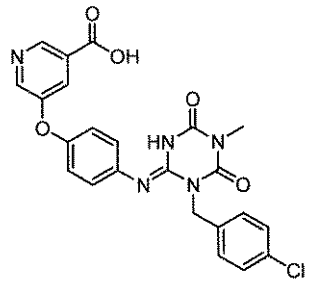
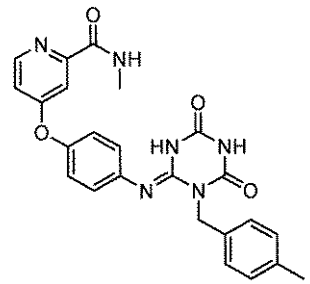
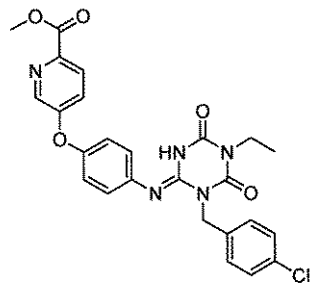
【表４２２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2091	1.21	482	5
	I-2092	1.25	496	5
	I-2093	1.19	508	5
	I-2094	1.26	500	5
	I-2095	2.17	494	3

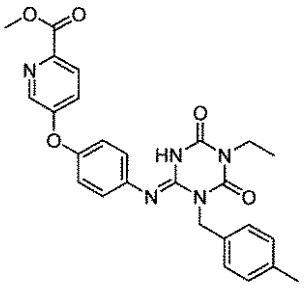
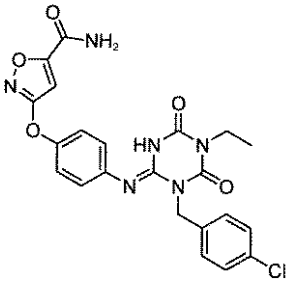
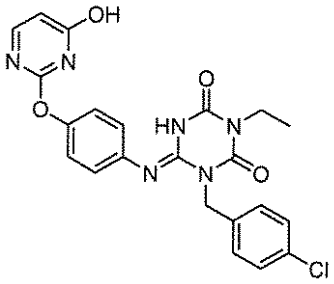
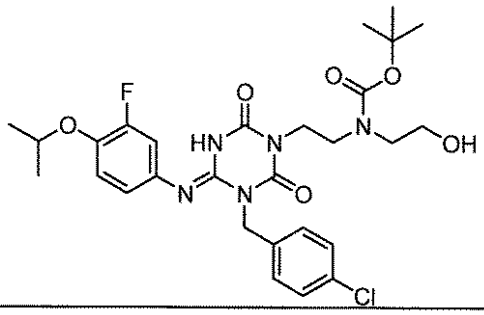
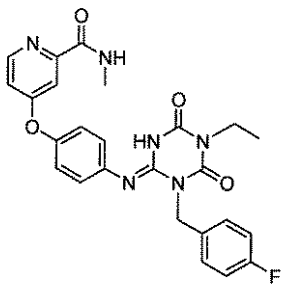
【表４２３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2096	2.30	481	3
	I-2097	1.82	460	3
	I-2098	1.97	430	3
	I-2099	1.38	480	2
	I-2100	1.29	460	2

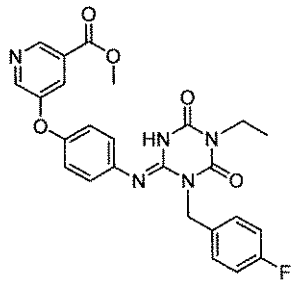
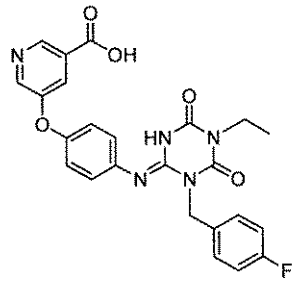
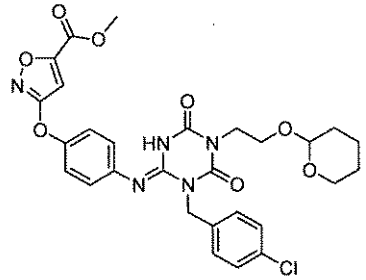
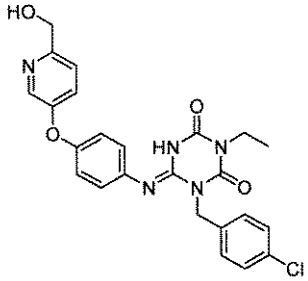
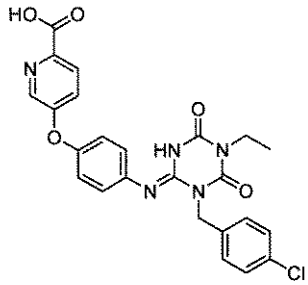
【表４２４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2101	1.86	497	2
	I-2102	1.44	446	2
	I-2103	1.65	480	2
	I-2104	1.64	457	2
	I-2105	2.00	508	2

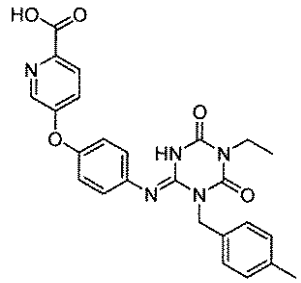
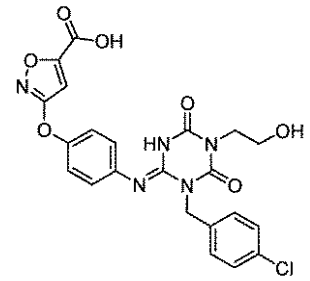
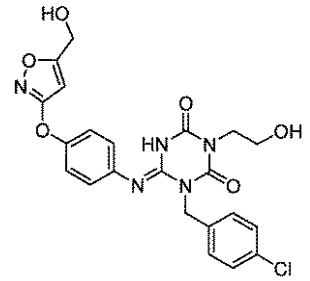
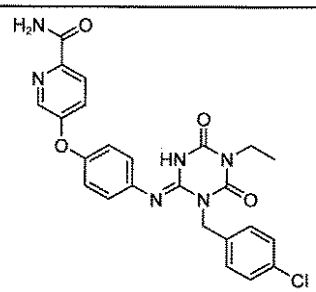
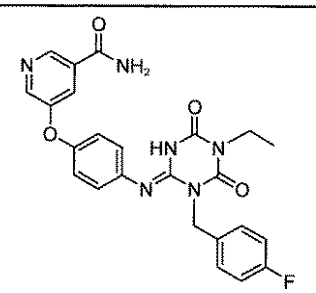
【表４２５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2106	1.90	488	2
	I-2107	1.79	483	2
	I-2108	1.84	467	3
	I-2109	2.47	592	3
	I-2110	2.05	491	3

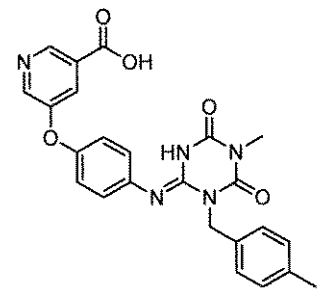
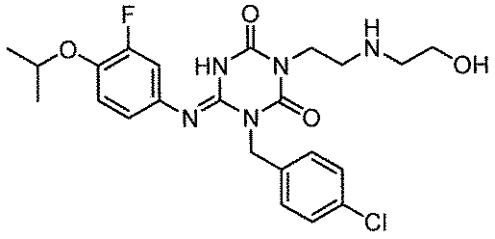
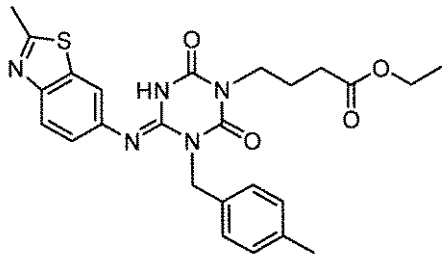
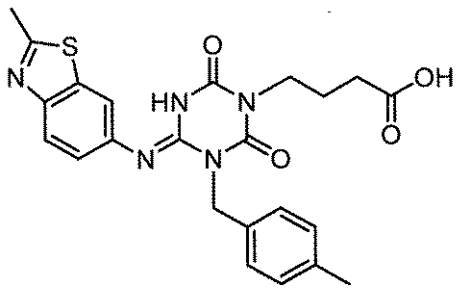
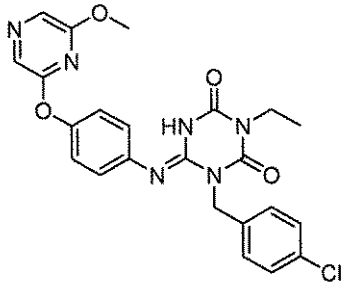
【表４２６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2111	2.16	492	3
	I-2112	1.85	478	3
	I-2113	2.27	598	2
	I-2114	1.62	480	2
	I-2115	1.78	494	2

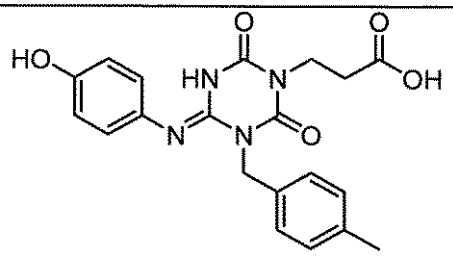
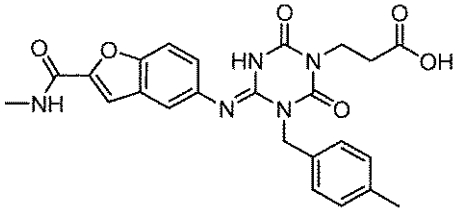
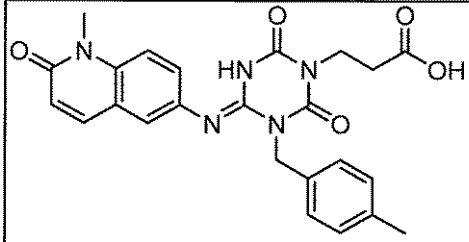
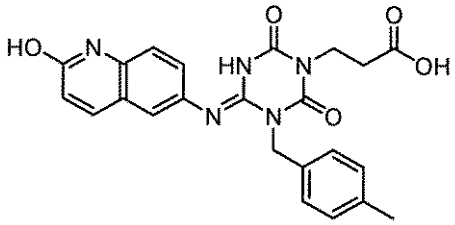
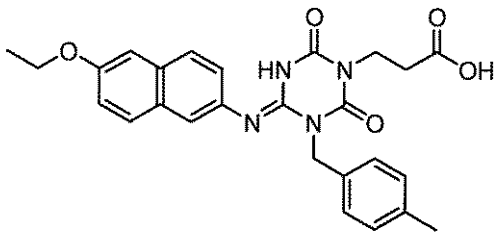
【表４２７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2116	1.70	474	2
	I-2117	1.38	500	2
	I-2118	1.52	486	2
	I-2119	1.84	493	2
	I-2120	1.73	477	3

【表４２８】

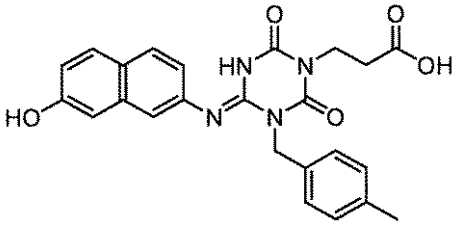
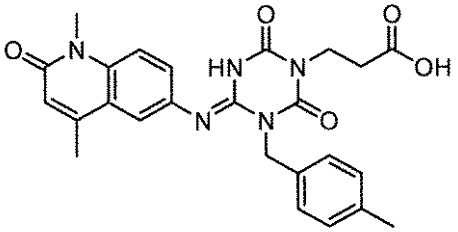
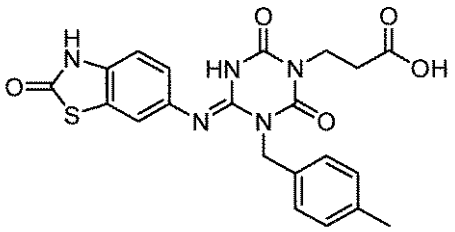
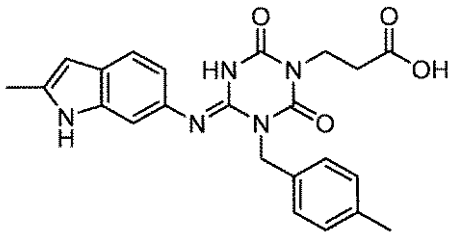
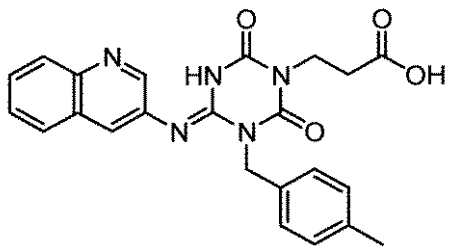
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2121	1.57	460	2
	I-2122	1.49	492	3
	I-2123	2.25	494	3
	I-2124	1.84	466	3
	I-2125	2.34	481	3

【表４２９】

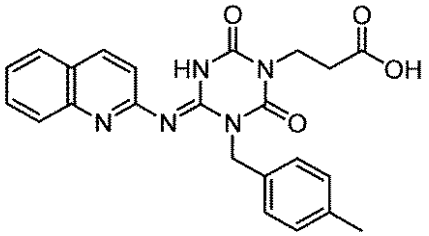
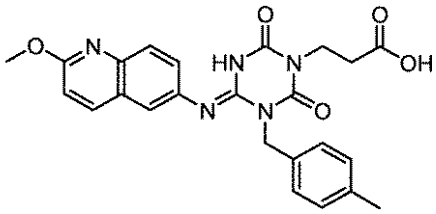
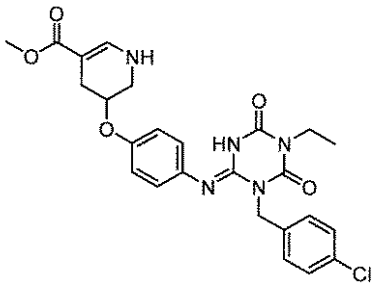
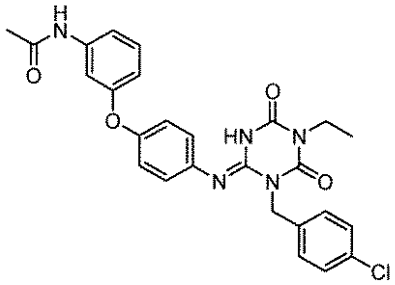
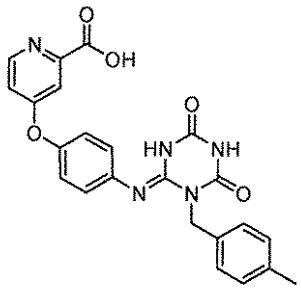
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2126	1.40	397	5
	I-2127	1.37	478	2
	I-2128	1.56	462	3
	I-2129	1.35	448	5
	I-2130	2.17	475	5

【０３４９】

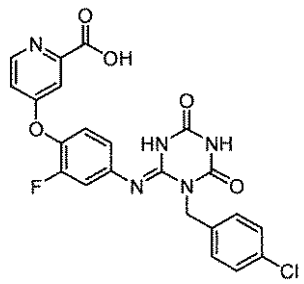
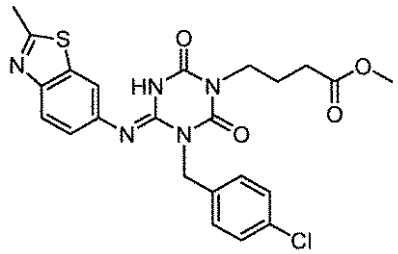
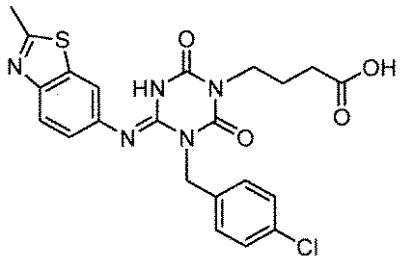
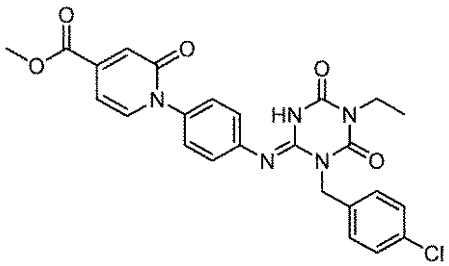
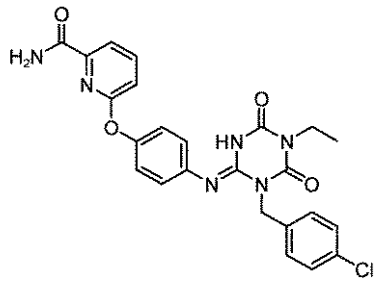
【表４３０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2131	1.74	447	5
	I-2132	1.54	476	5
	I-2133	1.52	454	5
	I-2134	1.81	434	5
	I-2135	1.62	432	5

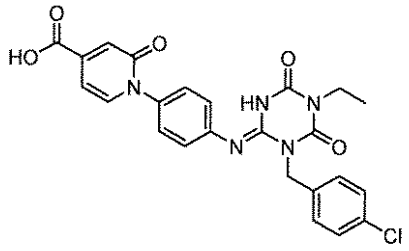
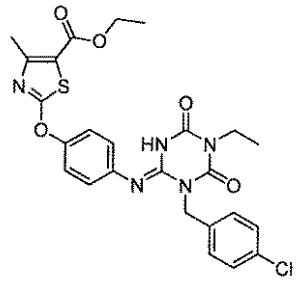
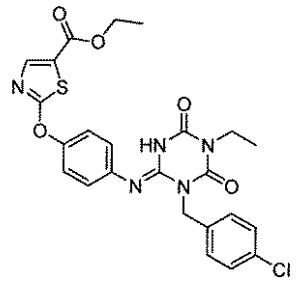
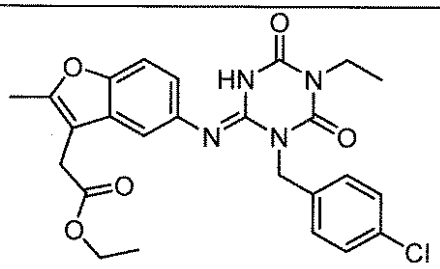
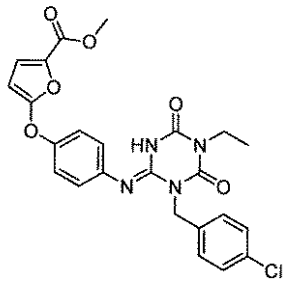
【表４３１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2136	2.11	432	5
	I-2137	1.96	462	3
	I-2138	2.04	512	3
	I-2139	2.19	506	3
	I-2140	1.19	446	2

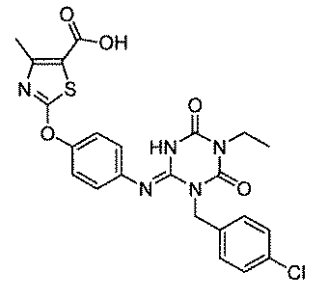
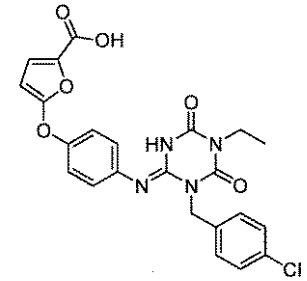
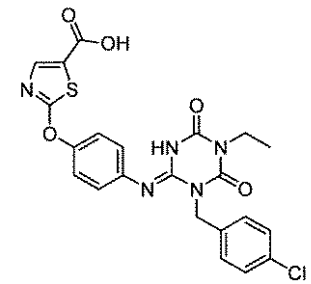
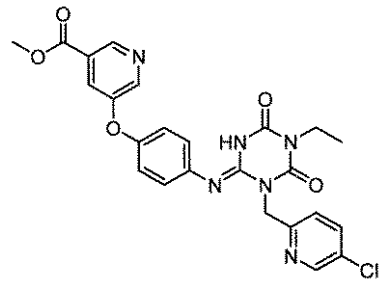
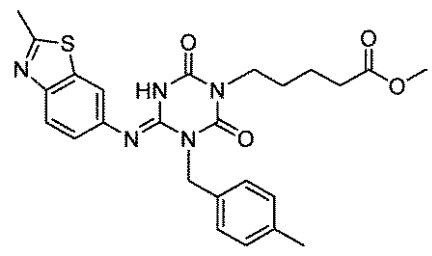
【表４３２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2141	1.41	484	2
	I-2142	2.20	500	3
	I-2143	1.92	486	3
	I-2144	2.14	508	3
	I-2145	2.05	493	3

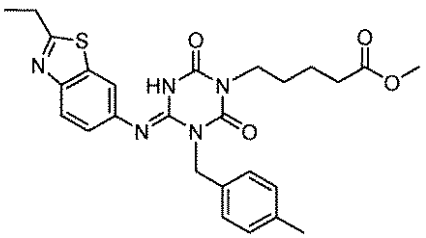
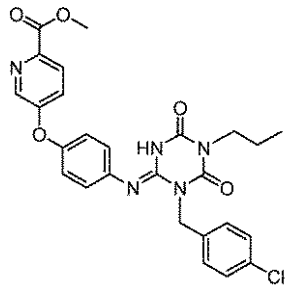
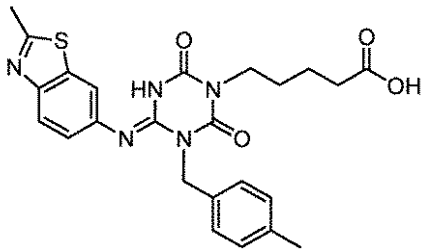
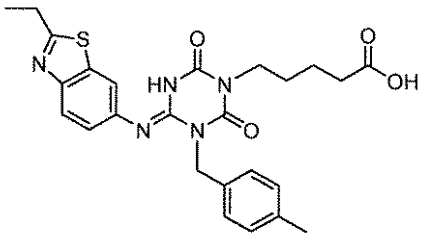
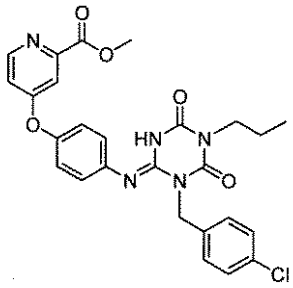
【表４３３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2146	1.93	494	3
	I-2147	2.53	542	2
	I-2148	2.41	528	2
	I-2149	2.25	497	3
	I-2150	2.23	497	2

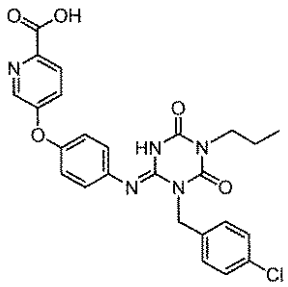
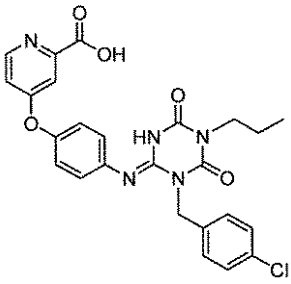
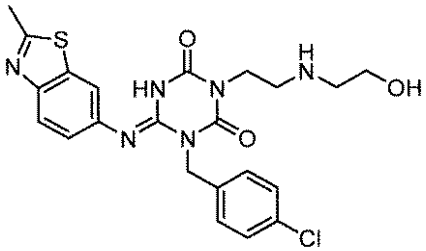
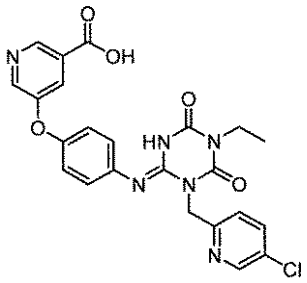
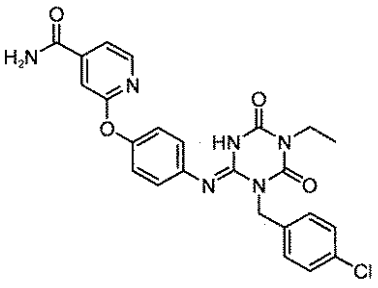
【表４３４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2151	2.04	514	2
	I-2152	1.94	483	2
	I-2153	1.96	500	2
	I-2154	2.07	509	3
	I-2155	1.99	494	2

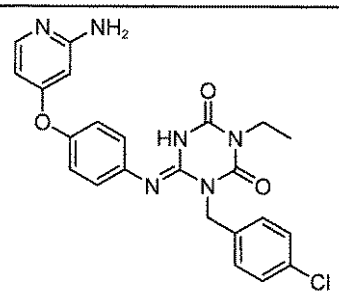
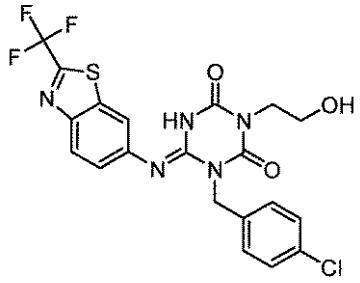
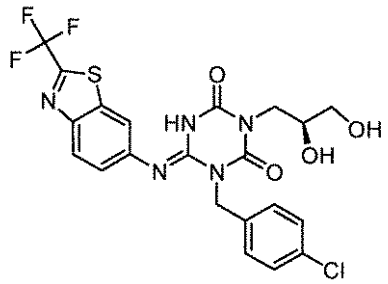
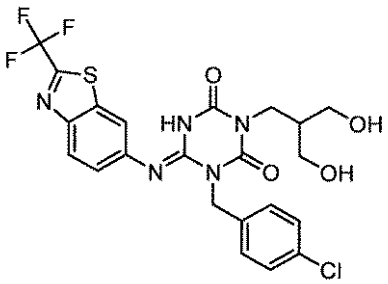
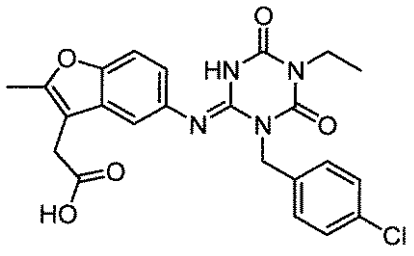
【表４３５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2156	2.13	508	2
	I-2157	2.15	522	2
	I-2158	1.90	480	3
	I-2159	2.06	494	3
	I-2160	2.32	522	3

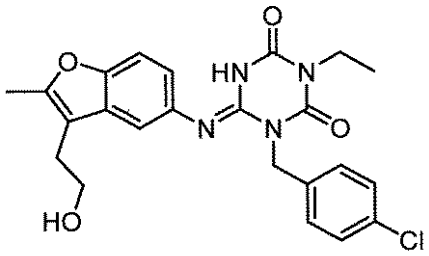
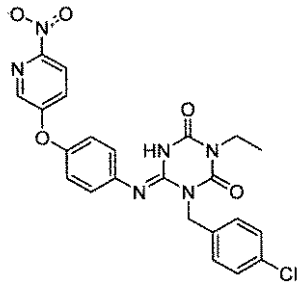
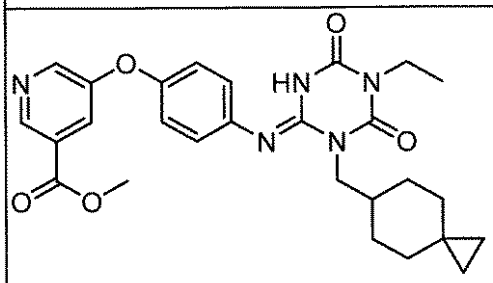
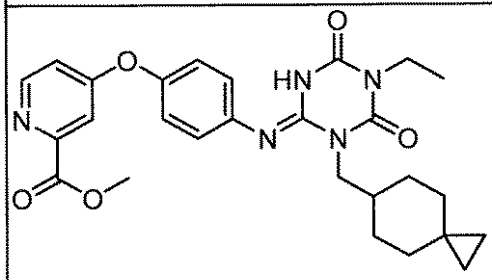
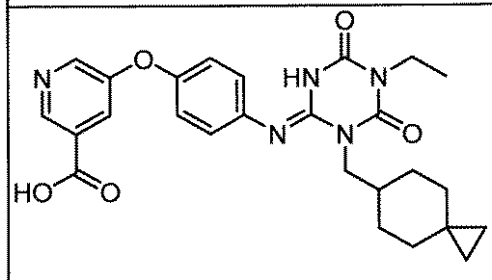
【表４３６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2161	2.15	508	3
	I-2162	1.93	508	3
	I-2163	1.28	487	3
	I-2164	1.75	495	3
	I-2165	1.75	493	3

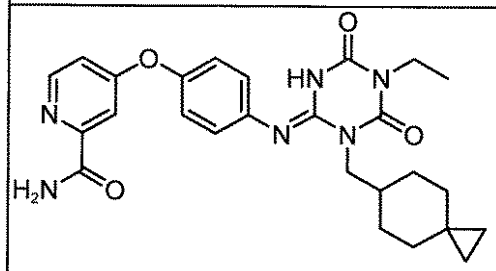
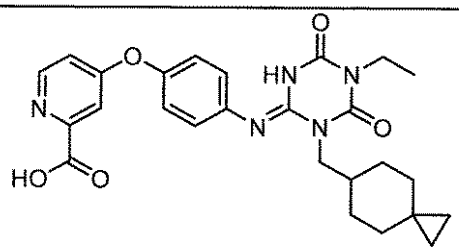
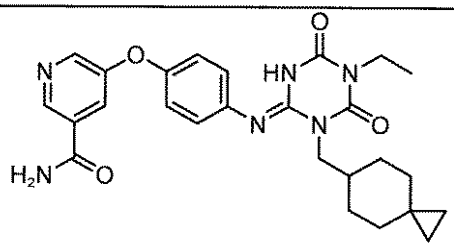
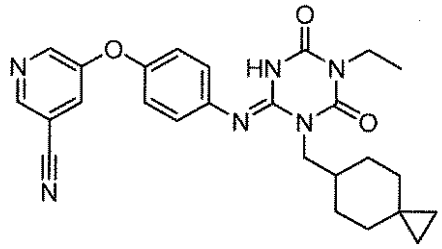
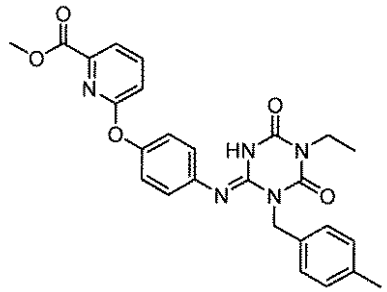
【表４３７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2166	1.45	465	2
	I-2167	2.16	498	2
	I-2168	1.99	528	2
	I-2169	2.02	542	2
	I-2170	2.06	469	3

【表４３８】

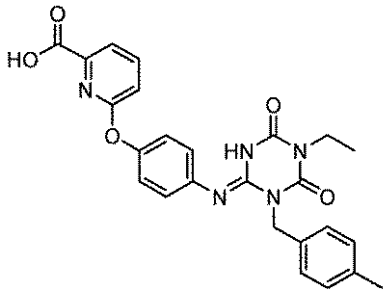
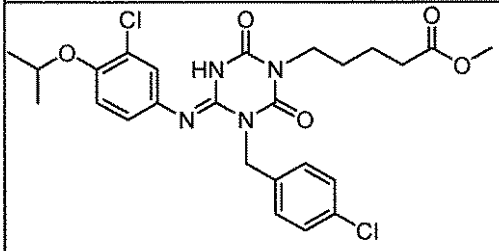
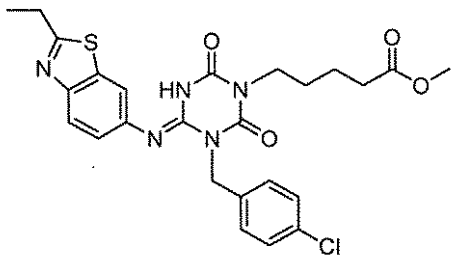
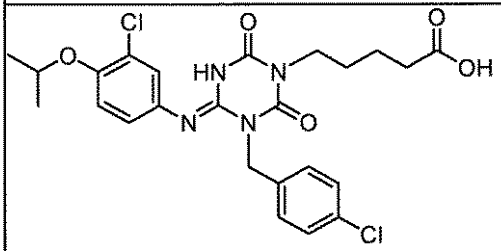
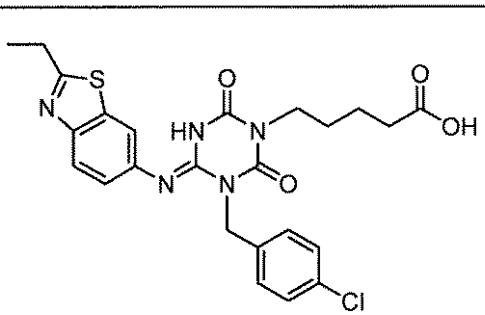
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2171	2.09	455	3
	I-2172	2.16	495	2
	I-2173	2.25	506	2
	I-2174	2.11	506	2
	I-2175	1.95	492	2

【表４３９】

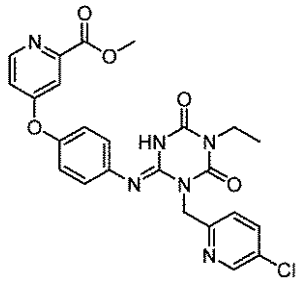
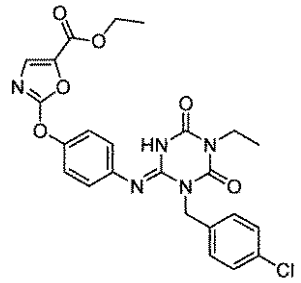
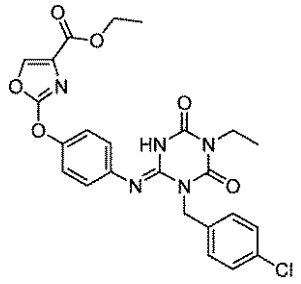
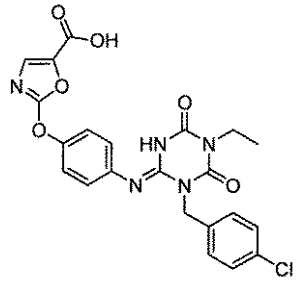
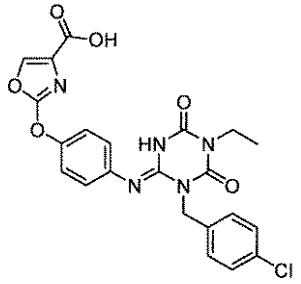
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2176	2.02	491	2
	I-2177	1.64	492	2
	I-2178	1.84	491	2.
	I-2179	2.24	473	2
	I-2180	2.28	488	3

【０３５０】

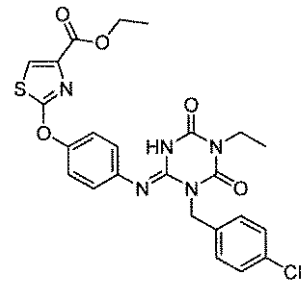
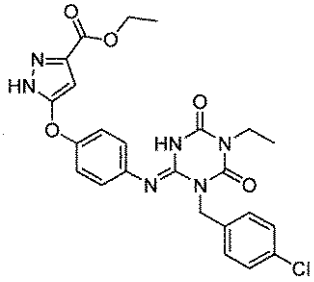
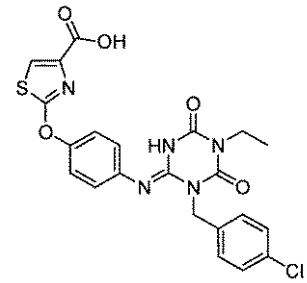
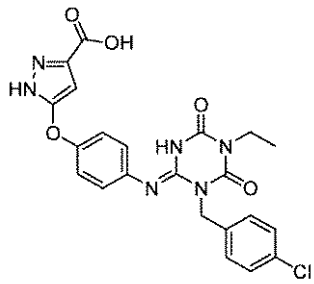
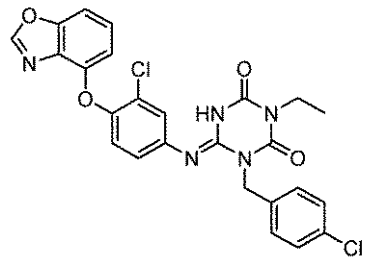
【表４４０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2181	2.06	474	3
	I-2182	2.66	535	3
	I-2183	2.45	528	3
	I-2184	2.39	521	3
	I-2185	2.15	514	3

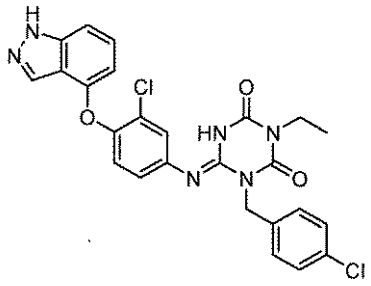
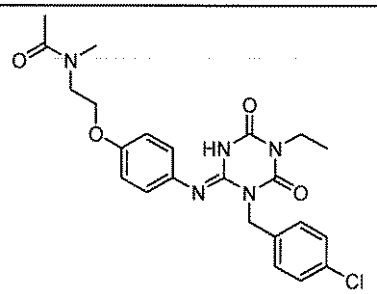
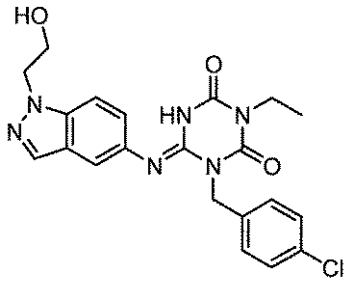
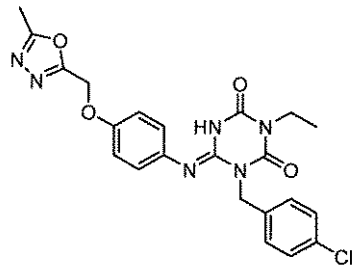
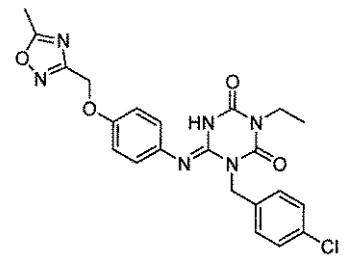
【表４４１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2186	1.93	509	3
	I-2187	2.27	512	2
	I-2188	2.25	512	2
	I-2189	1.84	484	2
	I-2190	1.92	484	2

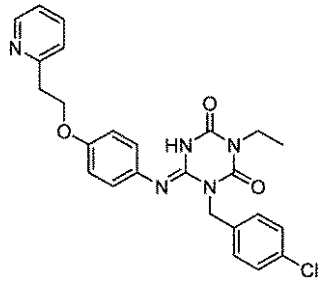
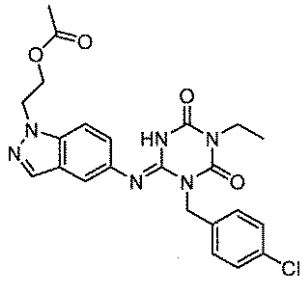
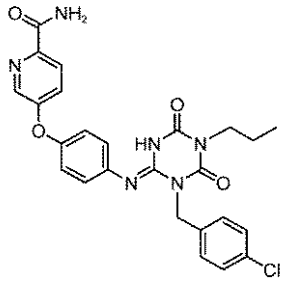
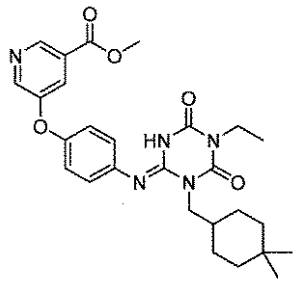
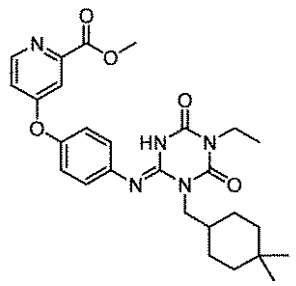
【表４４２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2191	2.32	528	2
	I-2192	2.09	511	2
	I-2193	1.97	500	2
	I-2194	1.74	483	2
	I-2195	2.64	524	5

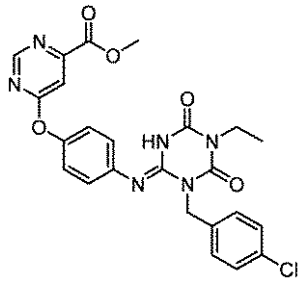
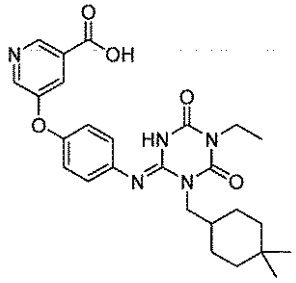
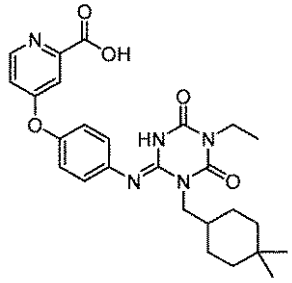
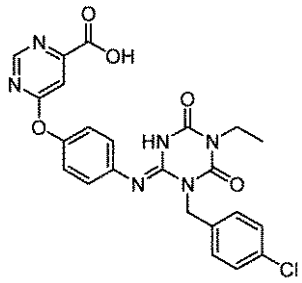
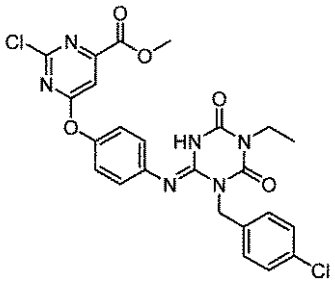
【表４４３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2196	2.41	523	5
	I-2197	1.81	472	5
	I-2198	1.58	441	2
	I-2199	1.89	469	5
	I-2200	2.04	469	5

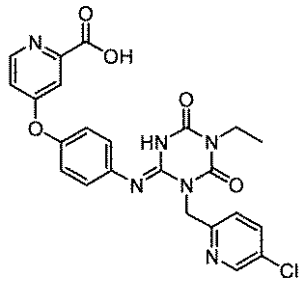
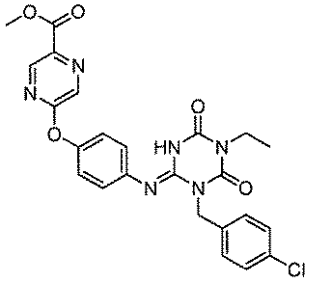
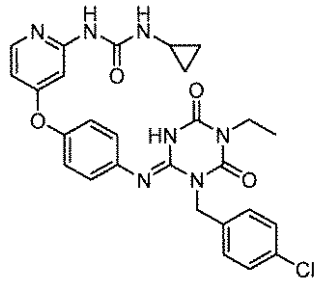
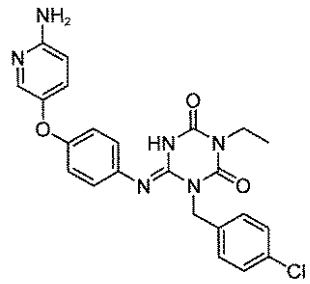
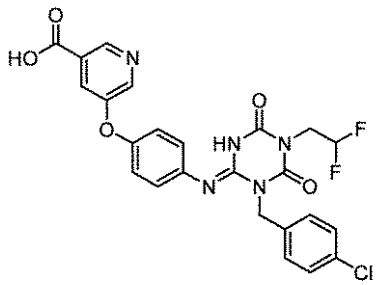
【表４４４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2201	1.54	478	5
	I-2202	1.98	483	5
	I-2203	2.19	507	3
	I-2204	2.56	508	3
	I-2205	2.44	508	3

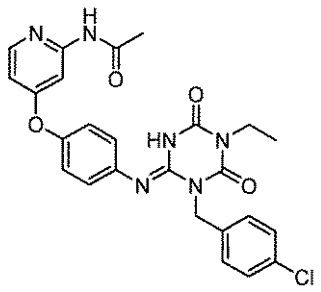
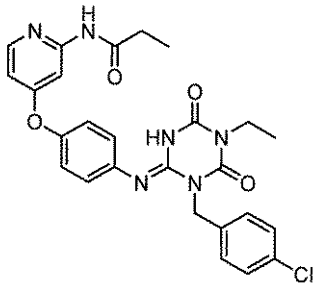
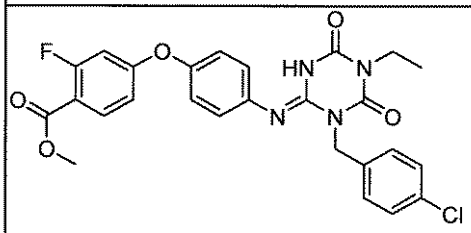
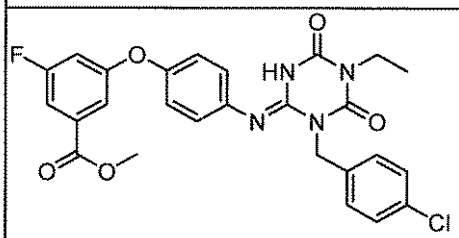
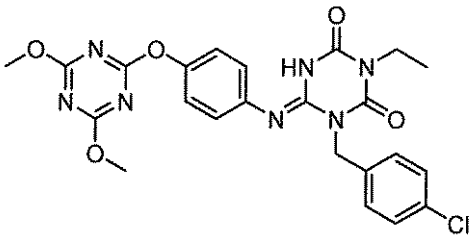
【表４４５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2206	2.22	509	3
	I-2207	2.27	494	3
	I-2208	1.94	494	3
	I-2209	2.03	495	3
	I-2210	2.40	543	3

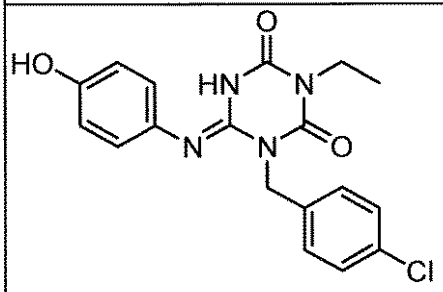
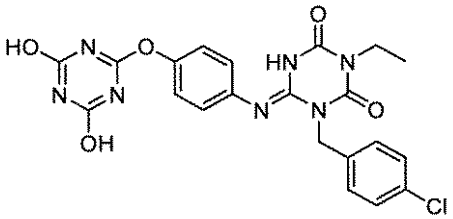
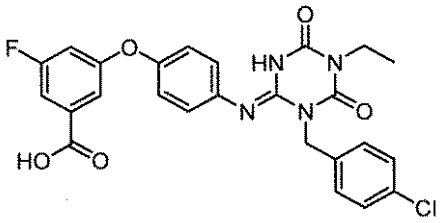
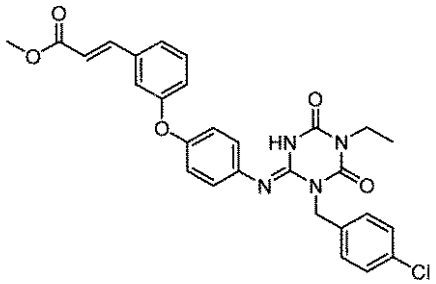
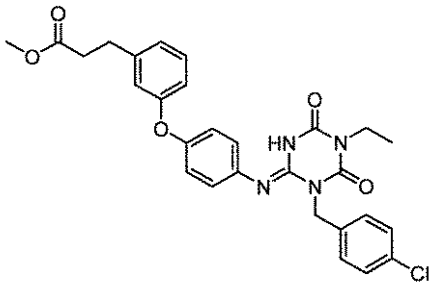
【表４４６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2211	1.43	495	3
	I-2212	2.03	509	2
	I-2213	1.68	548	2
	I-2214	1.45	465	2
	I-2215	1.87	530	2

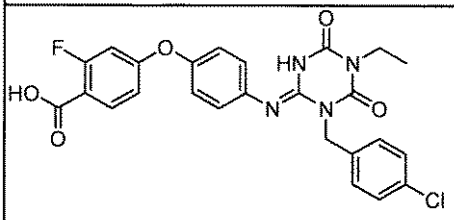
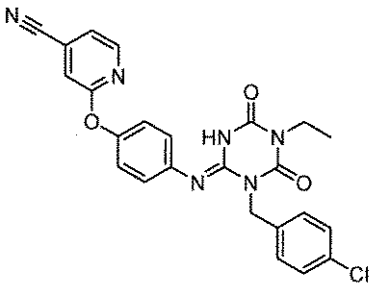
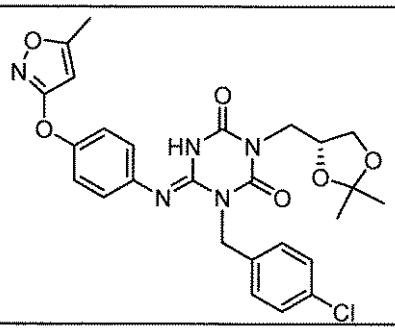
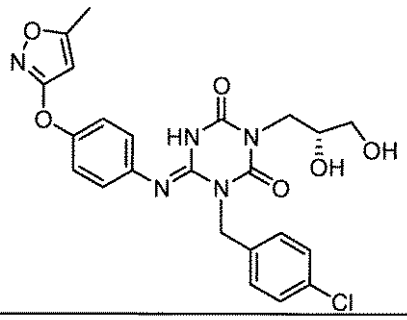
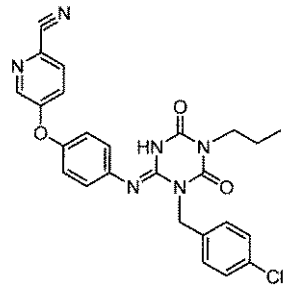
【表４４７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2216	1.66	507	2
	I-2217	1.74	521	2
	I-2218	2.40	525	2
	I-2219	2.47	525	2
	I-2220	2.09	512	2

【表４４８】

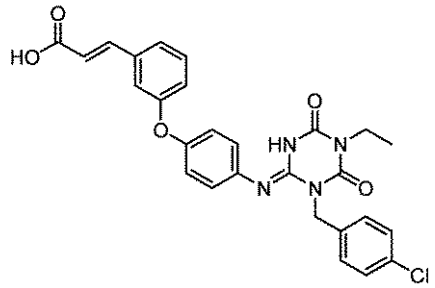
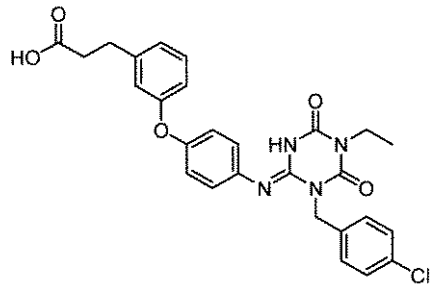
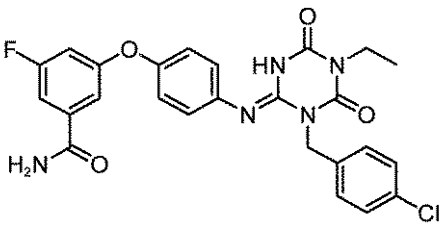
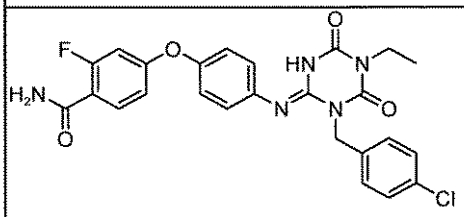
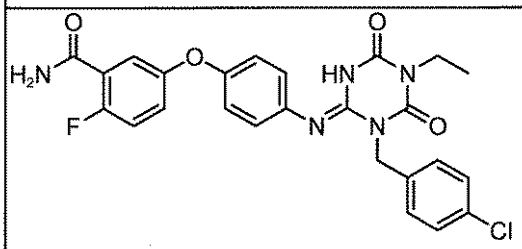
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2221	1.62	373	2
	I-2222	1.61	484	2
	I-2223	2.15	511	2
	I-2224	2.62	533	3
	I-2225	2.57	535	3

【表４４９】

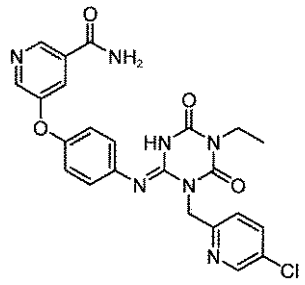
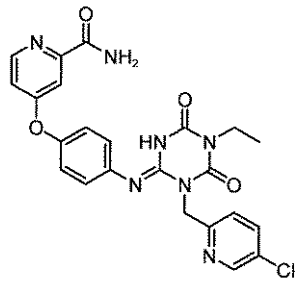
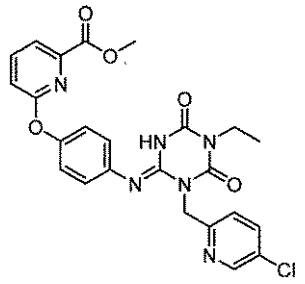
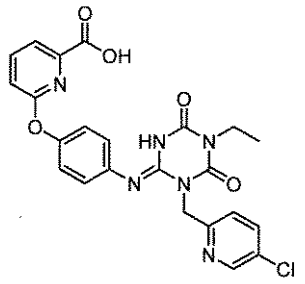
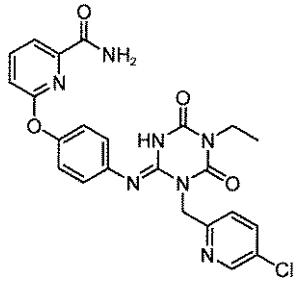
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2226	2.07	511	2
	I-2227	2.37	475	3
	I-2228	2.20	540	3
	I-2229	1.86	500	3
	I-2230	2.48	489	3

【０３５１】

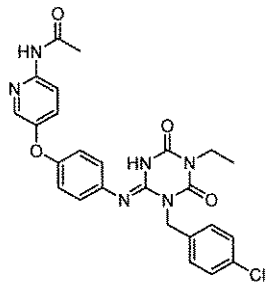
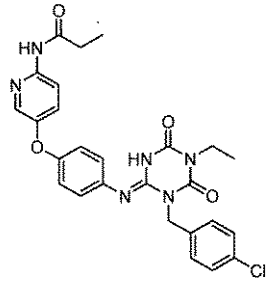
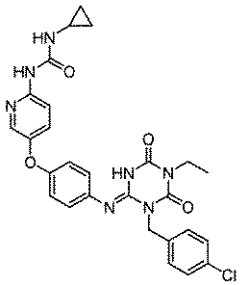
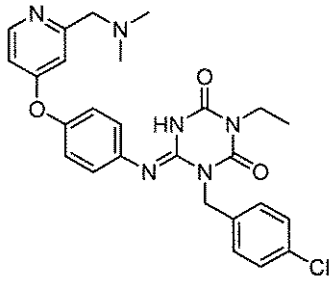
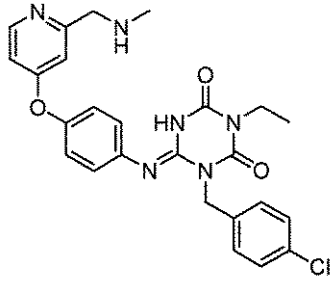
【表４５０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2231	2.30	519	3
	I-2232	2.28	521	3
	I-2233	2.12	510	2
	I-2234	2.07	510	2
	I-2235	2.07	510	2

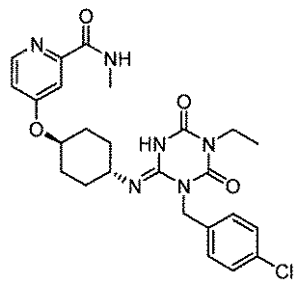
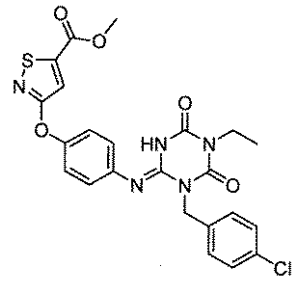
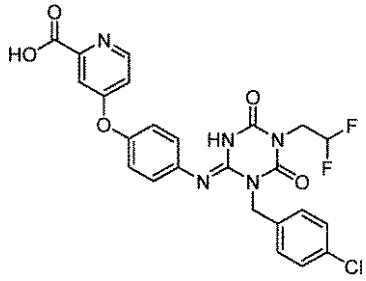
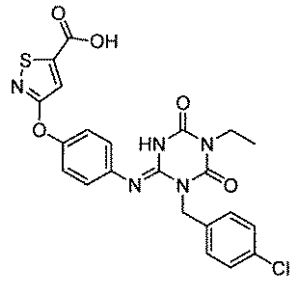
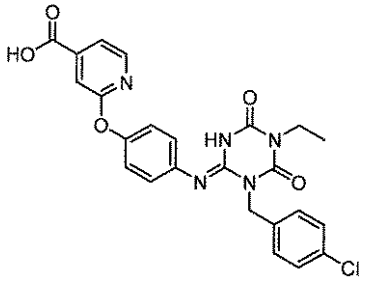
【表４５１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2236	1.64	494	3
	I-2237	1.81	494	3
	I-2238	2.11	509	3
	I-2239	1.90	495	3
	I-2240	1.84	494	3

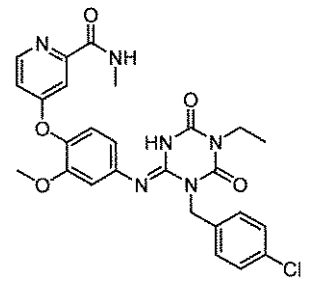
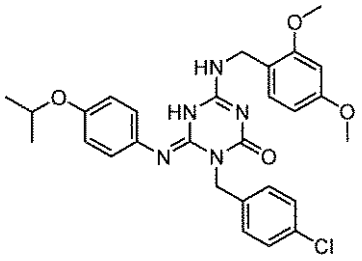
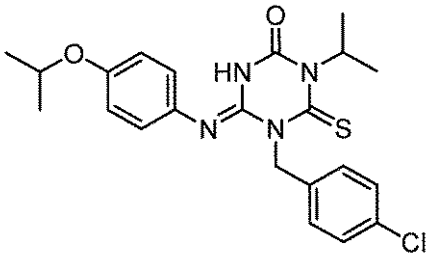
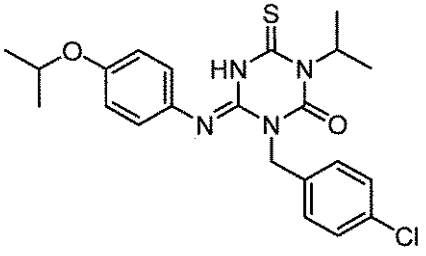
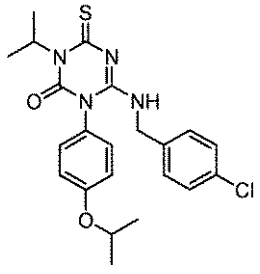
【表４５２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2241	1.87	507	2
	I-2242	1.97	521	2
	I-2243	1.95	548	2
	I-2244	1.34	507	2
	I-2245	1.35	493	2

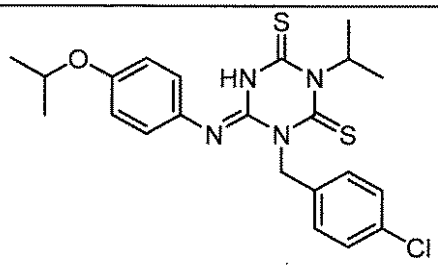
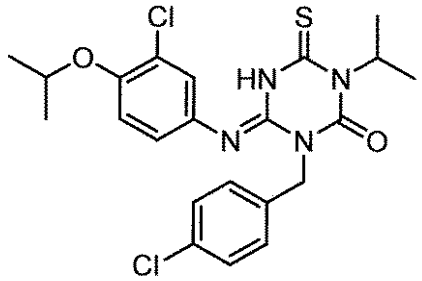
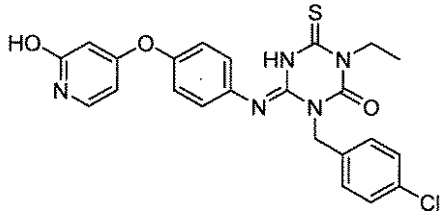
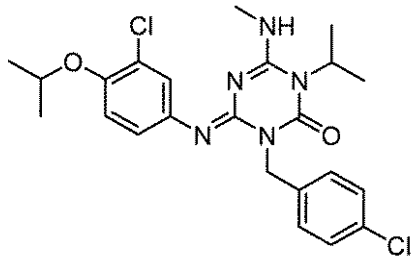
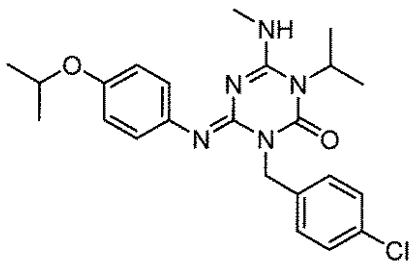
【表４５３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2246	1.92	513	3
	I-2247	2.48	514	5
	I-2248	1.57	530	2
	I-2249	2.21	500	3
	I-2250	2.11	494	3

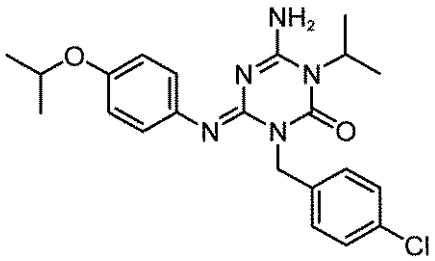
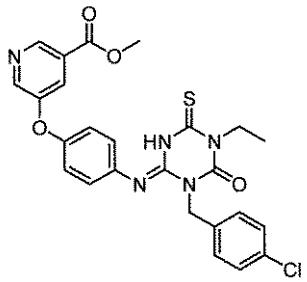
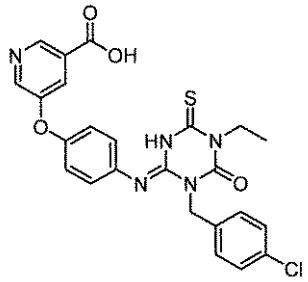
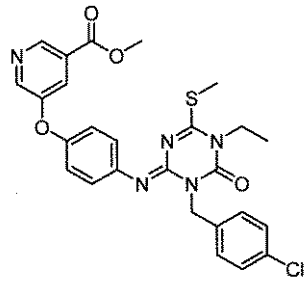
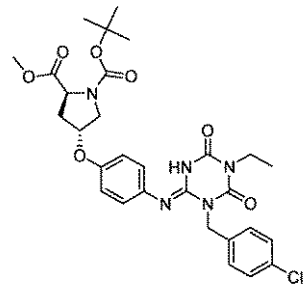
【表４５４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2251	2.26	537	3
	I-2252	1.92	536	3
	I-2253	2.92	445	3
	I-2254	2.84	445	3
	I-2255	2.58	445	3

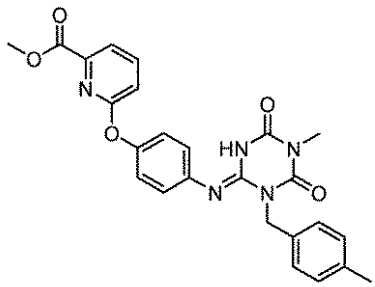
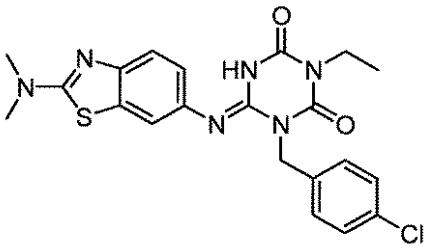
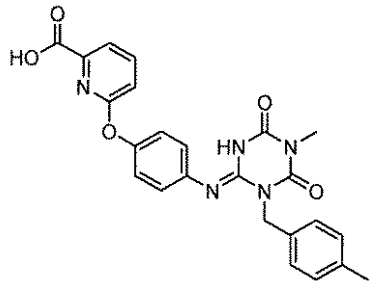
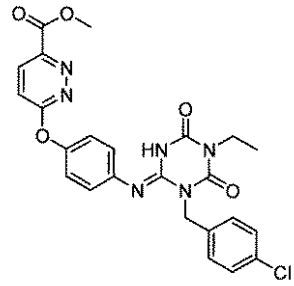
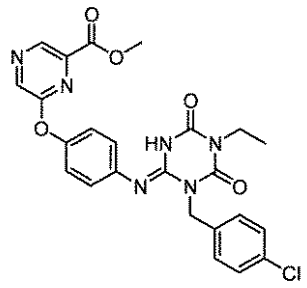
【表４５５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2256	3.08	461	3
	I-2257	3.00	479	3
	I-2258	2.15	482	3
	I-2259	1.80	476	3
	I-2260	1.73	442	3

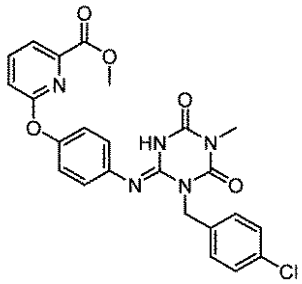
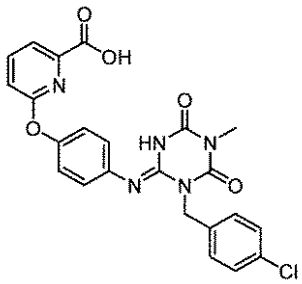
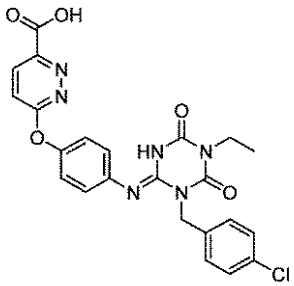
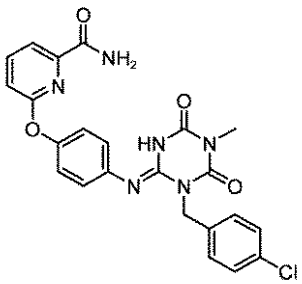
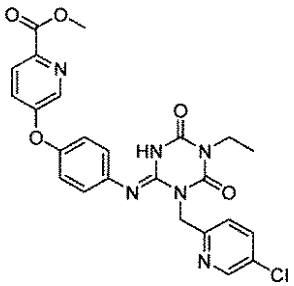
【表４５６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2261	1.65	428	3
	I-2262	2.59	524	3
	I-2263	2.28	510	3
	I-2264	2.79	538	3
	I-2265	2.46	600	3

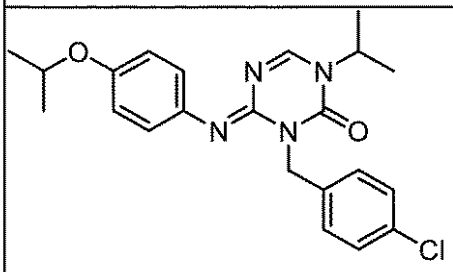
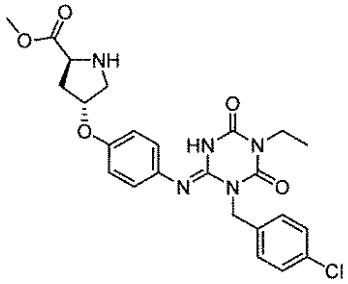
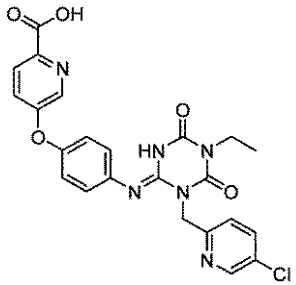
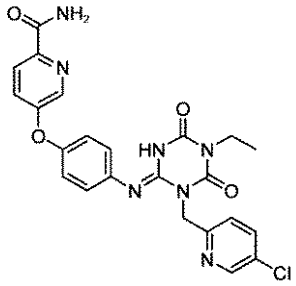
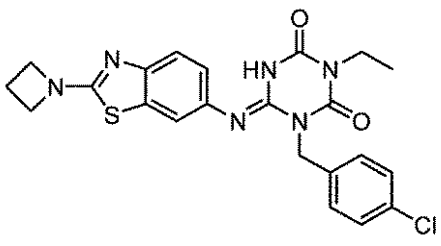
【表４５７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2266	2.13	474	3
	I-2267	1.80	457	2
	I-2268	1.92	460	3
	I-2269	2.18	509	3
	I-2270	2.30	509	3

【表４５８】

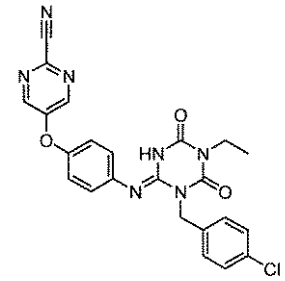
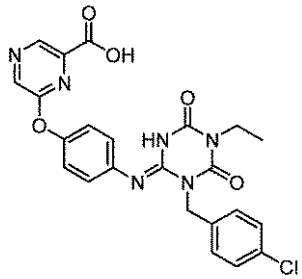
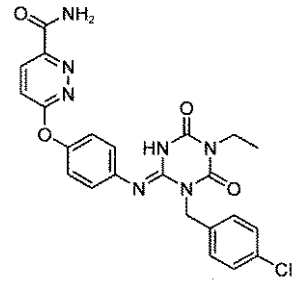
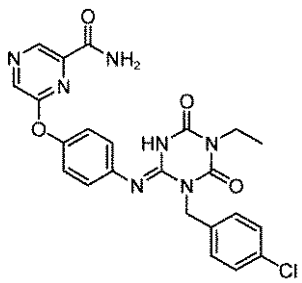
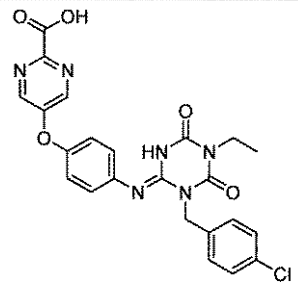
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2271	2.25	494	3
	I-2272	2.03	480	3
	I-2273	2.02	495	3
	I-2274	1.93	479	3
	I-2275	1.98	509	3

【表４５９】

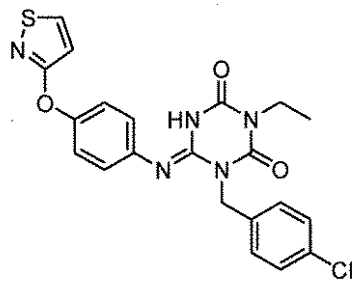
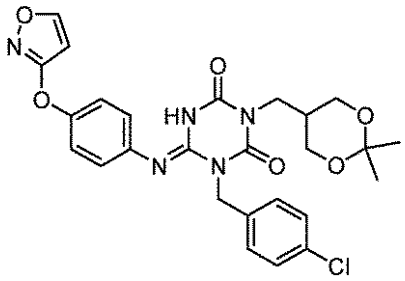
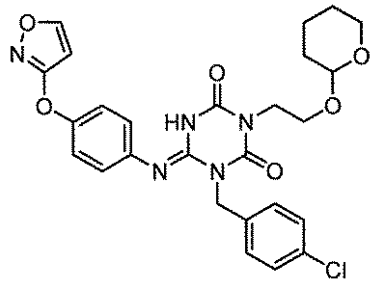
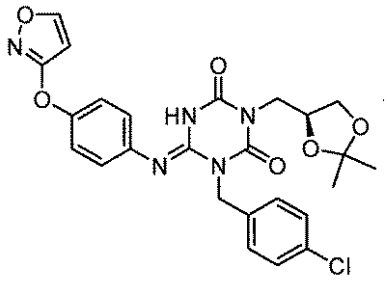
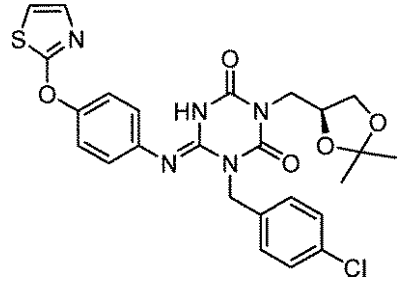
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2276	2.65	413	3
	I-2277	1.38	500	3
	I-2278	1.75	495	3
	I-2279	1.81	494	3
	I-2280	1.86	469	2

【０３５２】

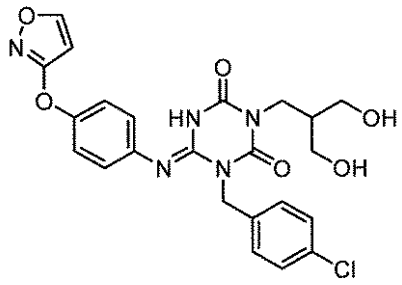
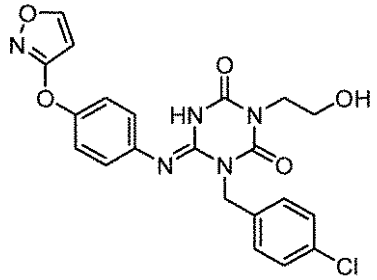
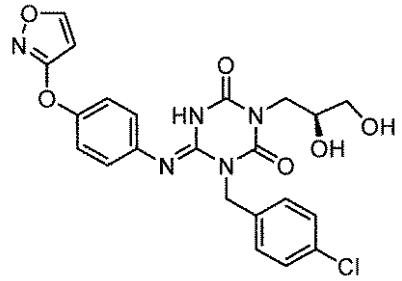
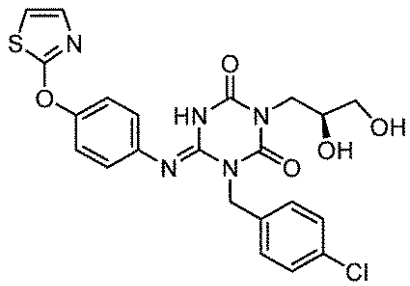
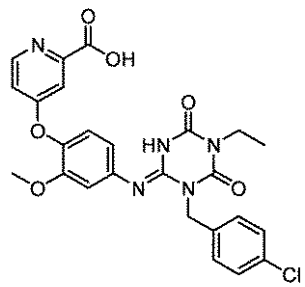
【表４６０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2281	2.35	476	3
	I-2282	2.09	495	3
	I-2283	1.99	494	3
	I-2284	1.96	494	3
	I-2285	1.90	495	3

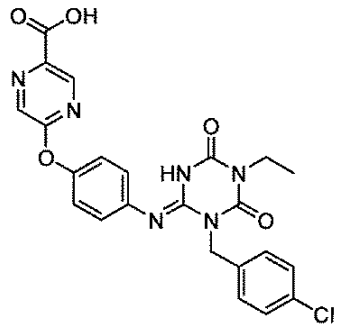
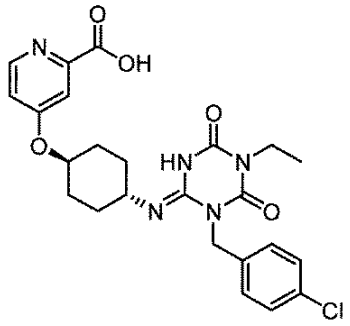
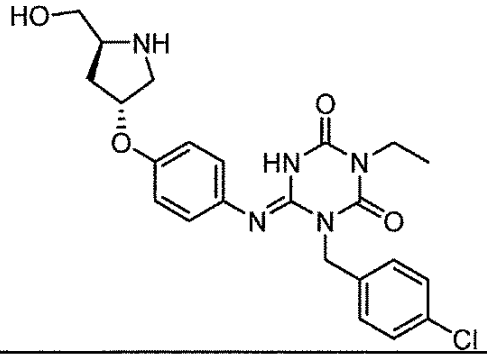
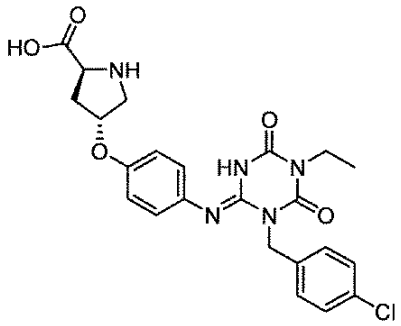
【表４６１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2286	2.24	456	2
	I-2287	2.16	540	2
	I-2288	2.24	540	2
	I-2289	2.19	526	2
	I-2290	2.27	542	2

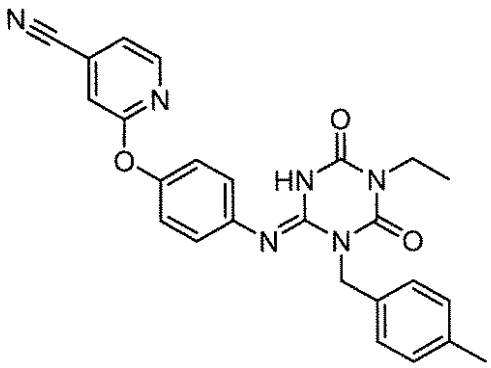
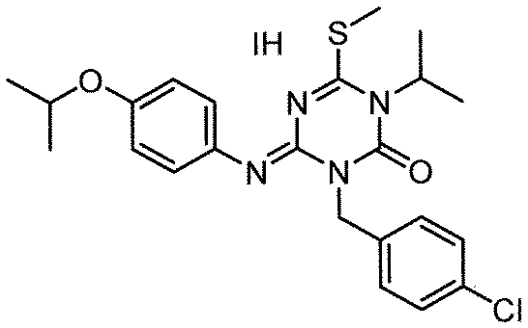
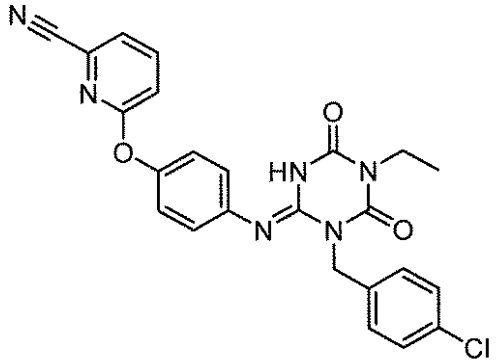
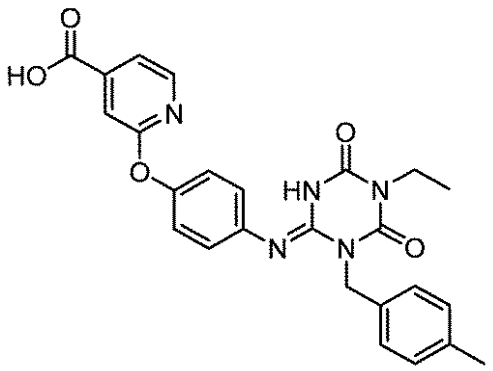
【表４６２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2291	1.71	500	2
	I-2292	1.80	456	2
	I-2293	1.68	486	2
	I-2294	1.77	502	2
	I-2295	1.68	524	2

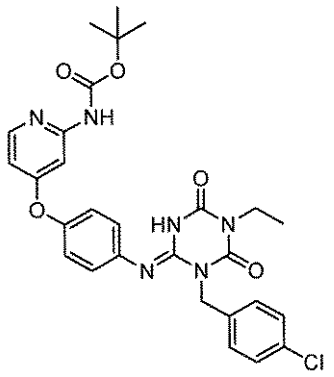
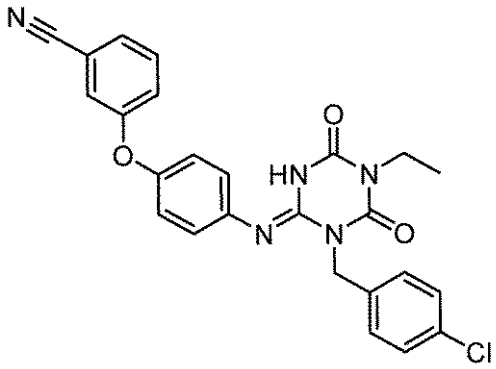
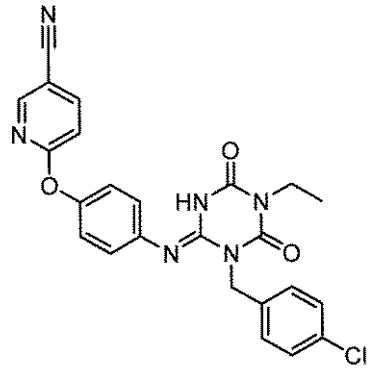
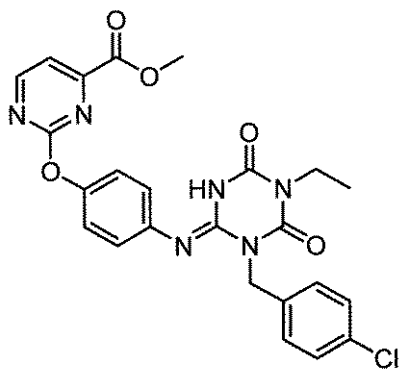
【表４６３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2296	1.97	495	2
	I-2297	1.42	500	2
	I-2298	1.34	472	3
	I-2299	1.42	486	2

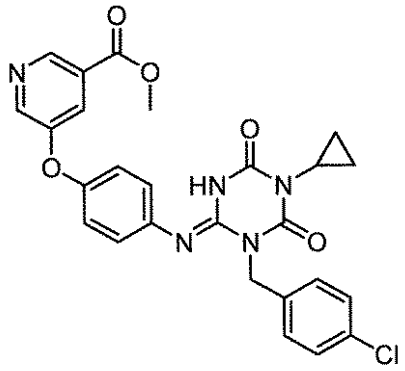
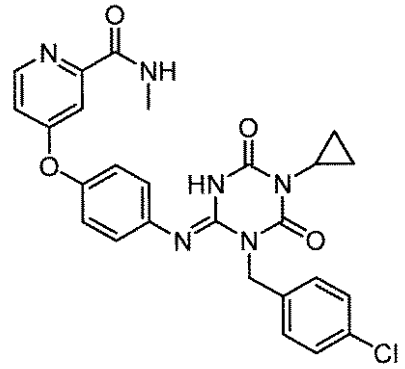
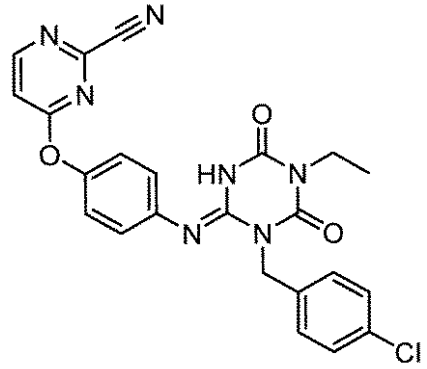
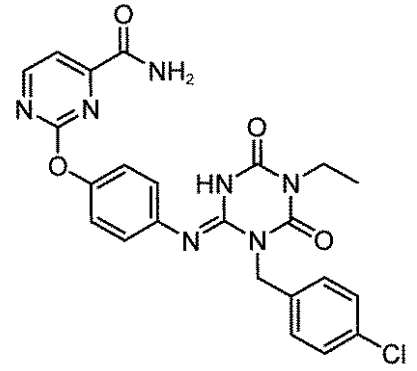
【表４６４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2300	2.28	455	3
	I-2301	2.54	459	3
	I-2302	2.35	475	3
	I-2303	2.02	474	3

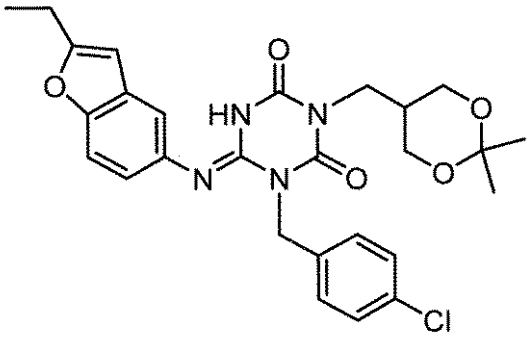
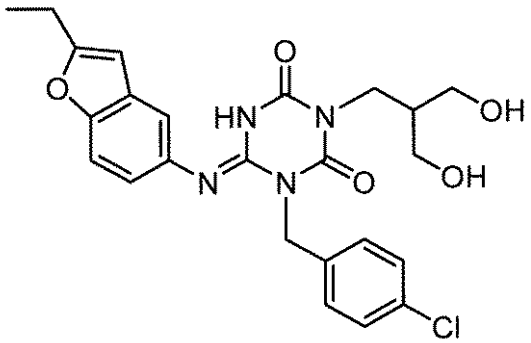
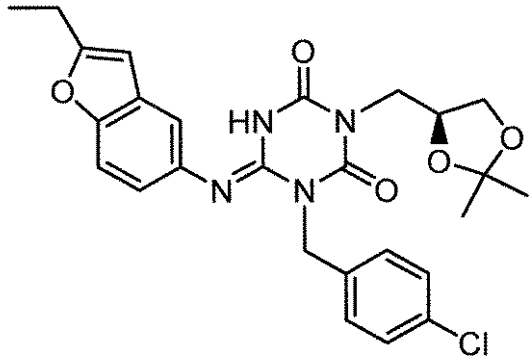
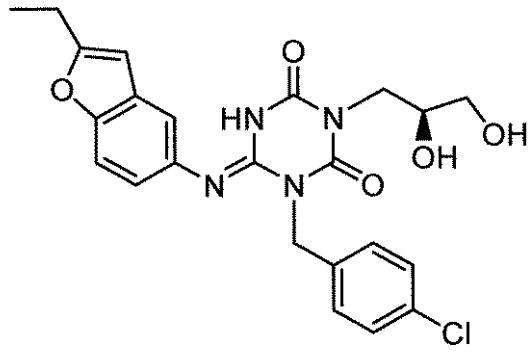
【表４６５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2304	2.17	565	2
	I-2305	2.49	474	3
	I-2306	2.34	475	3
	I-2307	2.2	509	3

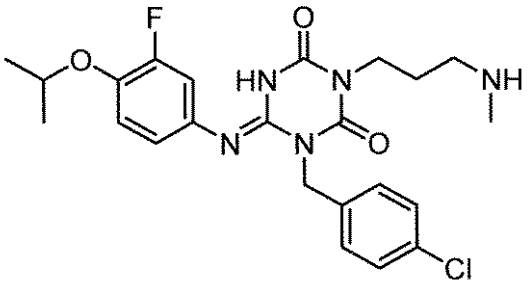
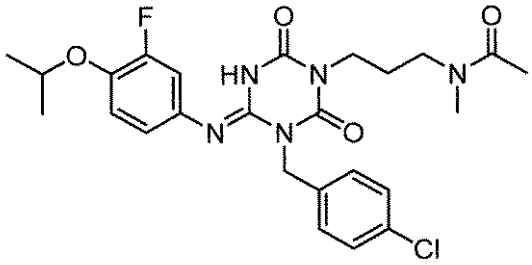
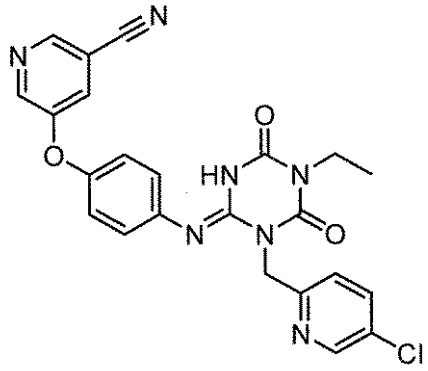
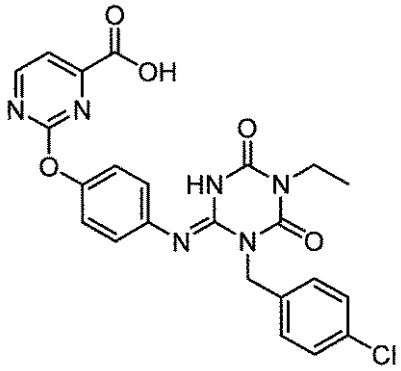
【表４６６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2308	2.09	520	2
	I-2309	1.99	519	2
	I-2310	2.28	476	3
	I-2311	1.94	494	3

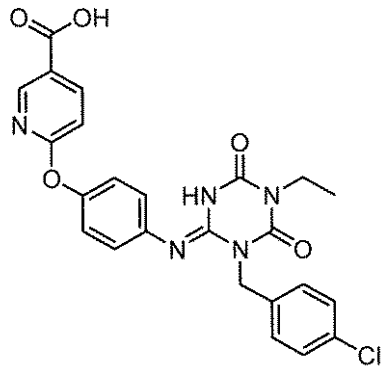
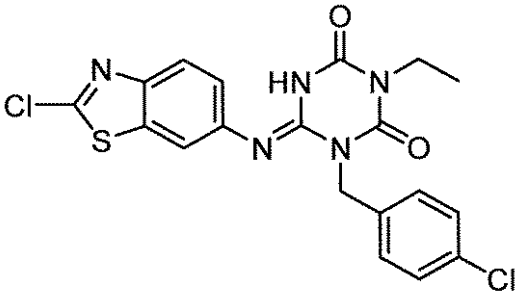
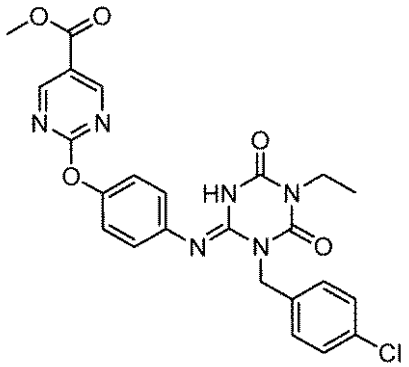
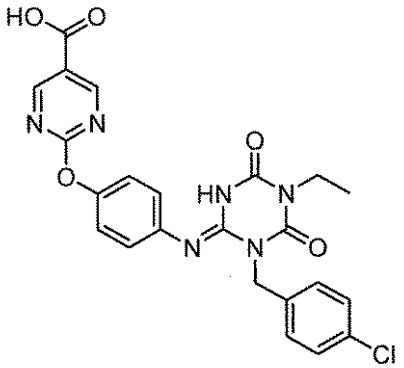
【表４６７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2312	2.38	525	2
	I-2313	1.95	485	2
	I-2314	2.42	511	2
	I-2315	2.01	471	3

【表４６８】

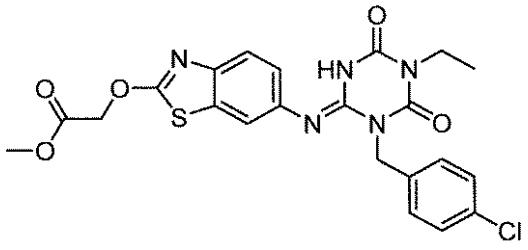
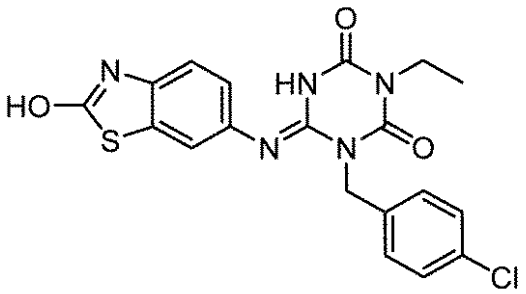
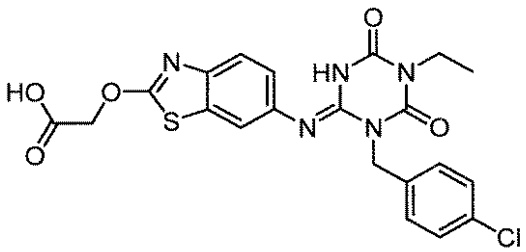
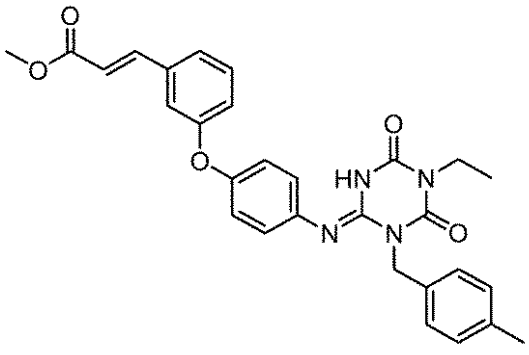
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2316	1.59	476	3
	I-2317	2.21	518	3
	I-2318	2.04	476	3
	I-2319	2.01	495	3

【表４６９】

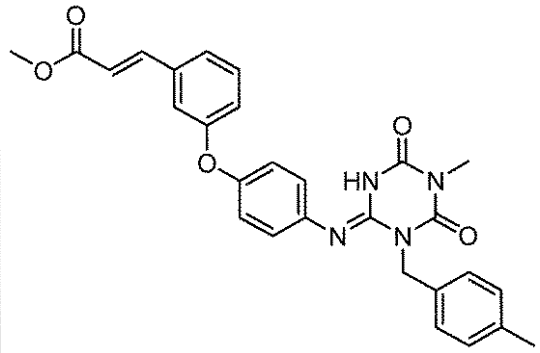
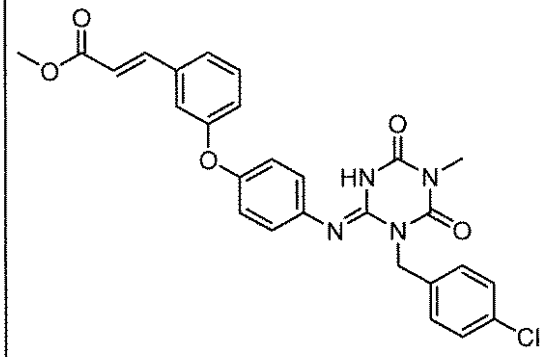
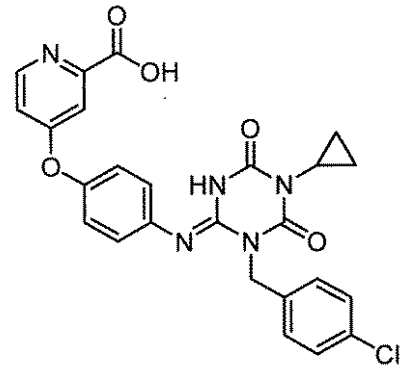
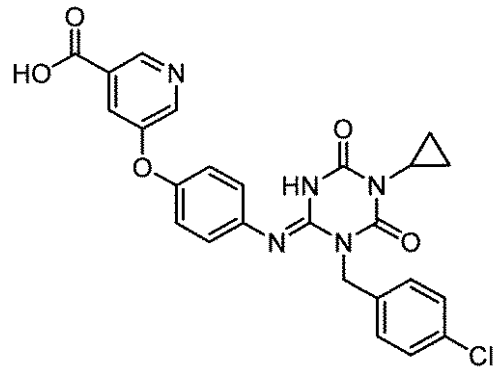
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2320	2.16	494	3
	I-2321	2.40	448	2
	I-2322	2.25	509	3
	I-2323	2.03	495	3

【０３５３】

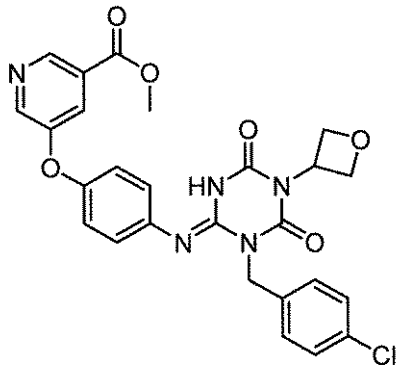
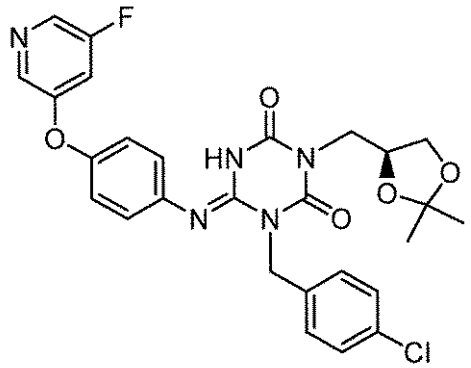
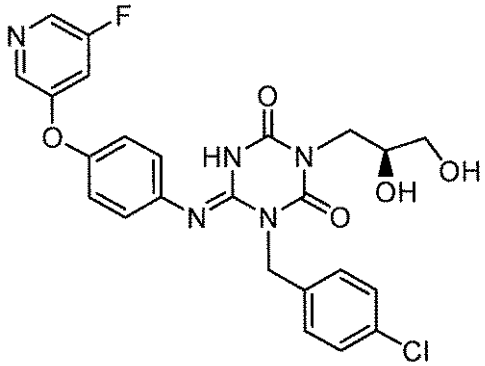
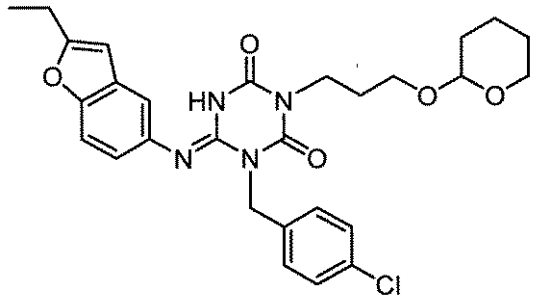
【表４７０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2324	2.25	502	2
	I-2325	1.90	430	2
	I-2326	1.96	488	2
	I-2327	2.52	513	3

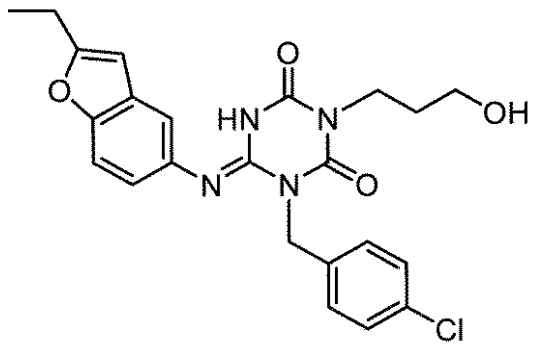
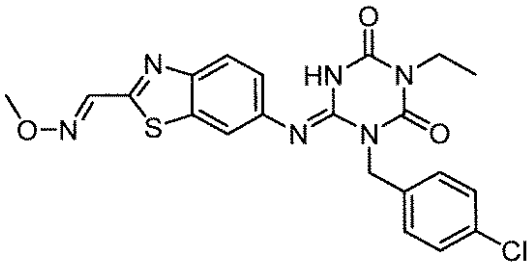
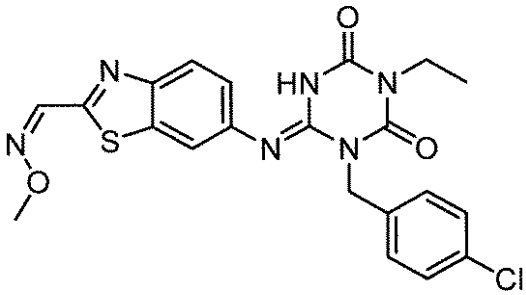
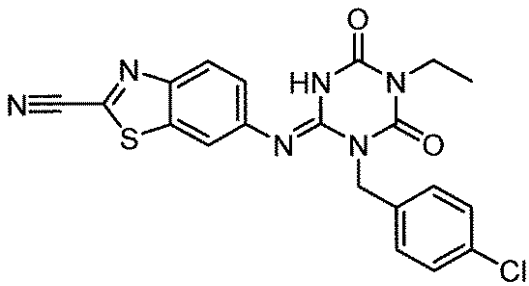
【表４７１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2328	2.40	499	3
	I-2329	2.49	519	3
	I-2330	1.52	506	2
	I-2331	1.82	506	2

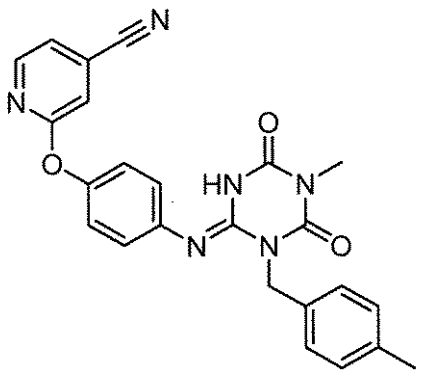
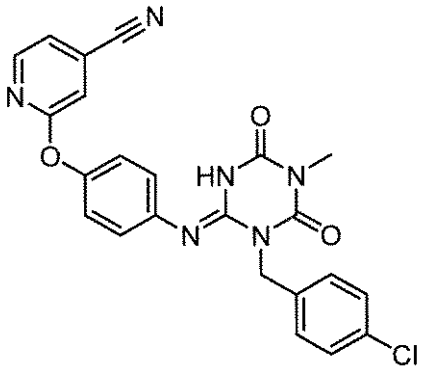
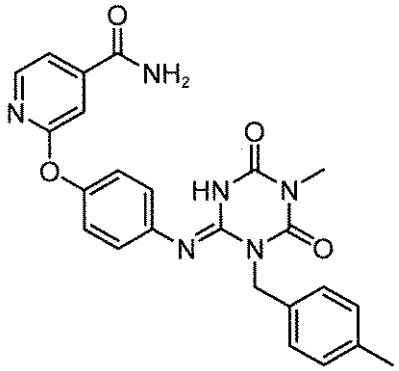
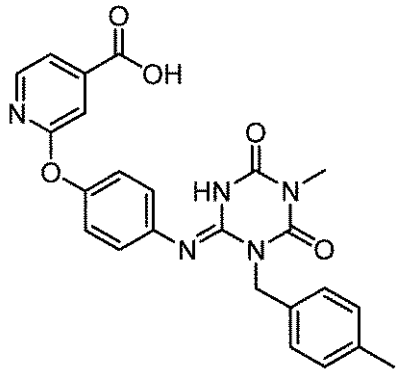
【表４７２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2332	2.04	536	2
	I-2333	2.26	554	2
	I-2334	1.84	514	3
	I-2335	2.56	539	2

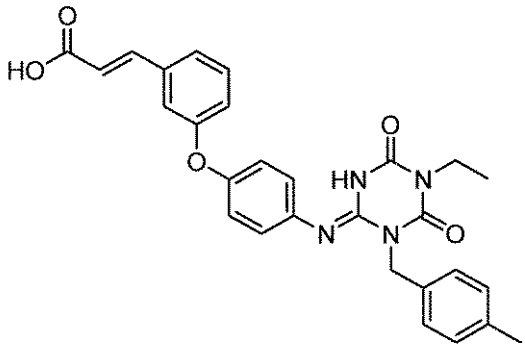
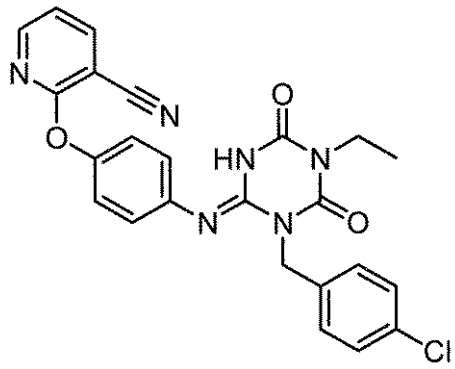
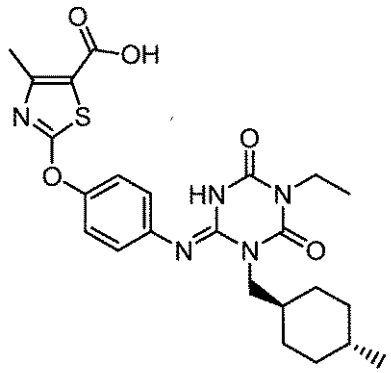
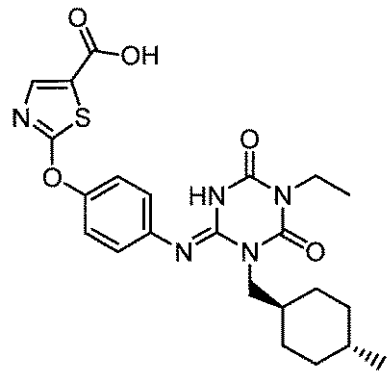
【表４７３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2336	2.09	455	2
	I-2337	2.40	471	2
	I-2338	2.35	471	2
	I-2339	2.35	439	2

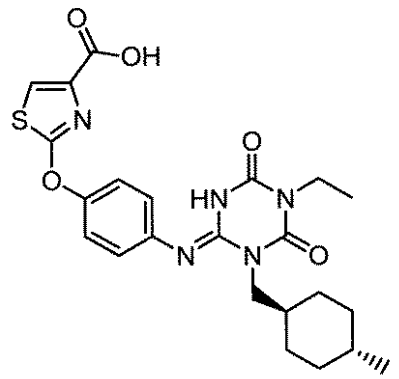
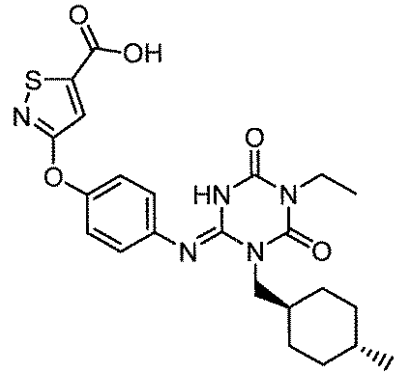
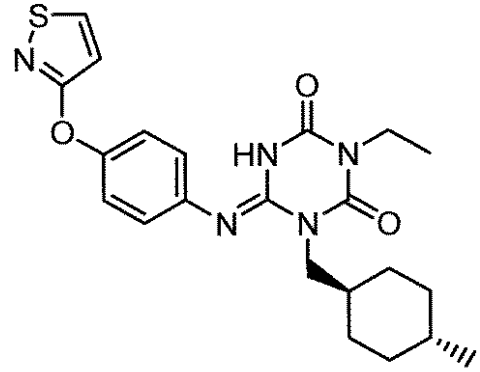
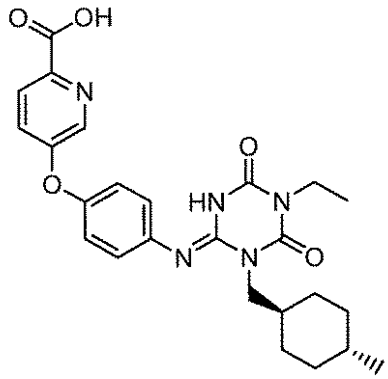
【表４７４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2340	2.13	441	3
	I-2341	2.22	461	3
	I-2342	1.70	459	3
	I-2343	1.86	460	3

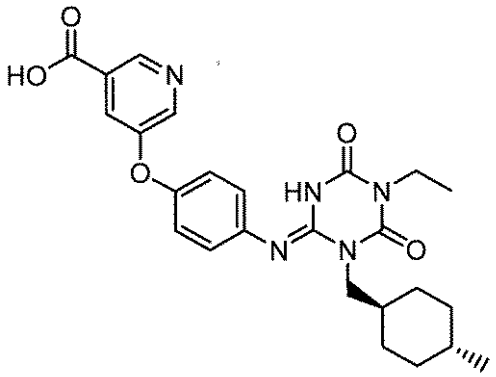
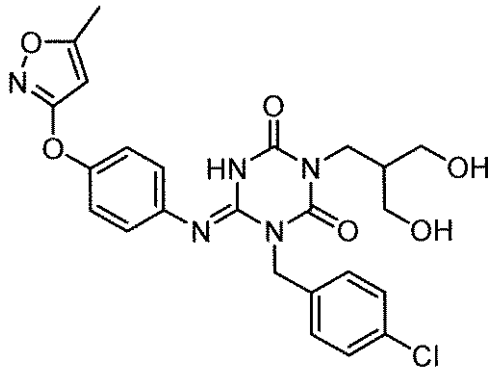
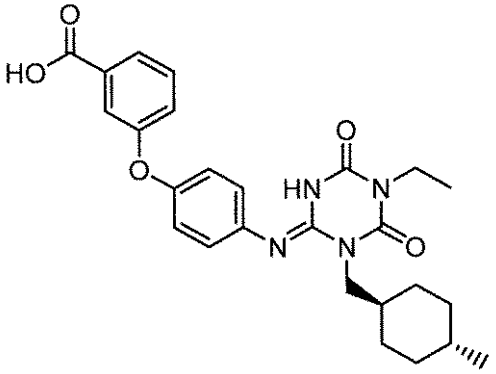
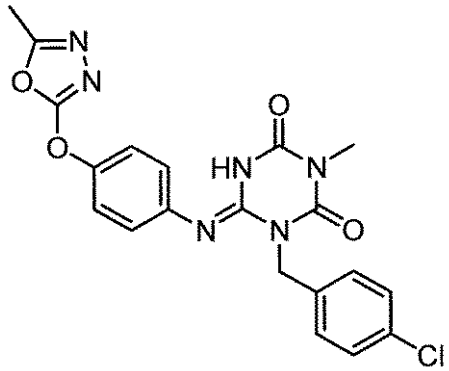
【表４７５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2344	2.20	499	3
	I-2345	2.30	475	3
	I-2346	2.25	500	2
	I-2347	2.17	486	2

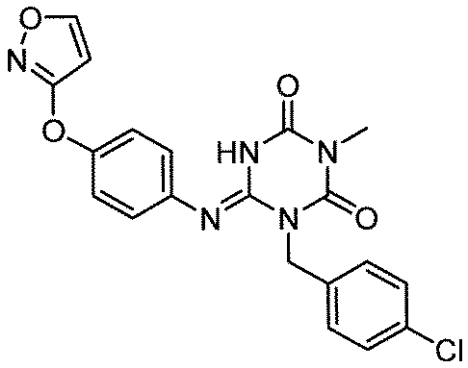
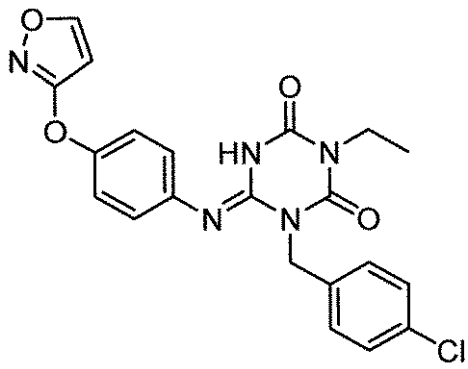
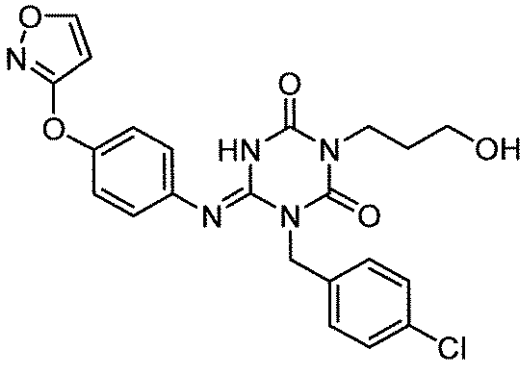
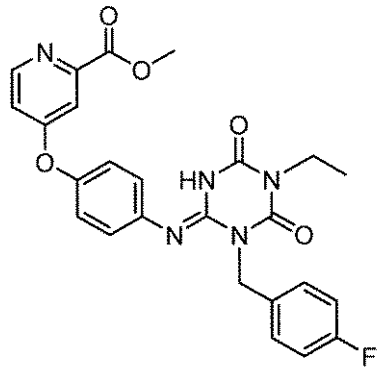
【表４７６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2348	2.17	486	2
	I-2349	2.40	486	3
	I-2350	2.48	442	3
	I-2351	2.15	480	3

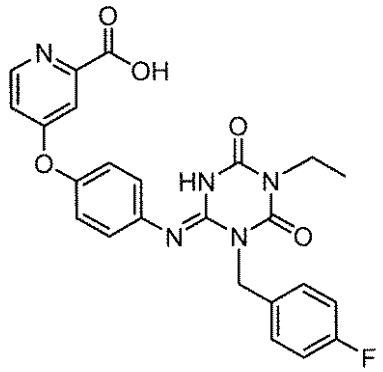
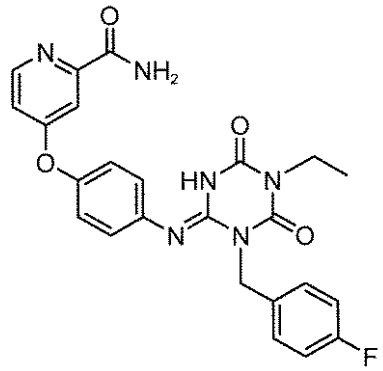
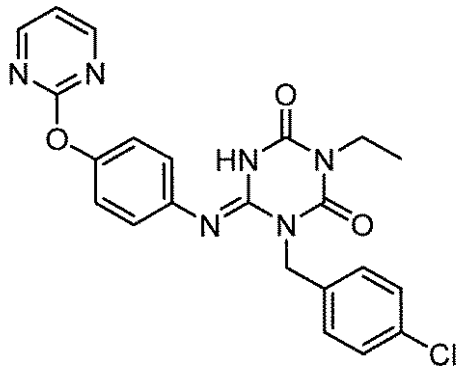
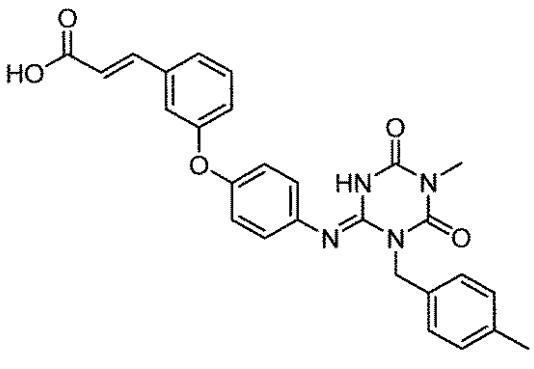
【表４７７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2352	2.05	480	2
	I-2353	1.80	514	2
	I-2354	2.28	479	2
	I-2355	1.87	441	2

【表４７８】

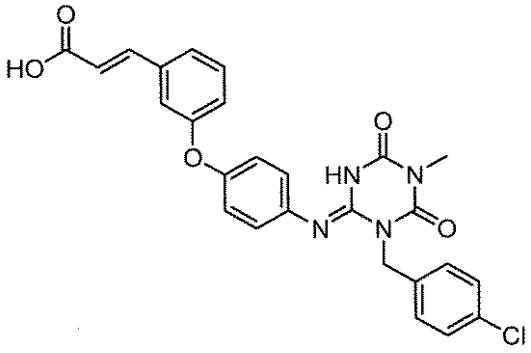
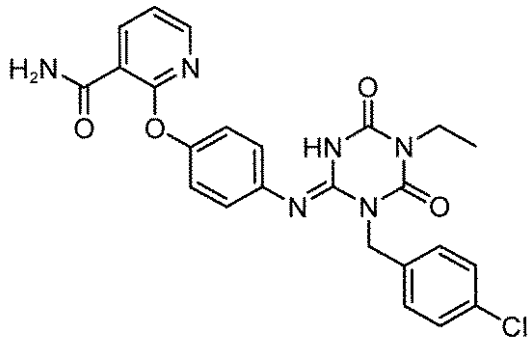
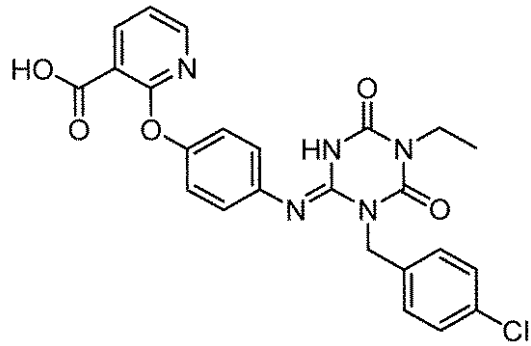
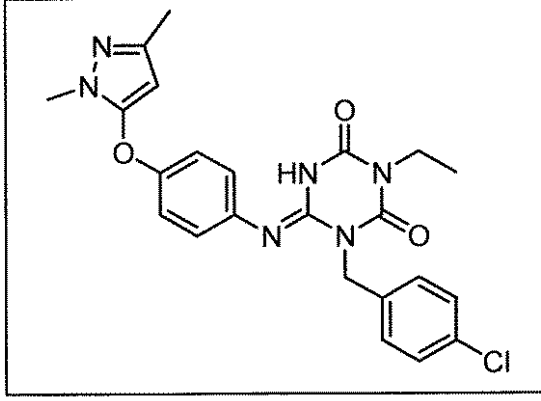
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2356	2.00	426	2
	I-2357	2.22	440	3
	I-2358	1.91	470	3
	I-2359	2.02	492	3

【表４７９】

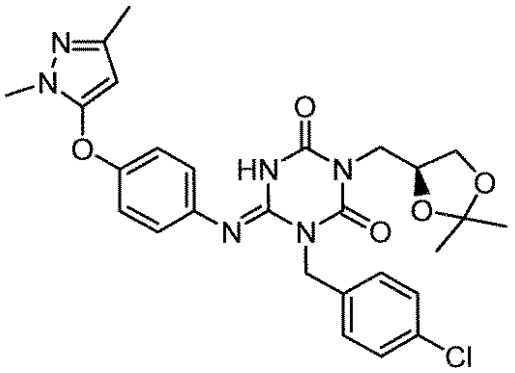
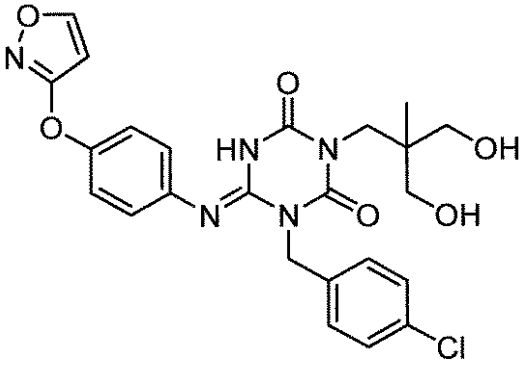
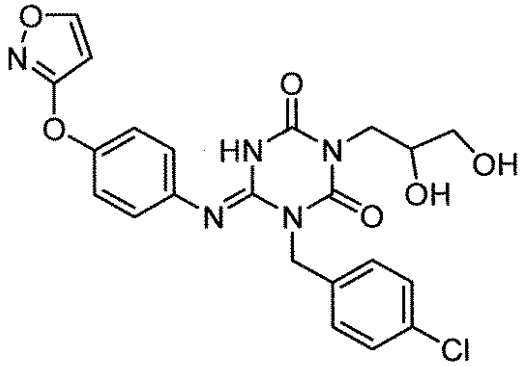
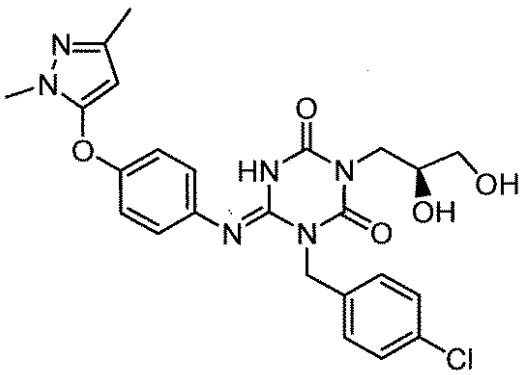
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2360	1.54	478	3
	I-2361	1.91	477	3
	I-2362	2.08	451	3
	I-2363	2.08	485	3

【０３５４】

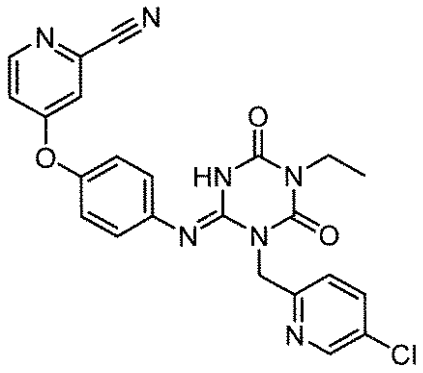
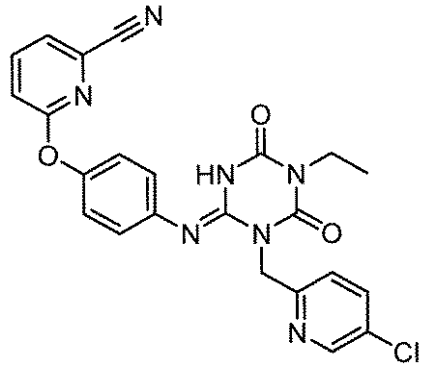
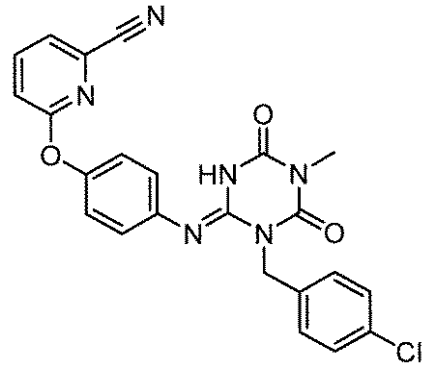
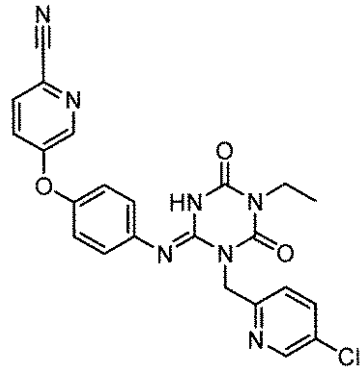
【表４８０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2364	2.15	505	3
	I-2365	1.93	493	3
	I-2366	1.98	494	3
	I-2367	2.18	467	3

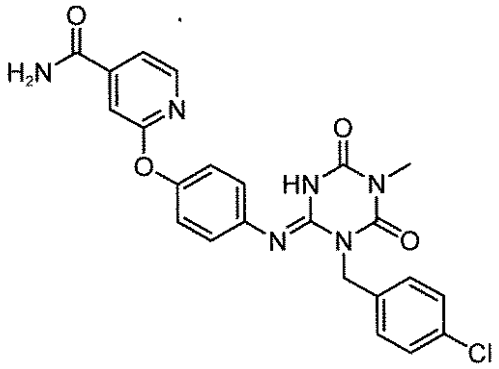
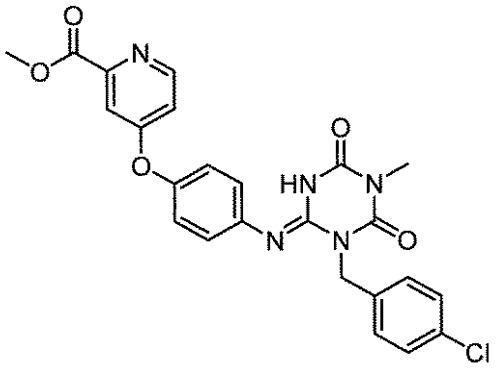
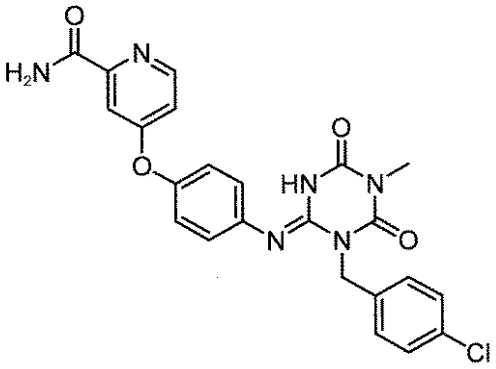
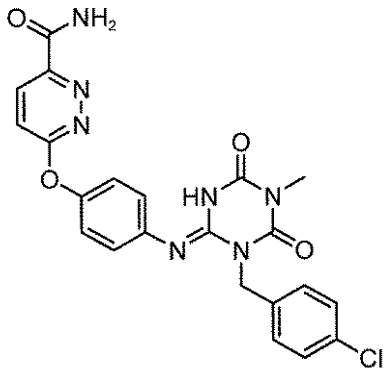
【表４８１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2368	2.24	553	3
	I-2369	1.92	514	3
	I-2370	1.75	486	3
	I-2371	1.72	513	3

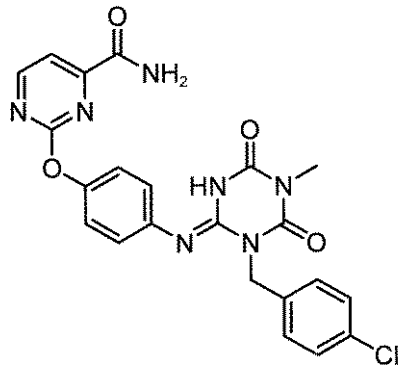
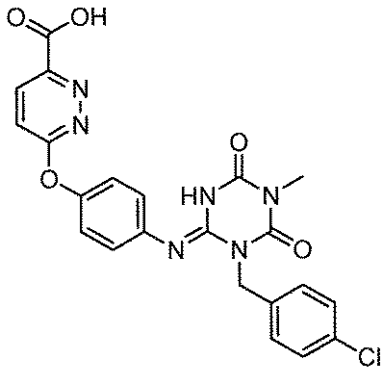
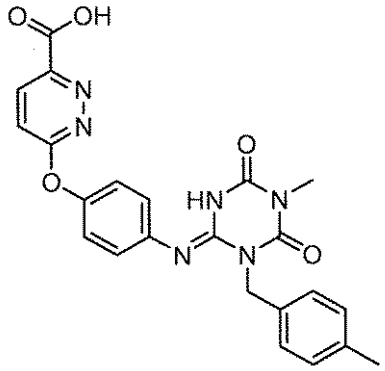
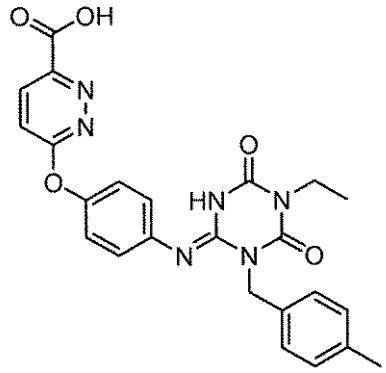
【表４８２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2372	2.07	476	3
	I-2373	2.12	476	3
	I-2374	2.21	461	3
	I-2375	2.09	476	3

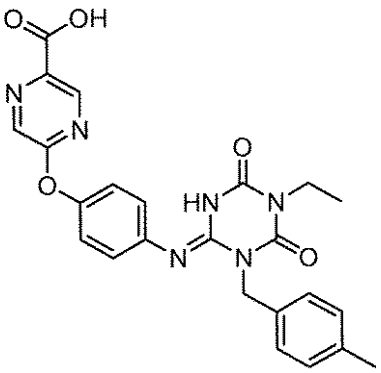
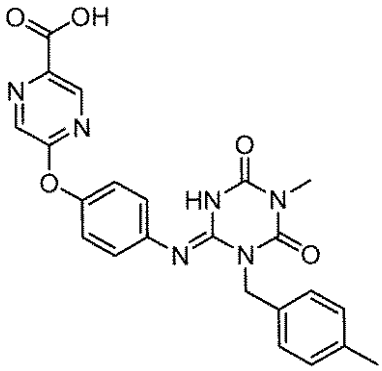
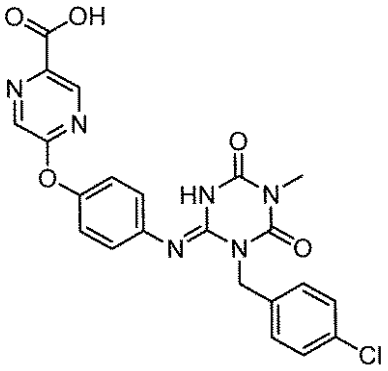
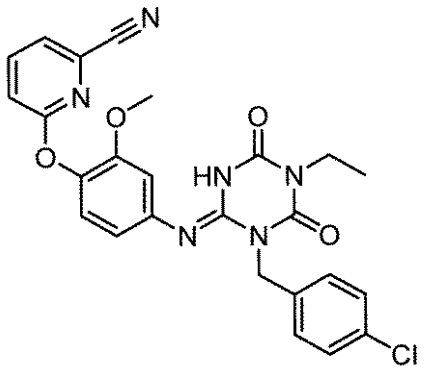
【表４８３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2376	1.80	479	3
	I-2377	2.03	494	3
	I-2378	1.92	479	3
	I-2379	1.84	480	3

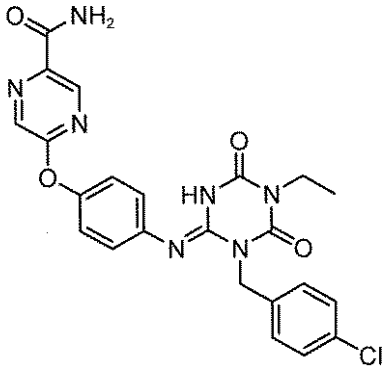
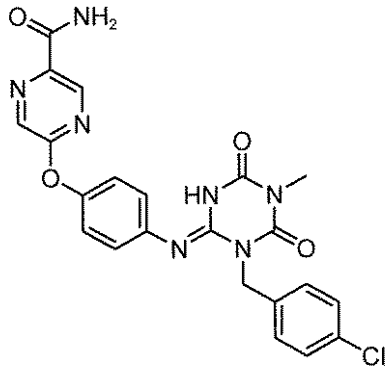
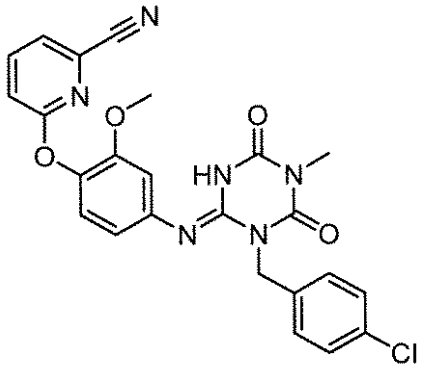
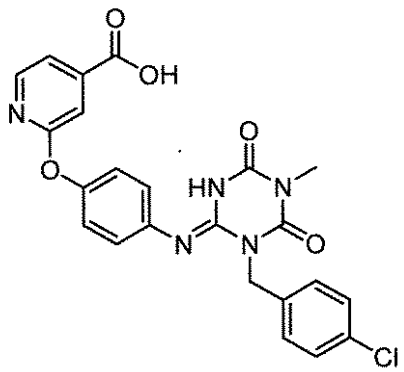
【表４８４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2380	1.8	480	3
	I-2381	1.88	481	3
	I-2382	1.78	461	3
	I-2383	1.92	475	3

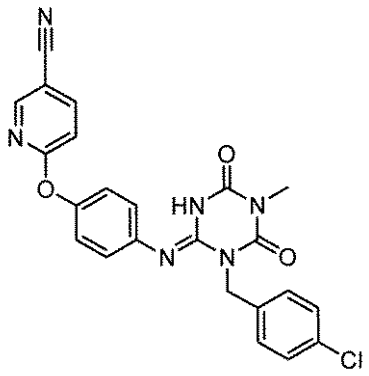
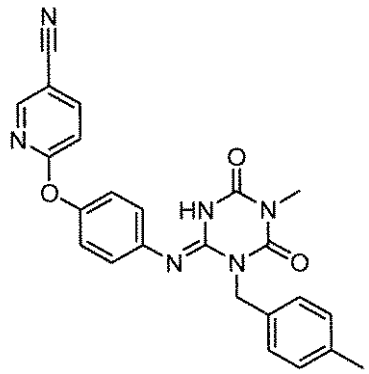
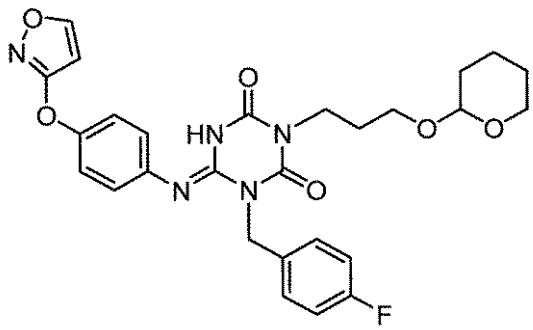
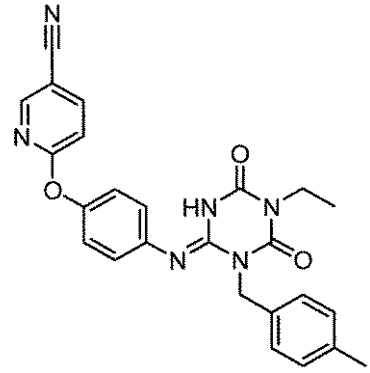
【表４８５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2384	1.82	475	2
	I-2385	1.69	461	2
	I-2386	1.79	481	2
	I-2387	2.26	505	2

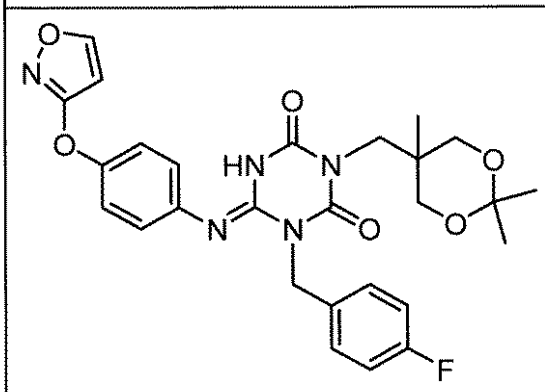
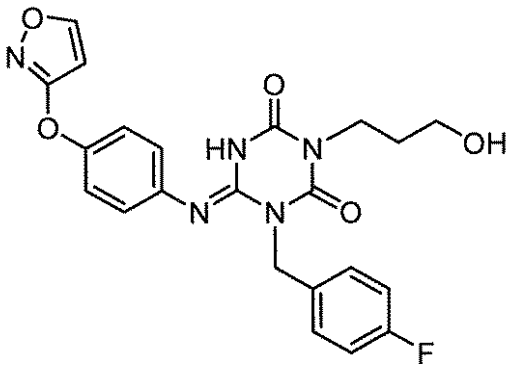
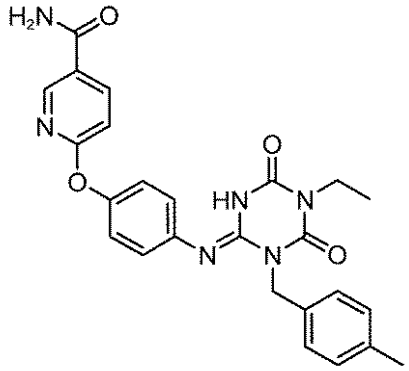
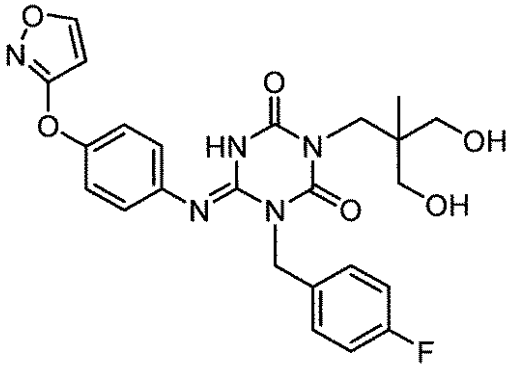
【表４８６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2388	1.95	494	2
	I-2389	1.82	480	2
	I-2390	2.15	491	2
	I-2391	1.96	480	3

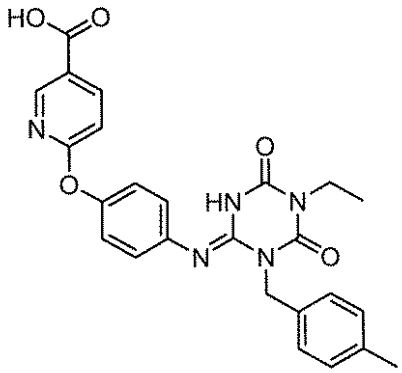
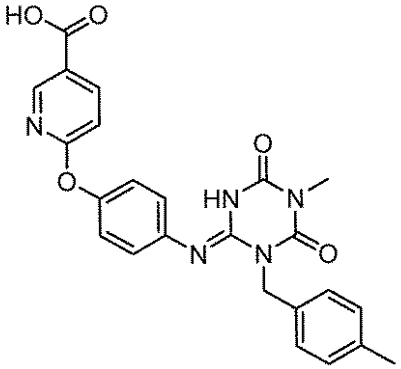
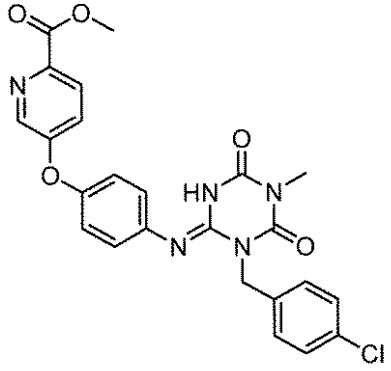
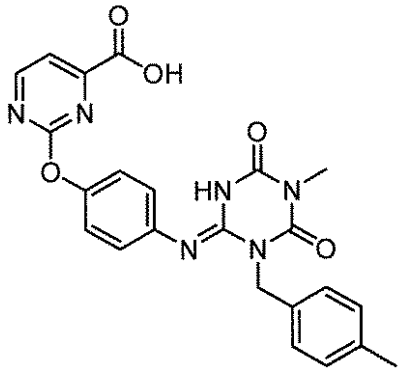
【表４８７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2392	2.19	461	3
	I-2393	2.10	441	3
	I-2394	2.17	538	2
	I-2395	2.24	455	3

【表４８８】

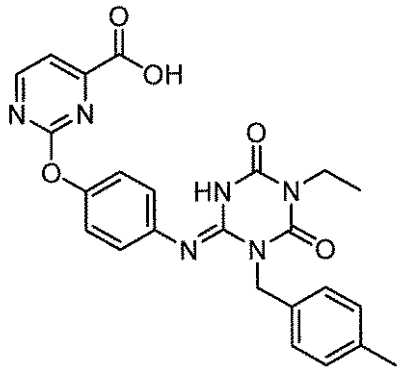
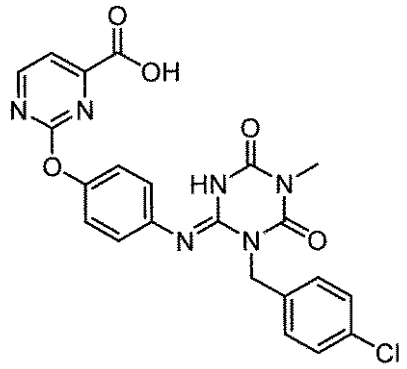
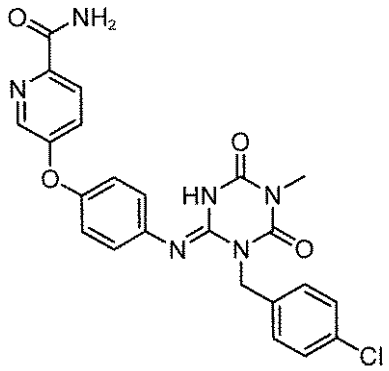
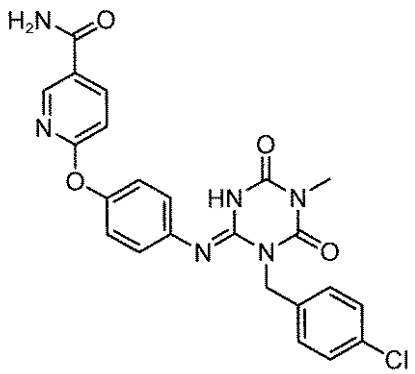
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2396	2.14	538	2
	I-2397	1.78	454	3
	I-2398	1.87	473	3
	I-2399	1.78	498	3

【表４８９】

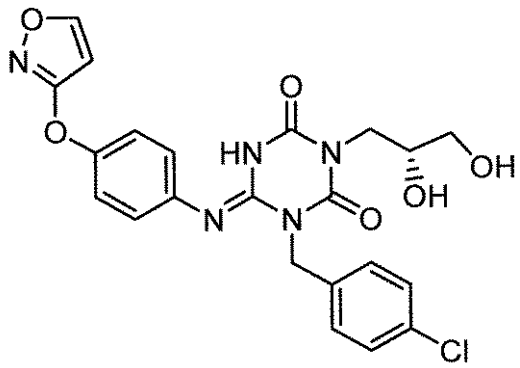
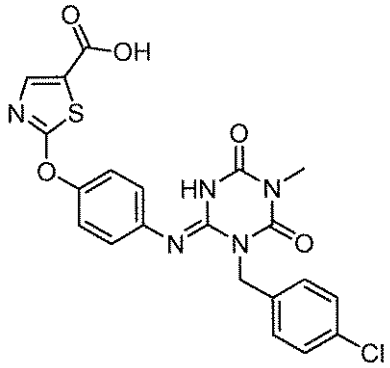
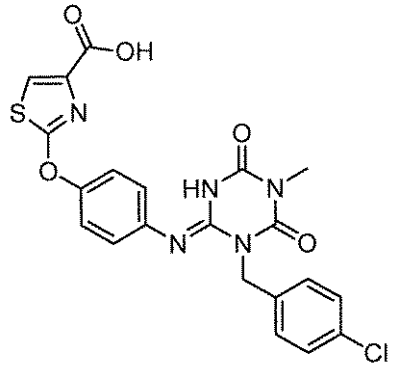
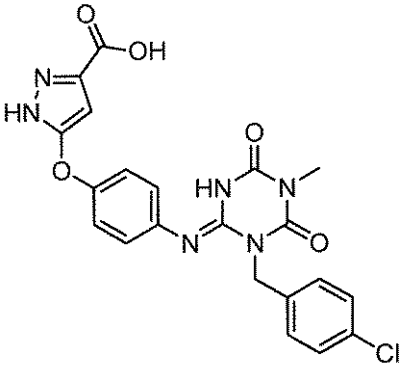
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2400	2.06	474	3
	I-2401	1.92	460	3
	I-2402	2.06	494	3
	I-2403	1.75	461	3

【０３５５】

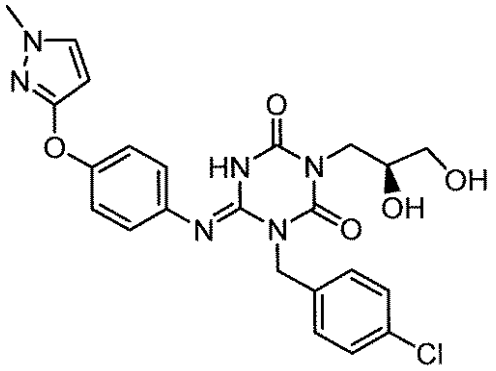
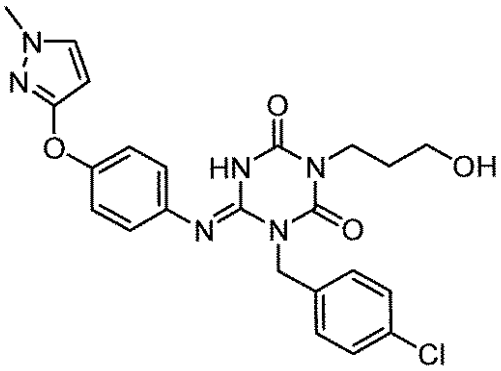
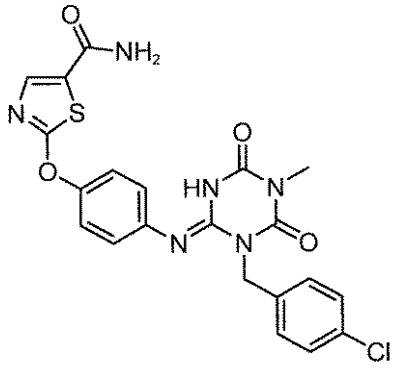
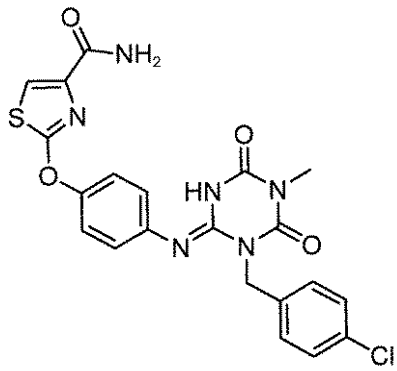
【表４９０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2404	1.89	475	3
	I-2405	1.84	481	3
	I-2406	1.88	479	3
	I-2407	1.83	479	3

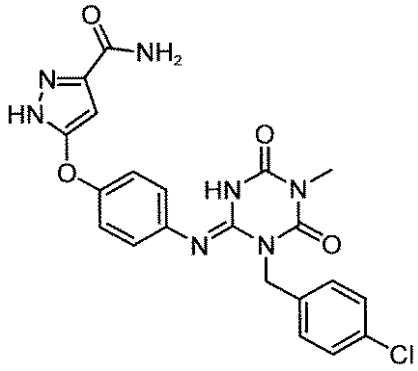
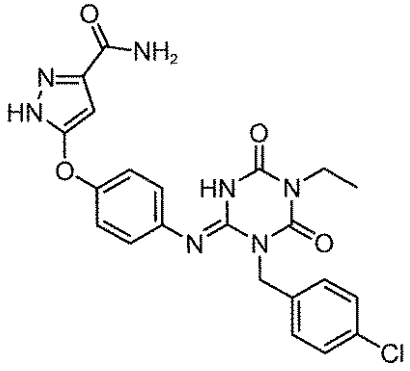
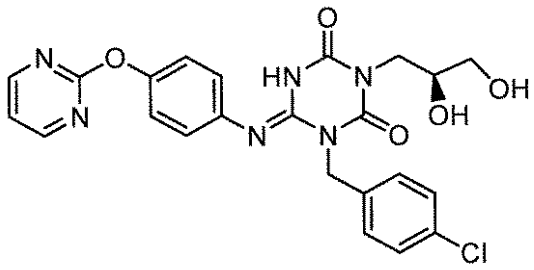
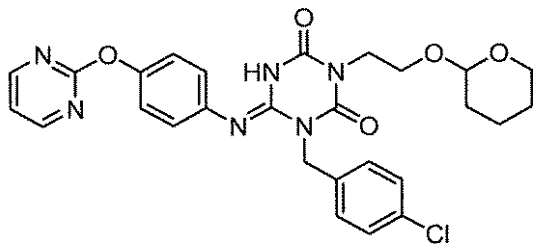
【表４９１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2408	1.71	486	2
	I-2409	1.92	486	2
	I-2410	1.93	486	2
	I-2411	1.73	469	2

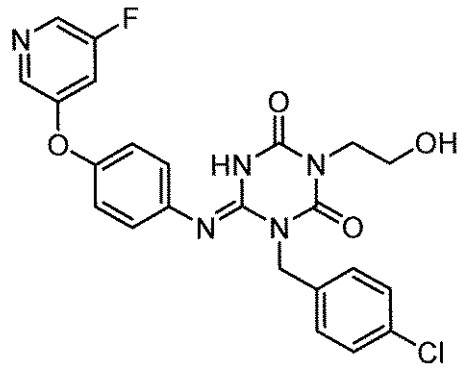
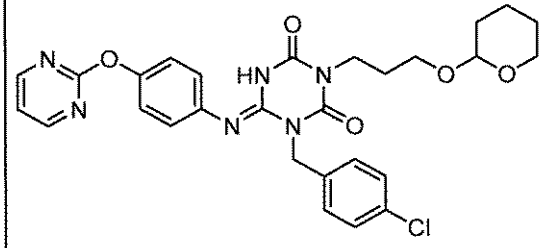
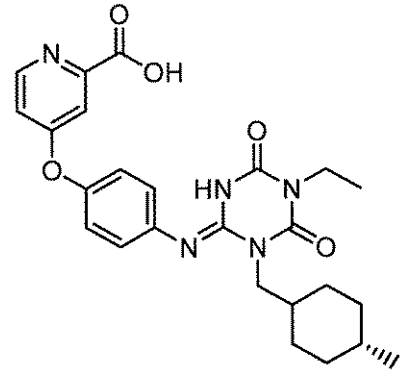
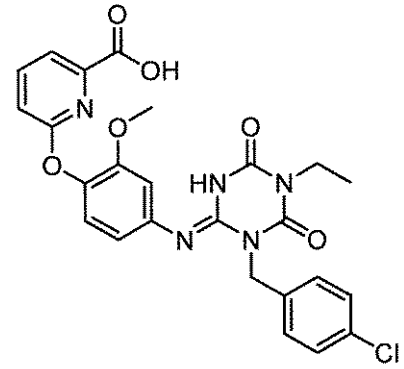
【表４９２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2412	1.61	499	2
	I-2413	1.76	483	2
	I-2414	1.80	485	2
	I-2415	1.82	485	2

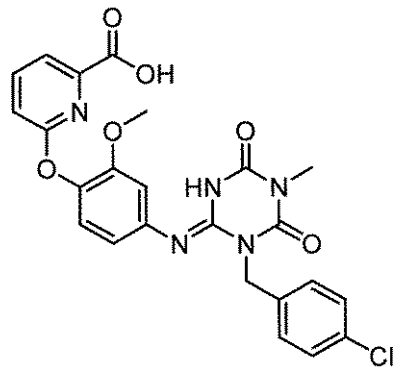
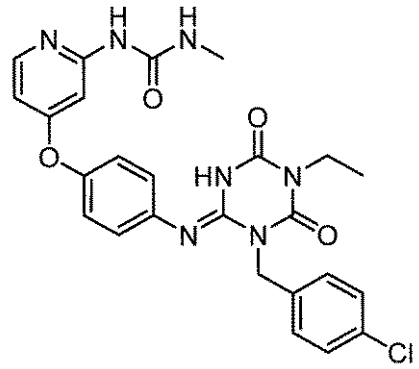
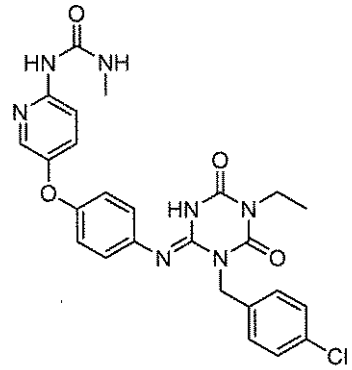
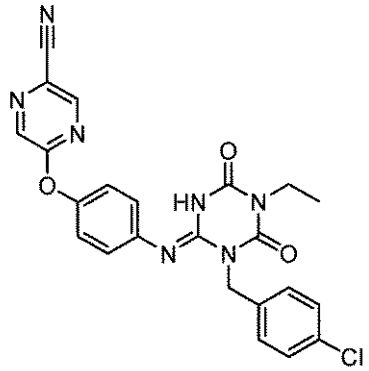
【表４９３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2416	1.64	468	2
	I-2417	1.77	482	2
	I-2418	1.62	497	3
	I-2419	2.22	467	3

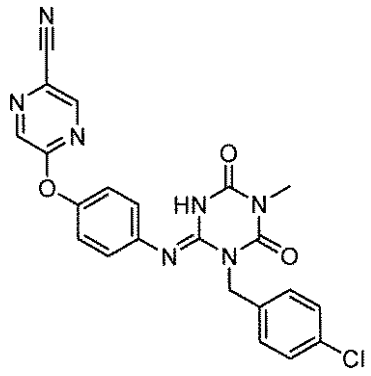
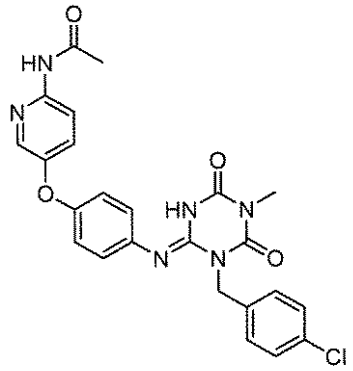
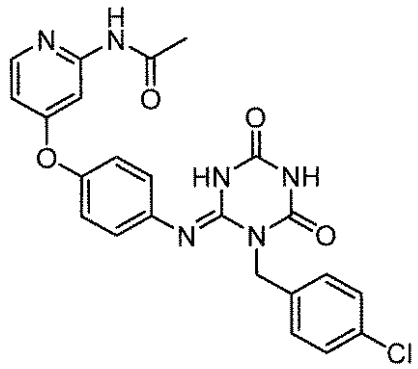
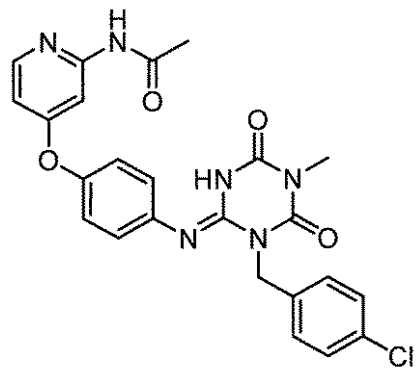
【表４９４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2420	1.90	484	3
	I-2421	2.32	481	3
	I-2422	1.83	480	3
	I-2423	2.09	524	2

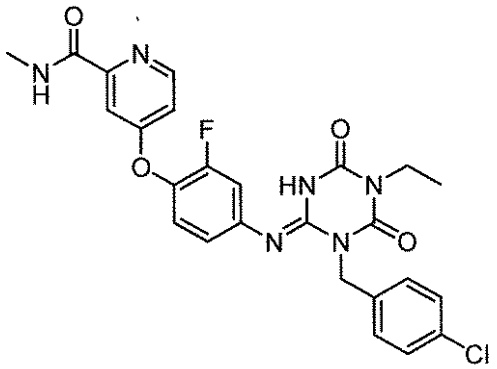
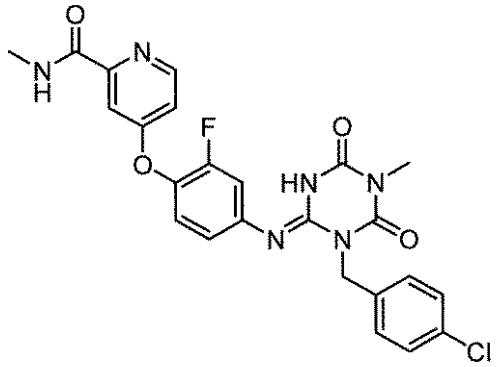
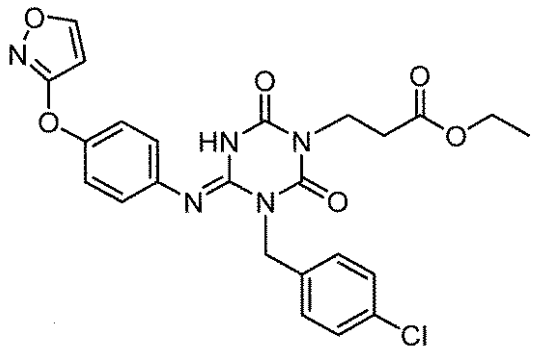
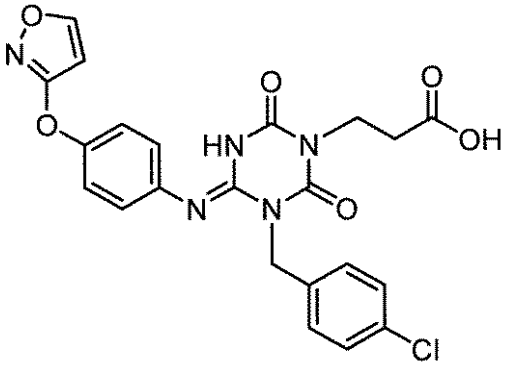
【表４９５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2424	1.97	510	2
	I-2425	1.70	522	2
	I-2426	1.96	522	2
	I-2427	2.22	476	2

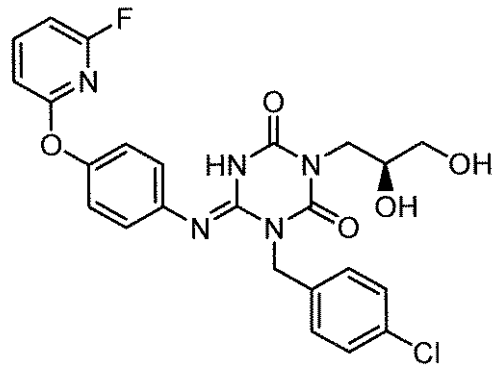
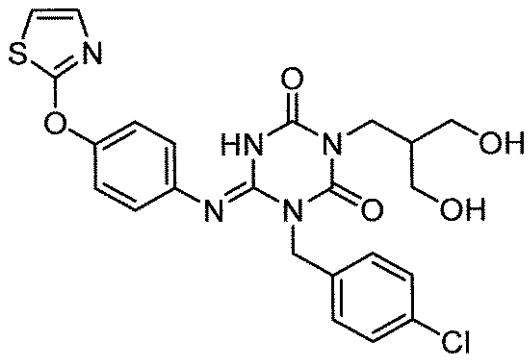
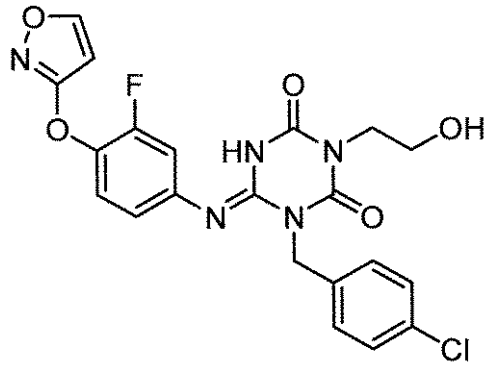
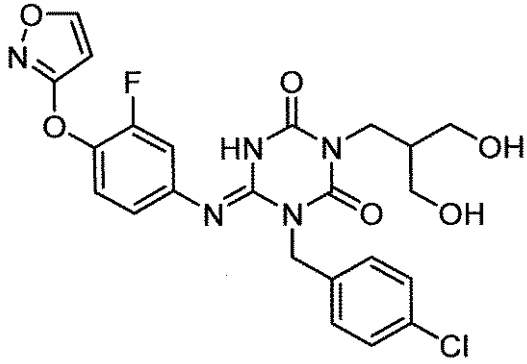
【表４９６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2428	2.09	462	2
	I-2429	1.82	493	2
	I-2430	1.49	479	2
	I-2431	1.60	493	2

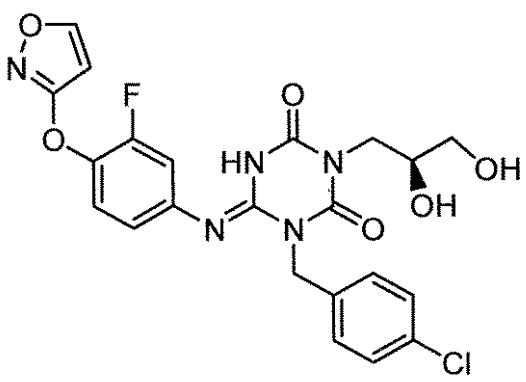
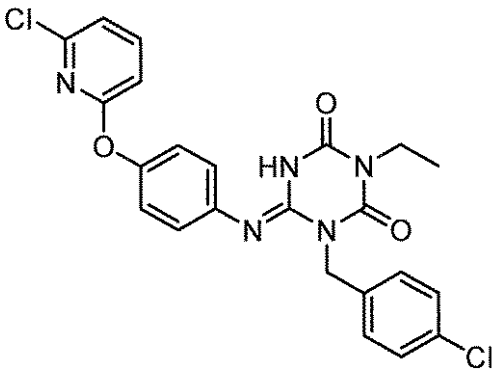
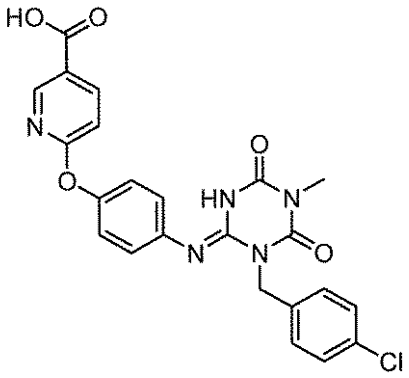
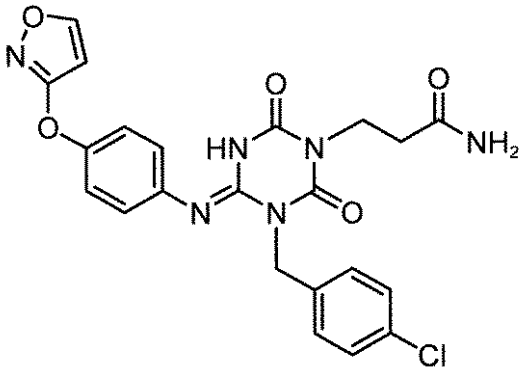
【表４９７】

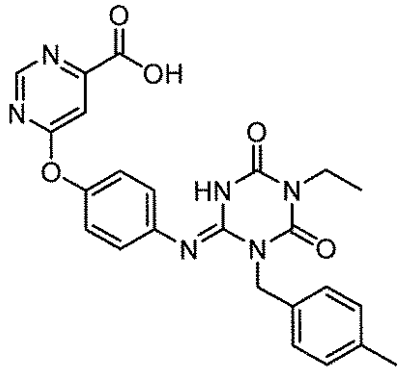
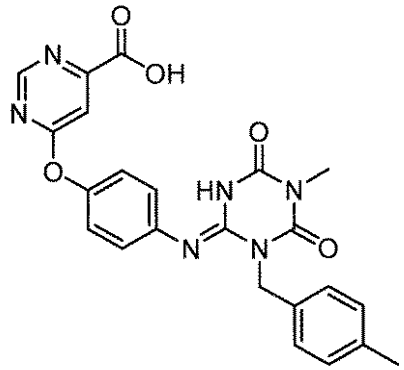
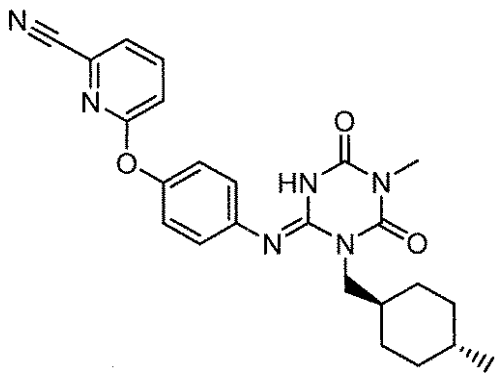
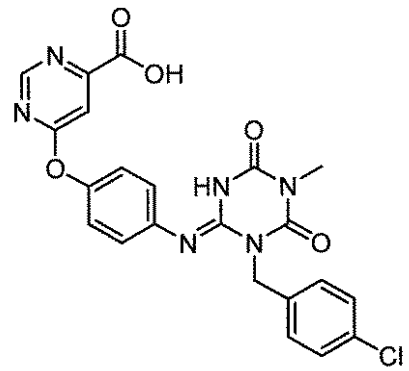
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2432	2.34	525	3
	I-2433	2.19	511	3
	I-2434	2.28	512	3
	I-2435	1.91	484	3

【表４９８】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2436		514	3
	I-2437	1.89	516	3
	I-2438	1.94	474	2
	I-2439	1.84	518	2

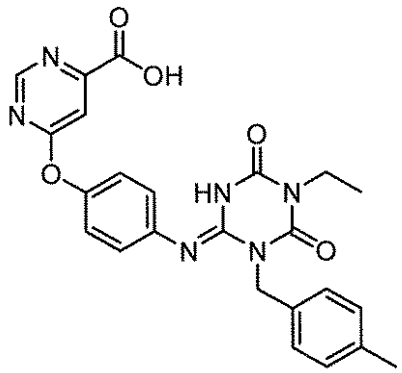
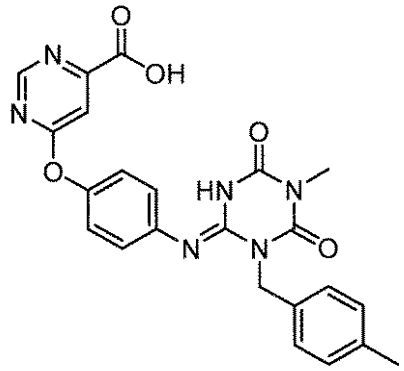
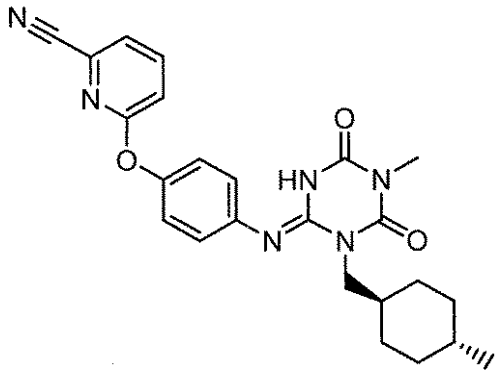
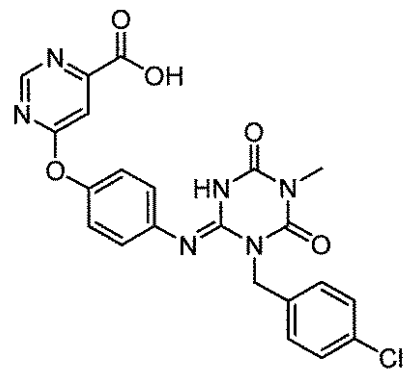
【表４９９】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2440	1.80	504	2
	I-2441	2.50	484	3
	I-2442	2.01	480	3
	I-2443	1.77	483	3

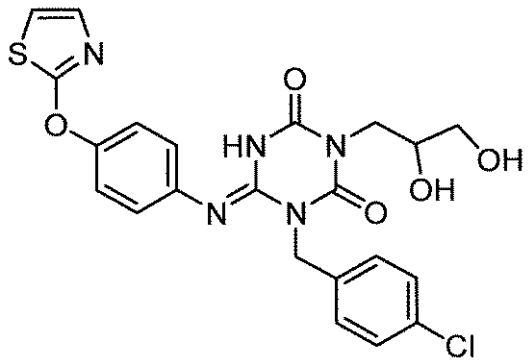
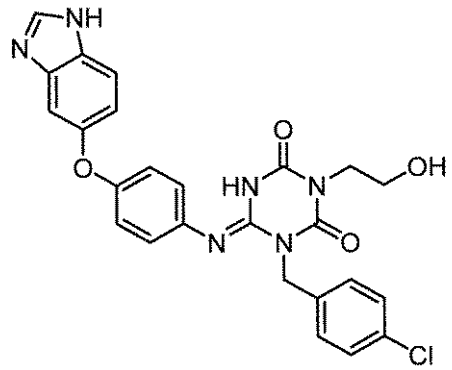
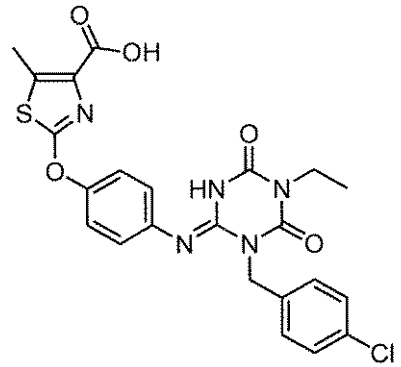
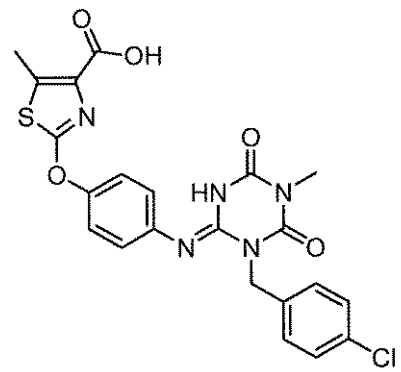
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2444	1.9	475	3
	I-2445	1.75	461	3
	I-2446	2.35	447	3
	I-2447	1.83	481	3

【０３５６】

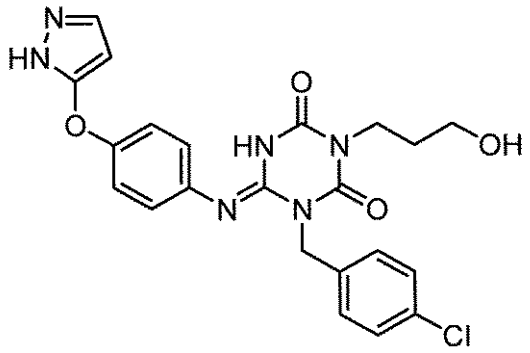
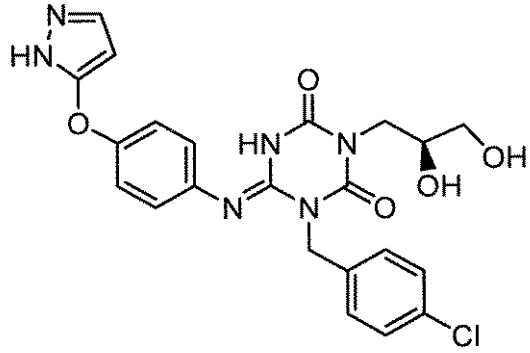
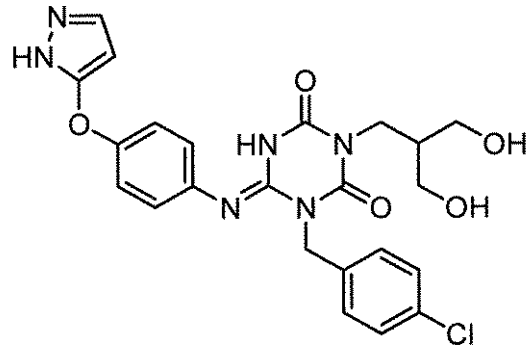
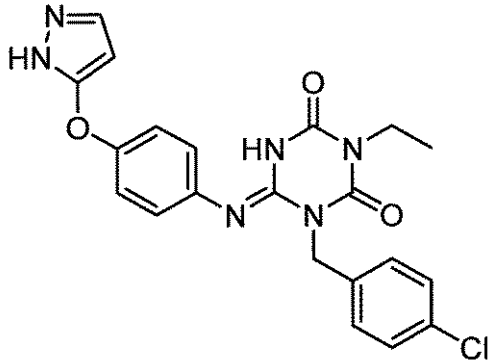
【表５００】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2444	1.9	475	3
	I-2445	1.75	461	3
	I-2446	2.35	447	3
	I-2447	1.83	481	3

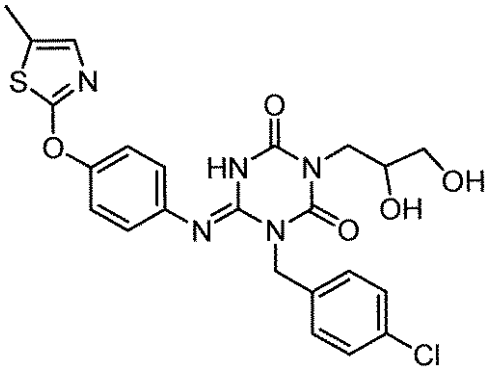
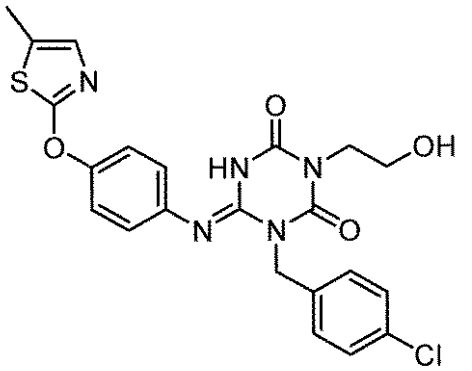
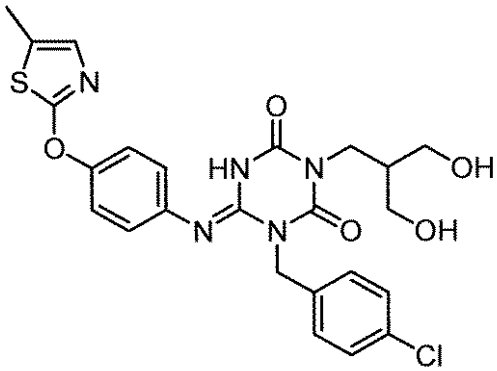
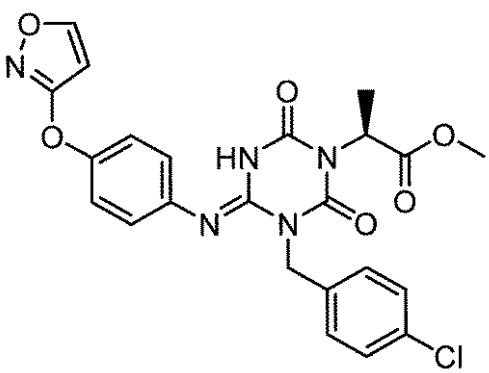
【表５０１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2448	1.78	502	2
	I-2449	1.39	505	2
	I-2450	2.16	514	2
	I-2451	2.12	500	3

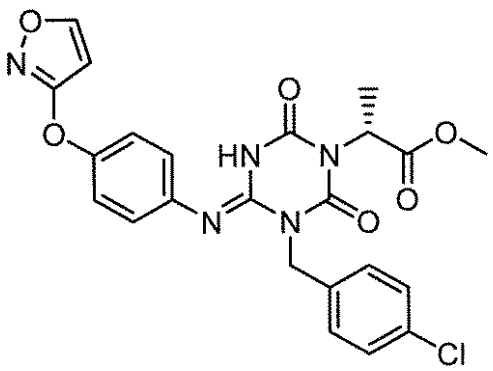
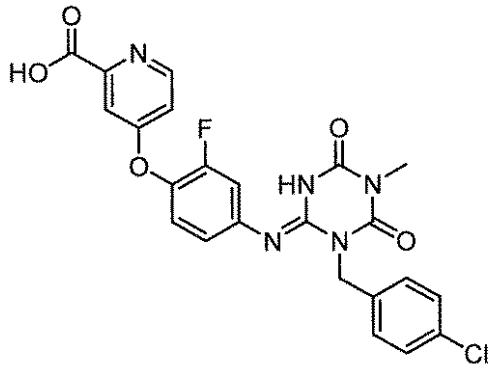
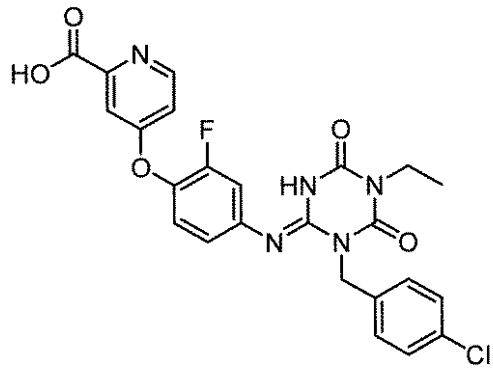
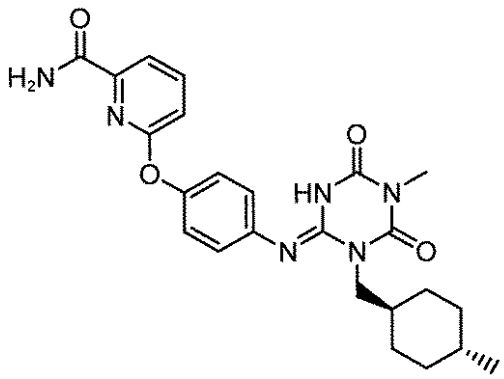
【表５０２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2452	1.74	469	3
	I-2453	1.59	485	3
	I-2454	1.57	499	2
	I-2455	1.94	439	2

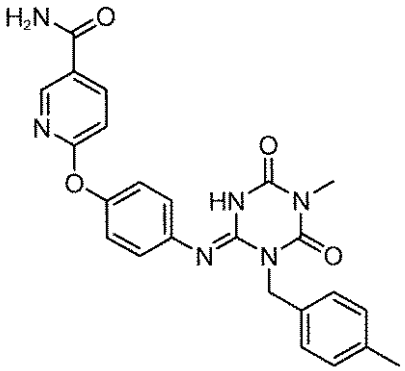
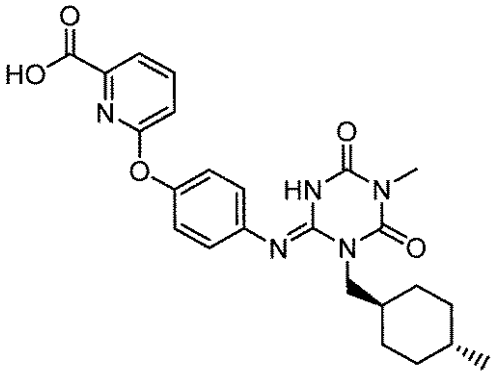
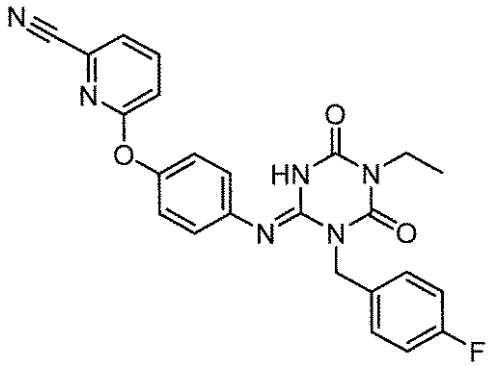
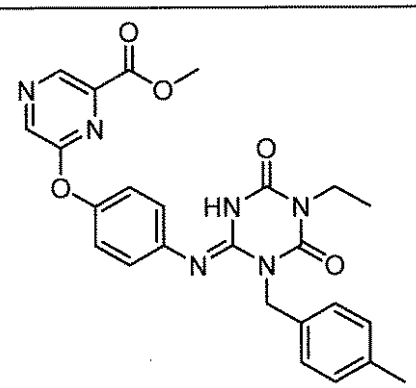
【表５０３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2456	1.91	516	2
	I-2457	2.13	486	3
	I-2458	2.03	530	3
	I-2459	2.11	498	2

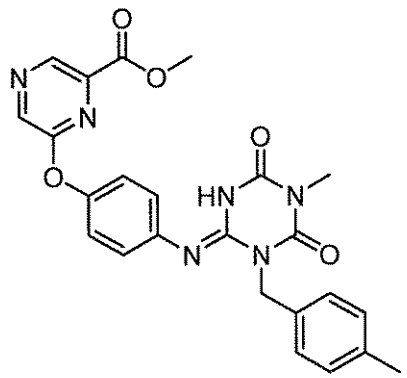
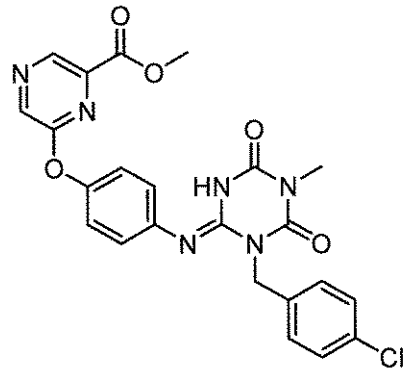
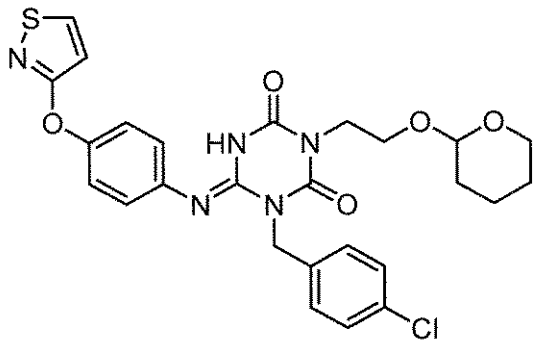
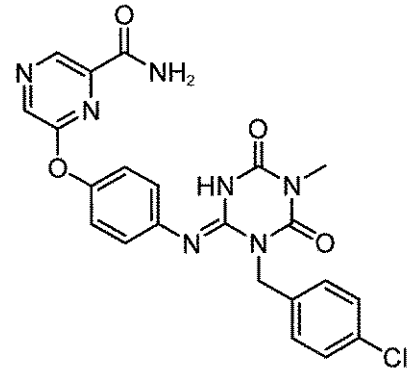
【表５０４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2460	2.10	498	2
	I-2461	1.69	498	3
	I-2462	1.83	512	3
	I-2463	2.05	465	3

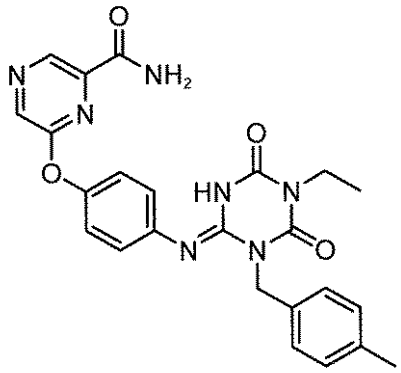
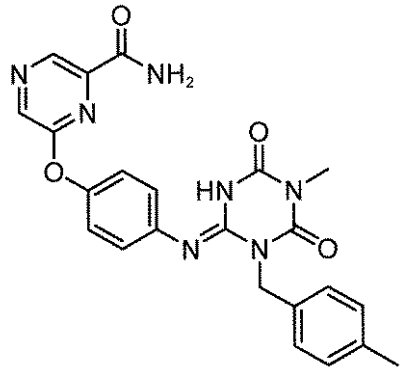
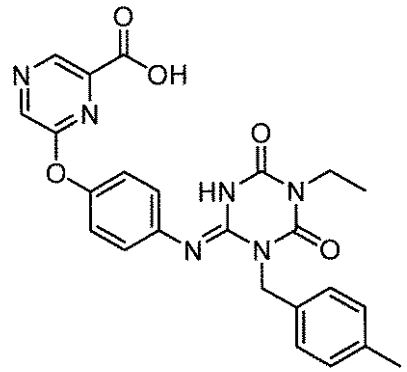
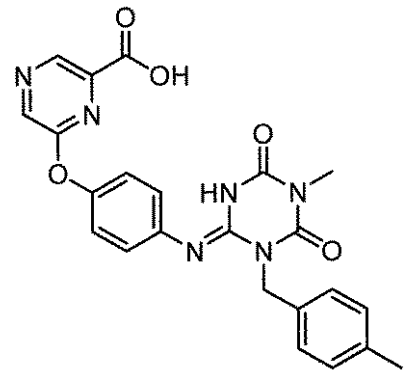
【表５０５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2464	1.74	459	3
	I-2465	2.14	466	3
	I-2466	2.18	459	3
	I-2467	2.2	489	3

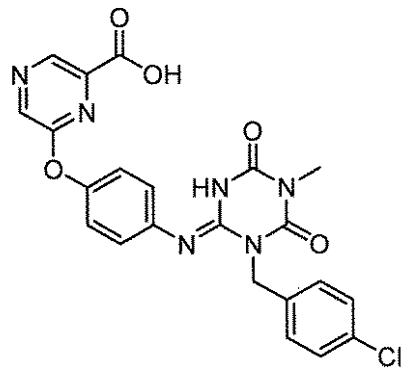
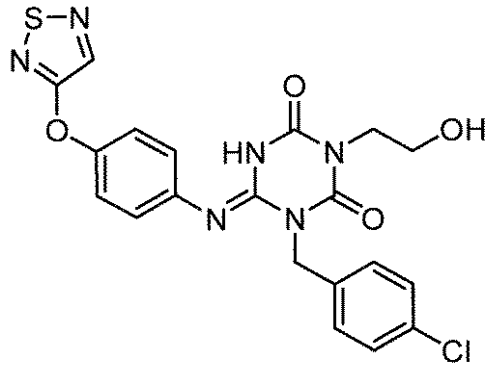
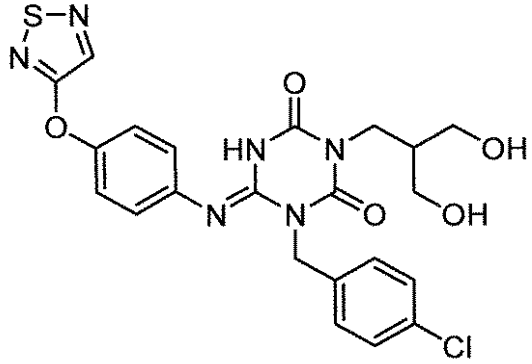
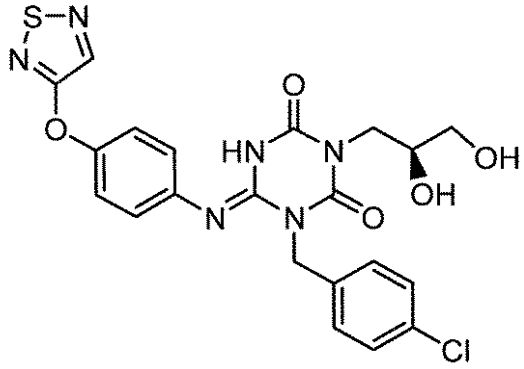
【表５０６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2468	2.05	475	3
	I-2469	2.14	495	3
	I-2470	2.48	472	3
	I-2471	1.81	480	3

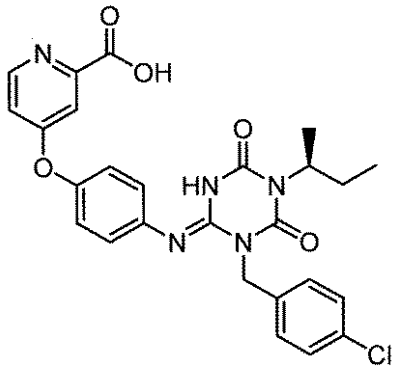
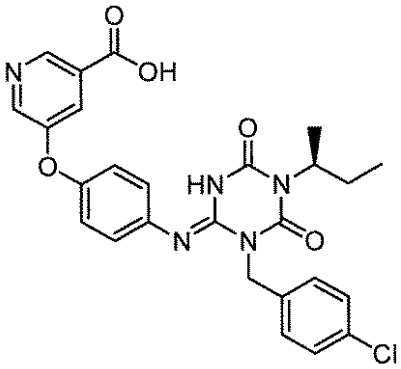
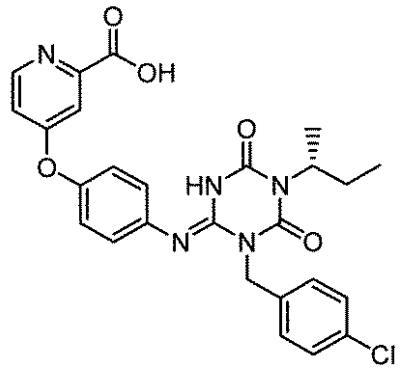
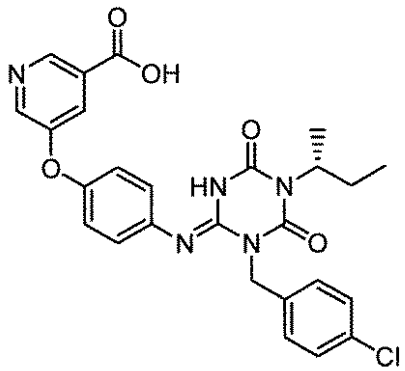
【表５０７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2472	1.87	474	3
	I-2473	1.74	460	3
	I-2474	1.98	475	3
	I-2475	1.84	461	3

【表５０８】

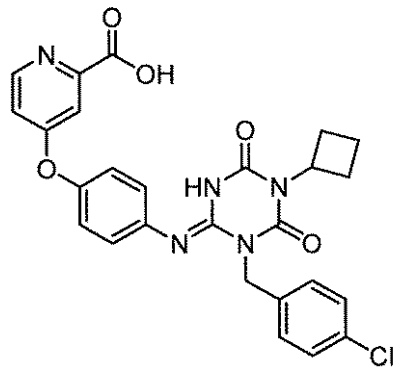
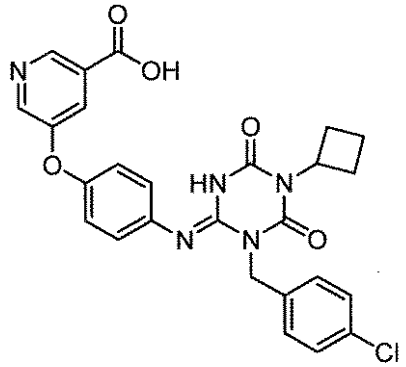
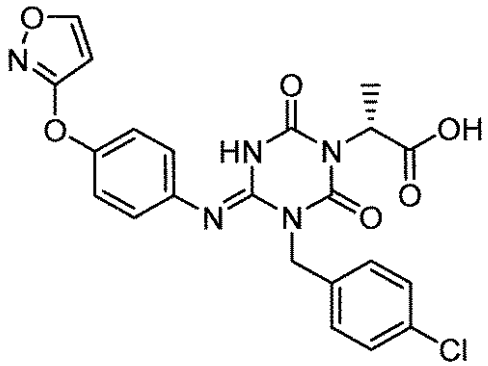
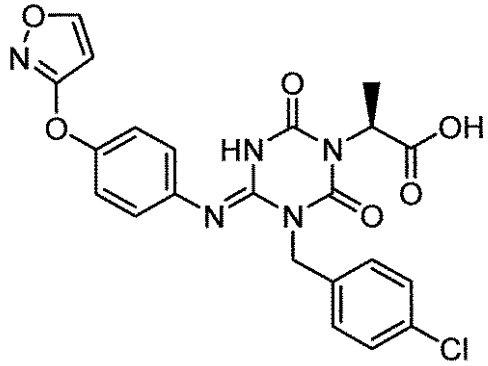
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2476	1.94	481	3
	I-2477	1.92	473	2
	I-2478	1.82	517	2
	I-2479	1.79	503	2

【表５０９】

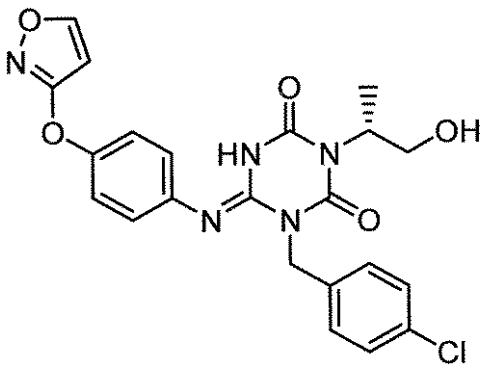
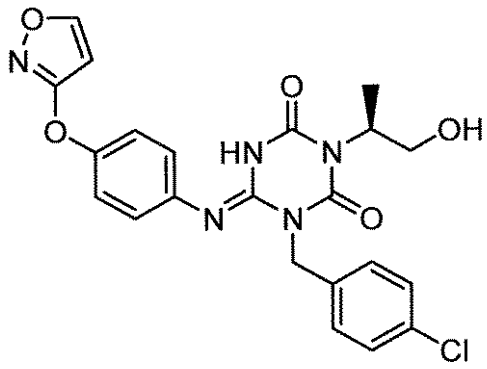
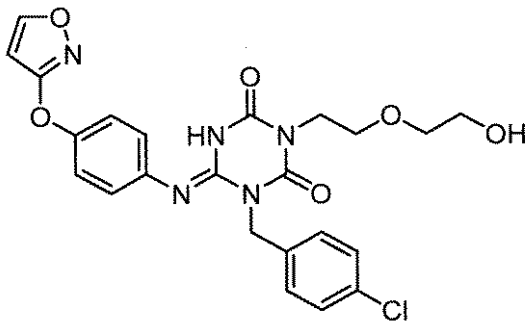
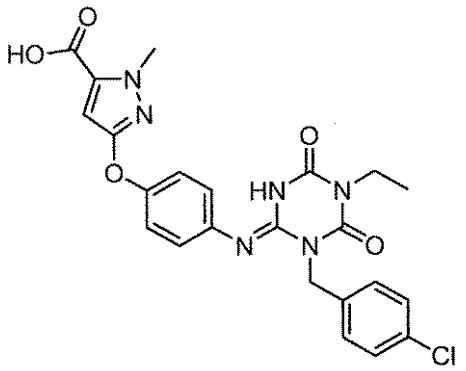
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2480	1.98	522	3
	I-2481	2.29	522	3
	I-2482	1.96	522	3
	I-2483	2.27	522	3

【０３５７】

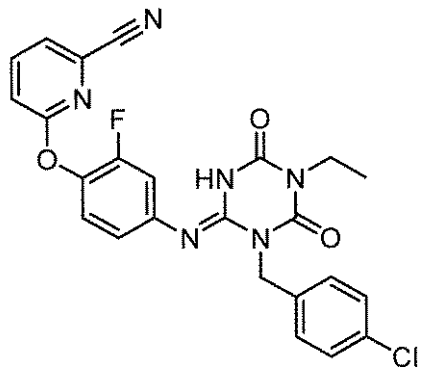
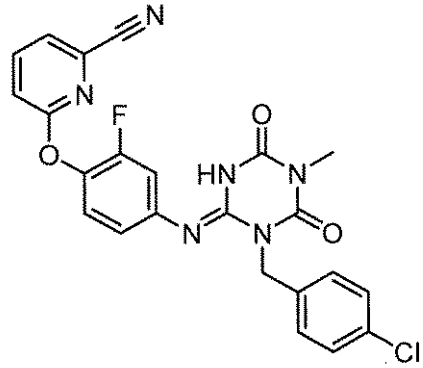
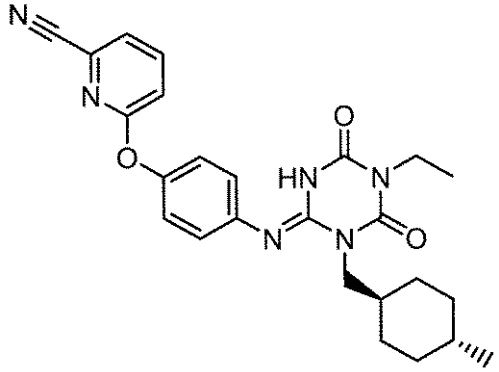
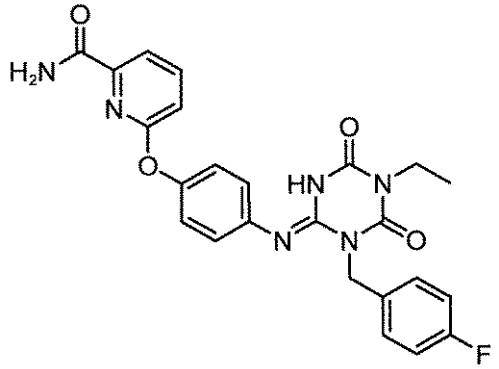
【表５１０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2484	1.90	520	3
	I-2485	2.23	520	3
	I-2486	1.94	484	3
	I-2487	1.94	484	3

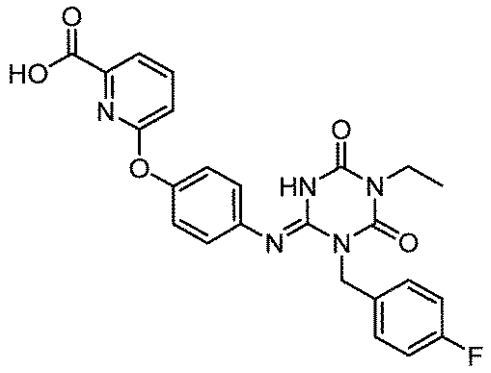
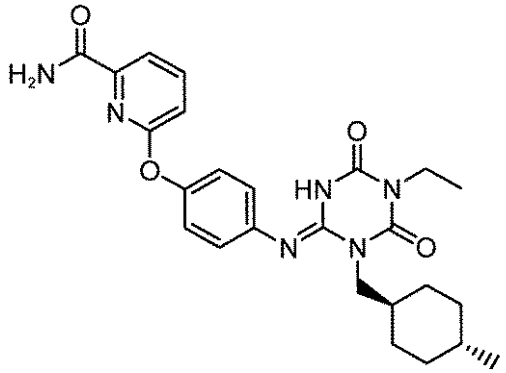
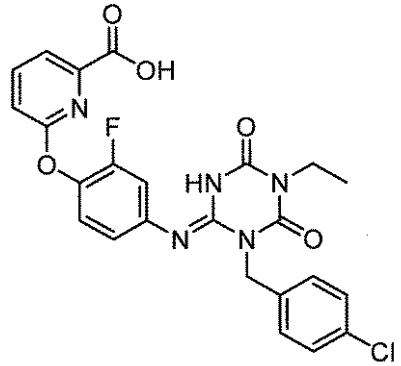
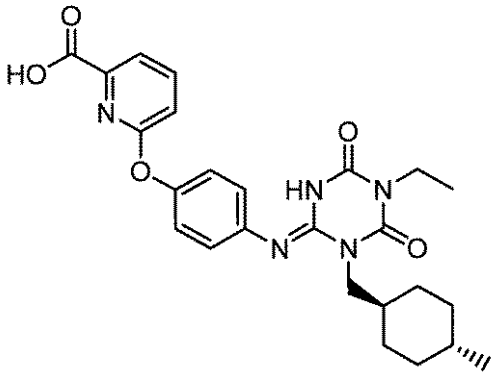
【表５１１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2488	1.99	470	3
	I-2489	1.99	470	3
	I-2490	1.89	500	3
	I-2491	1.96	497	3

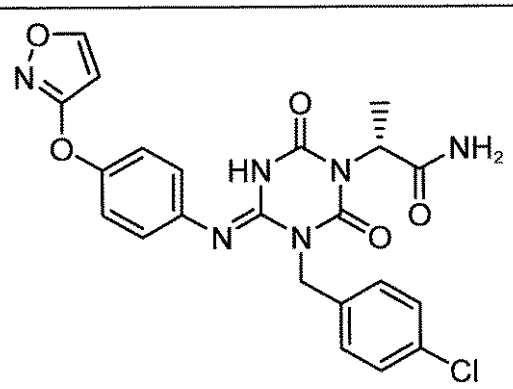
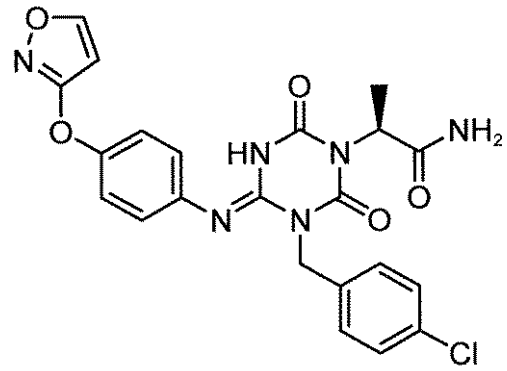
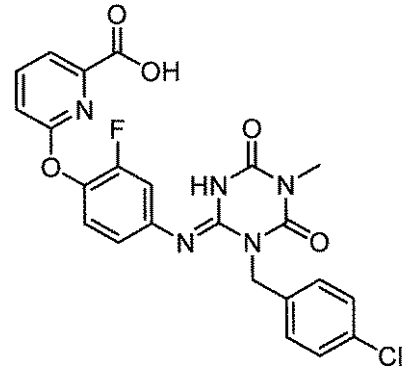
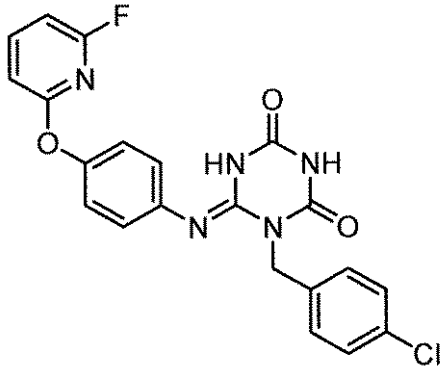
【表５１２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2492	2.47	493	3
	I-2493	2.34	479	3
	I-2494	2.49	461	3
	I-2495	1.89	477	3

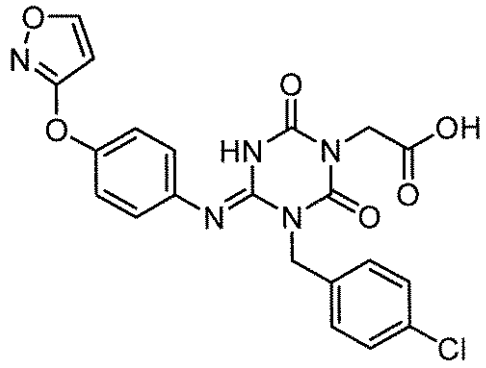
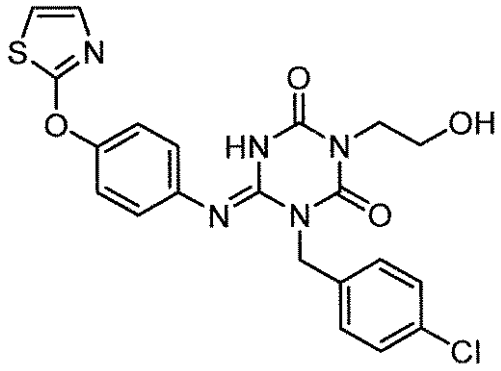
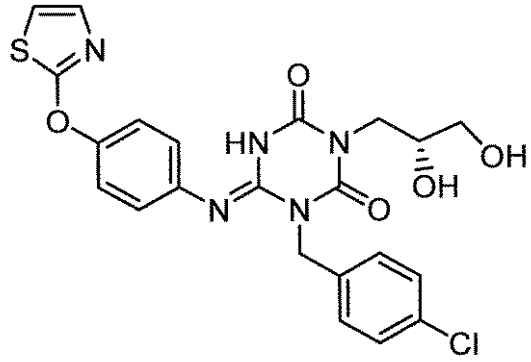
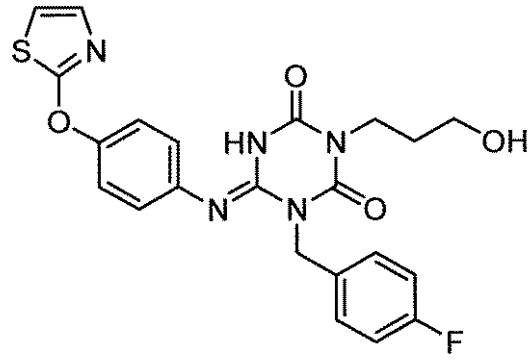
【表５１３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2496	1.99	478	3
	I-2497	2.20	479	3
	I-2498	2.34	512	3
	I-2499	2.29	480	3

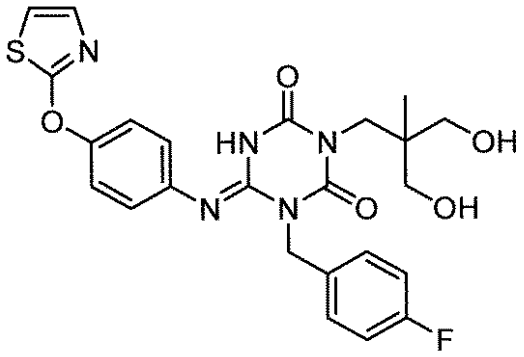
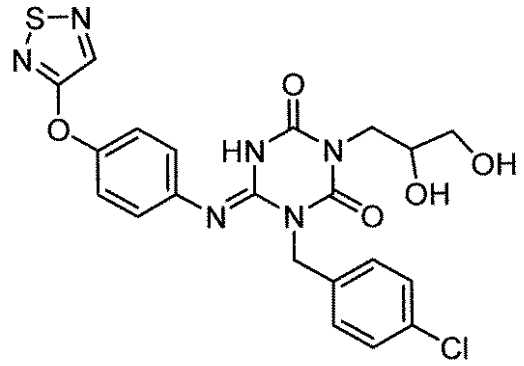
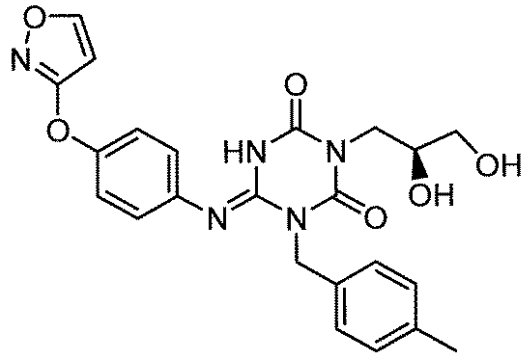
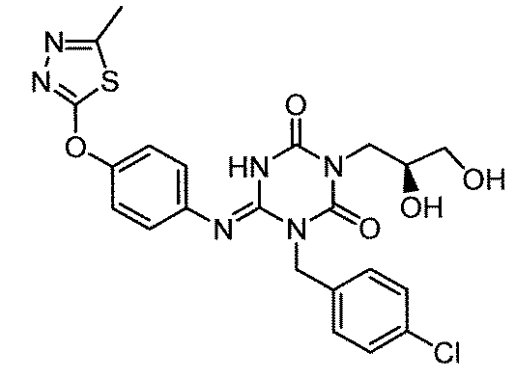
【表５１４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2500	1.77	483	2
	I-2501	1.77	483	2
	I-2502	2.21	498	3
	I-2503	2.13	440	3

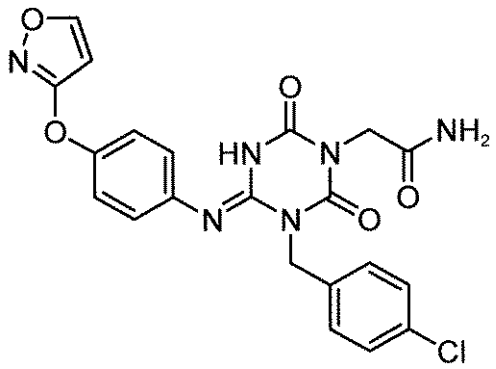
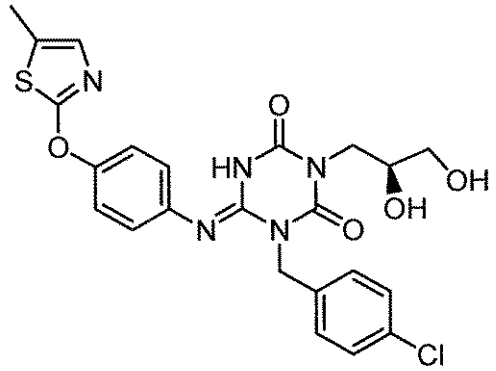
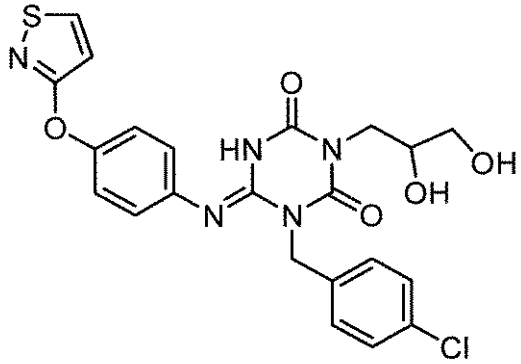
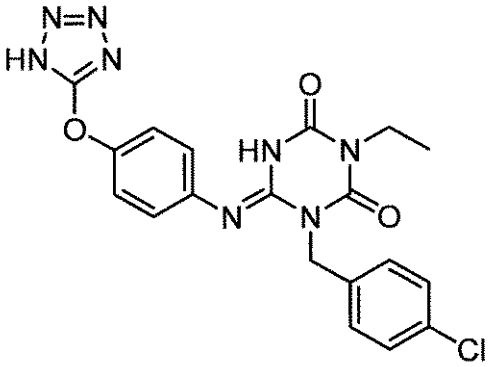
【表５１５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2504	1.83	470	2
	I-2505	1.89	472	2
	I-2506	1.77	502	2
	I-2507	1.80	470	2

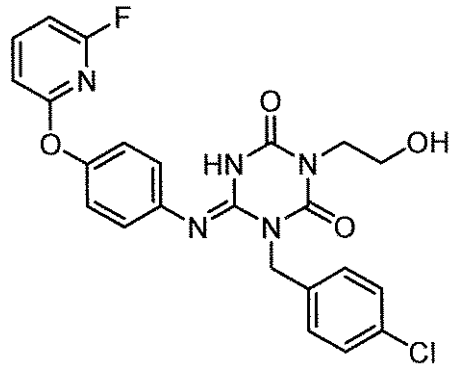
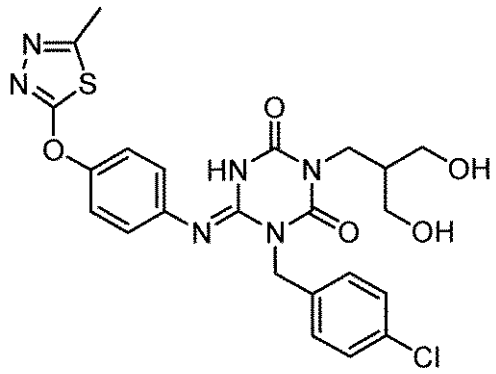
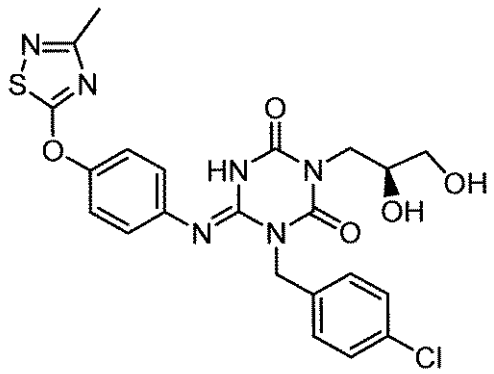
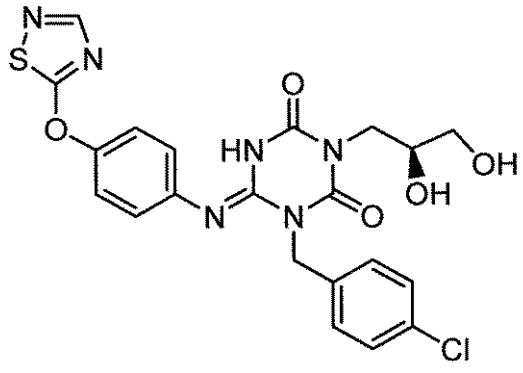
【表５１６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2508	1.79	514	2
	I-2509	1.80	502	2
	I-2510	1.62	466	2
	I-2511	1.73	517	2

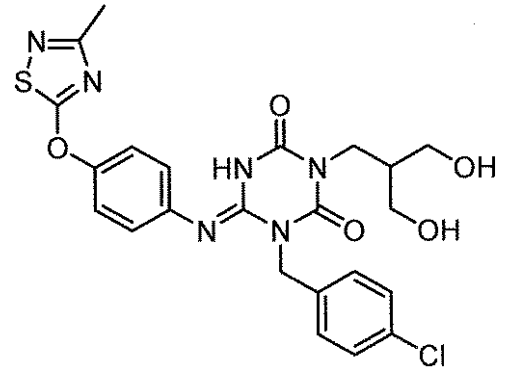
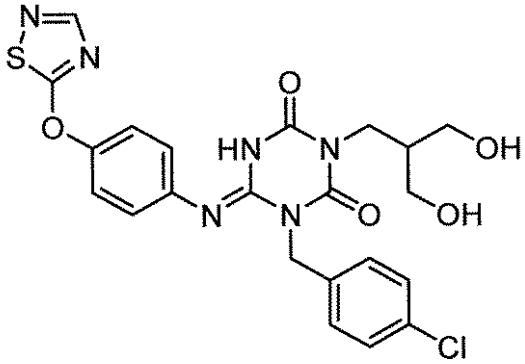
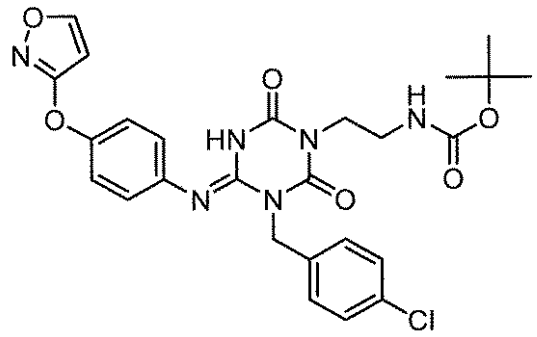
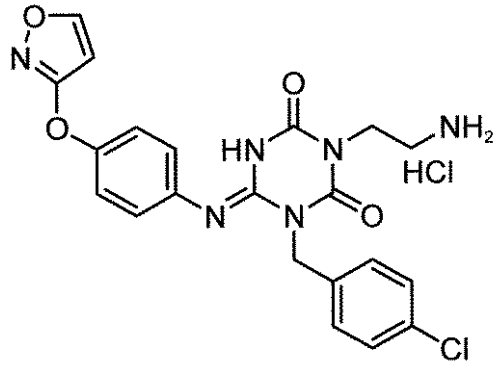
【表５１７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2512	1.70	469	2
	I-2513	1.90	516	2
	I-2514	1.78	502	2
	I-2515	1.84	441	2

【表５１８】

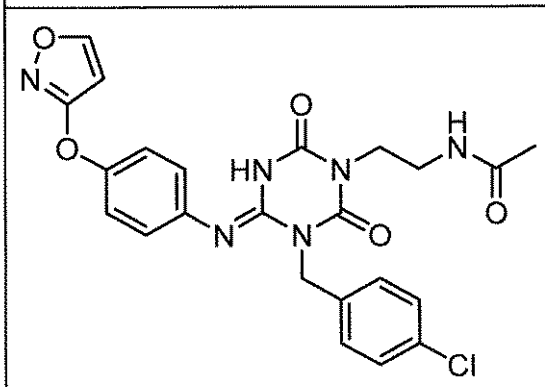
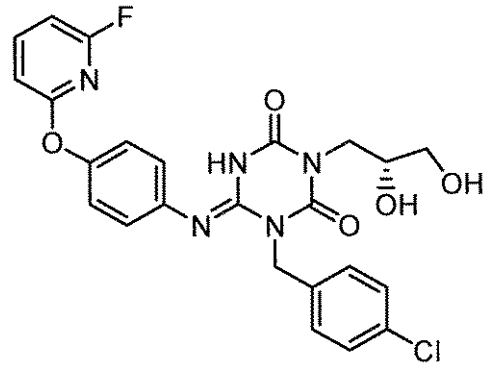
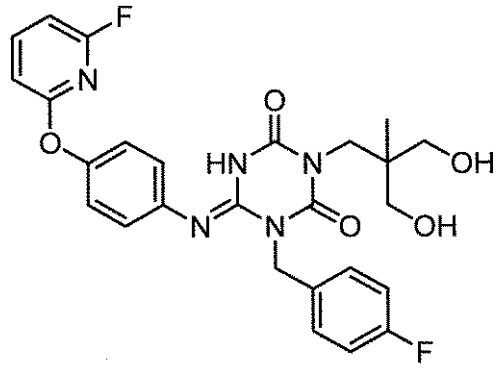
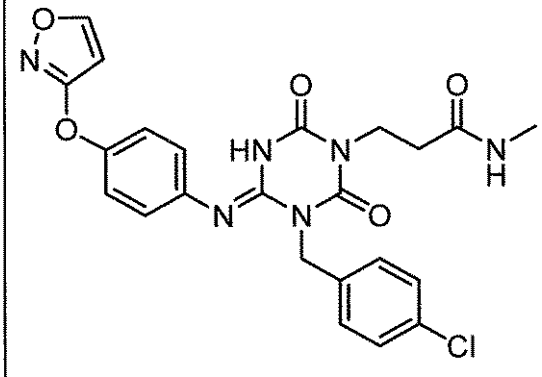
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2516	2.09	484	3
	I-2517	1.76	531	2
	I-2518	1.75	517	2
	I-2519	1.70	503	2

【表５１９】

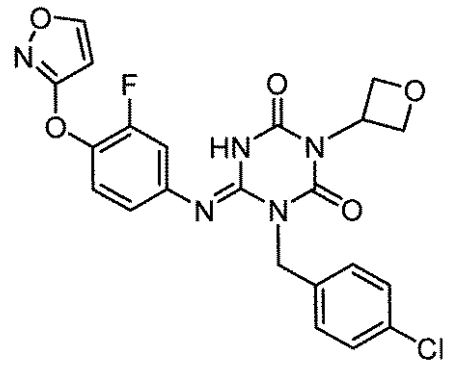
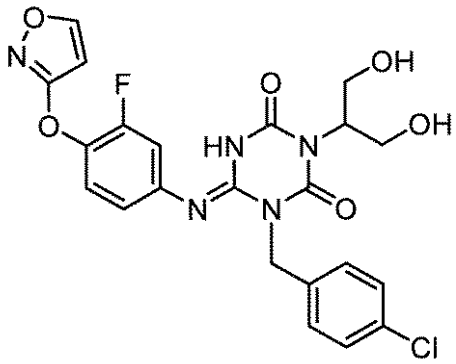
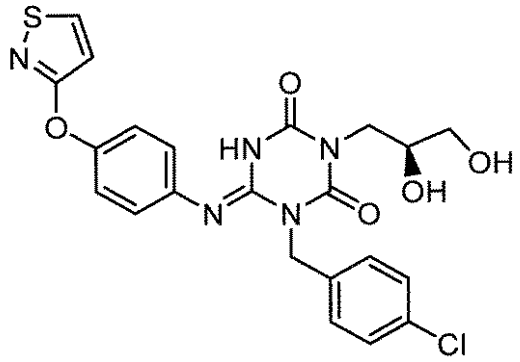
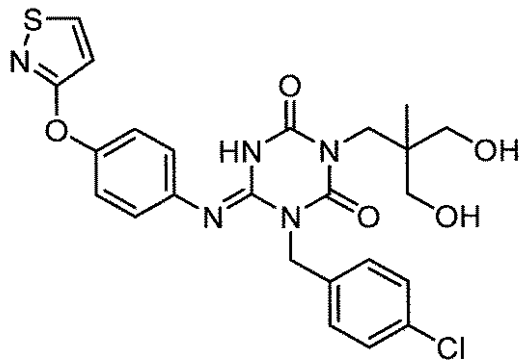
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2520	1.89	531	3
	I-2521	1.81	517	3
	I-2522	2.24	555	2
	I-2523	1.37	455	2

【０３５８】

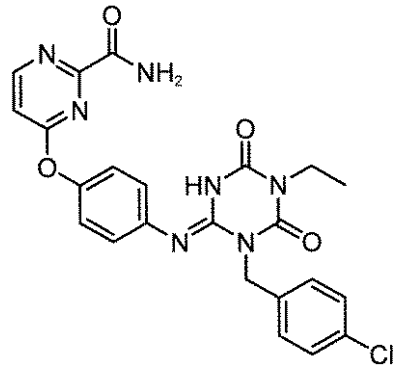
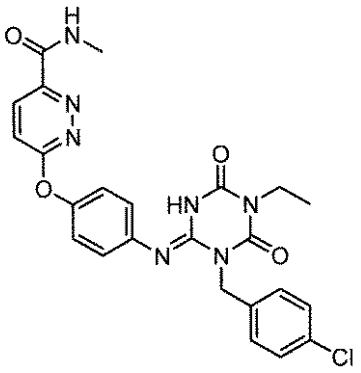
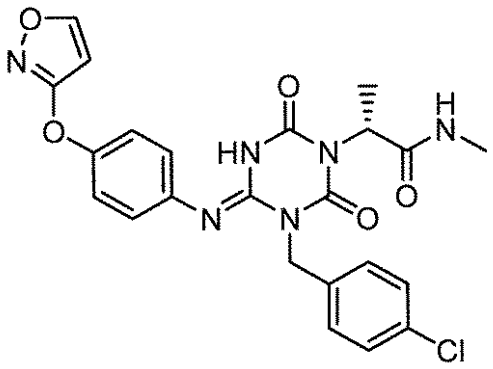
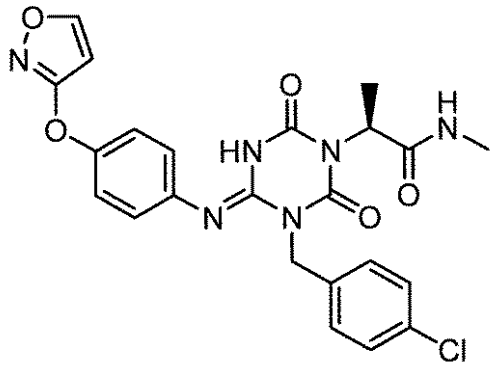
【表５２０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2524	1.75	497	2
	I-2525	1.96	514	3
	I-2526	1.98	526	3
	I-2527	1.83	497	3

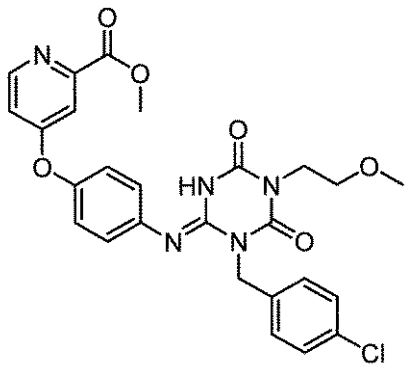
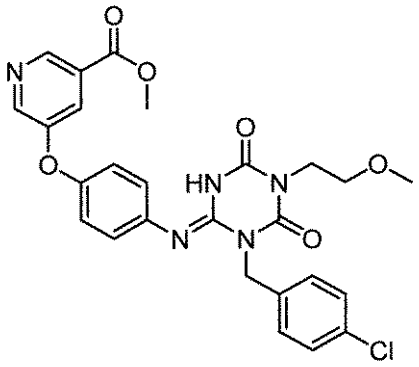
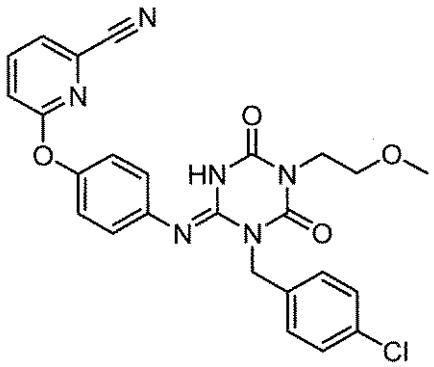
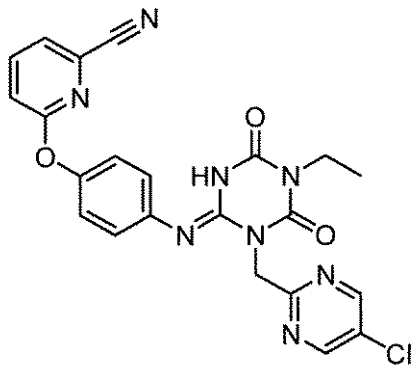
【表５２１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2528	2.19	486	3
	I-2529	1.88	504	3
	I-2530	1.86	502	3
	I-2531	2.02	530	3

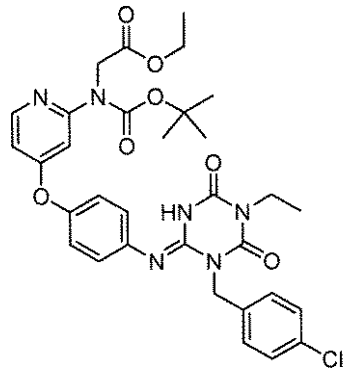
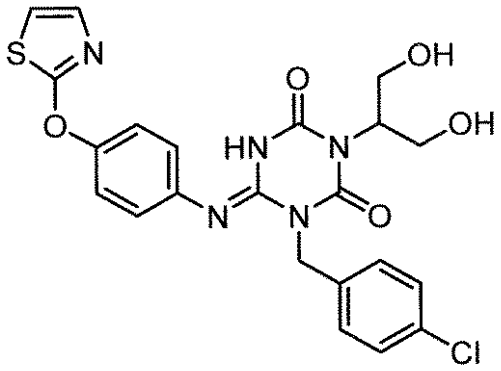
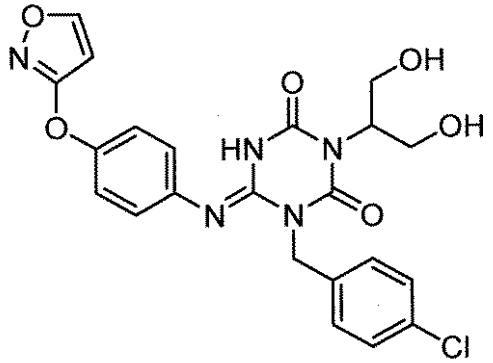
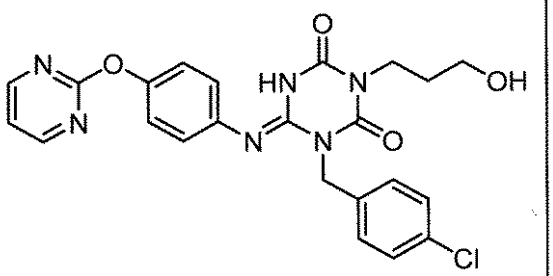
【表５２２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2532	1.94	494	3
	I-2533	1.97	508	2
	I-2534	1.80	497	2
	I-2535	1.81	497	2

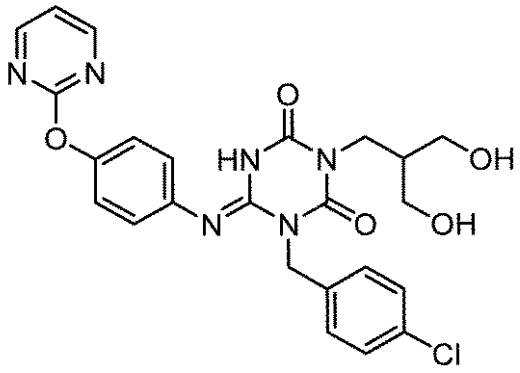
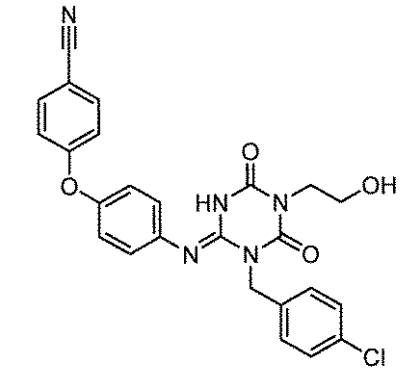
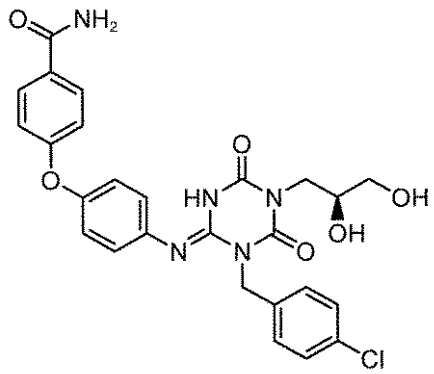
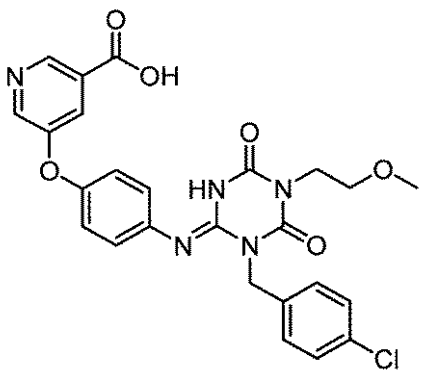
【表５２３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2536	1.96	538	2
	I-2537	2.07	538	2
	I-2538	2.13	505	2
	I-2539	1.82	477	2

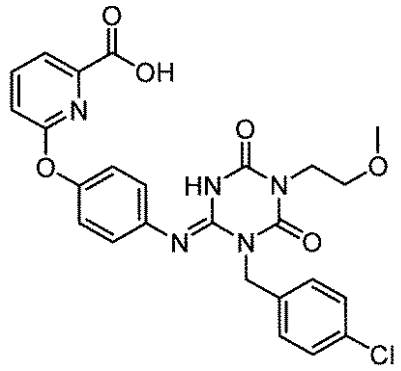
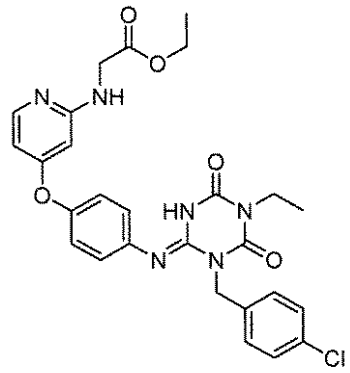
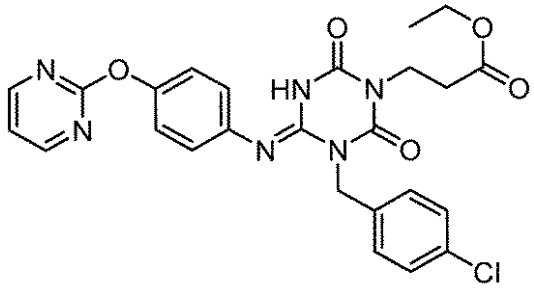
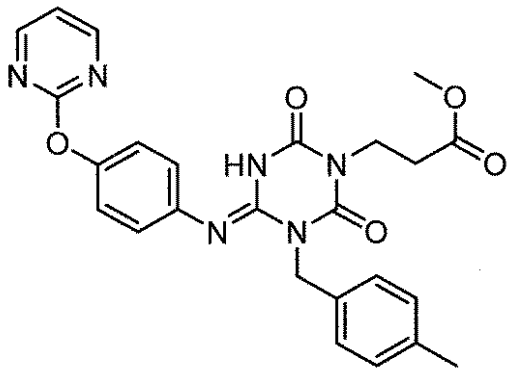
【表５２４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2540	2.68	651	2
	I-2541	1.84	502	3
	I-2542	1.74	486	3
	I-2543	1.79	481	3

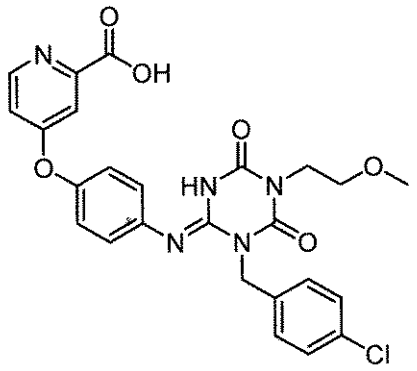
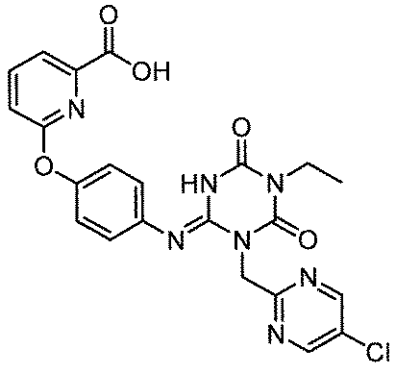
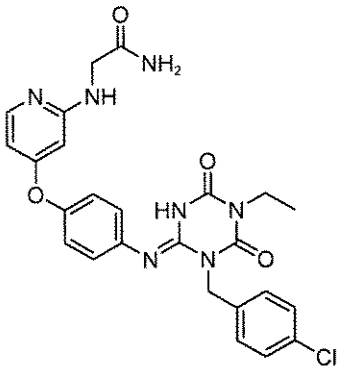
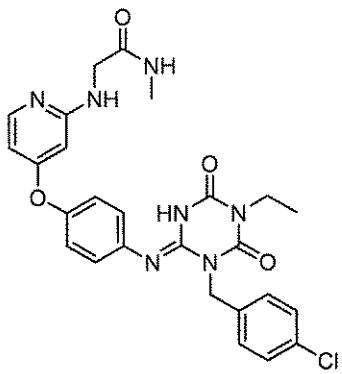
【表５２５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2544	1.66	511	3
	I-2545	2.13	490	3
	I-2546	1.60	538	3
	I-2547	1.82	524	2

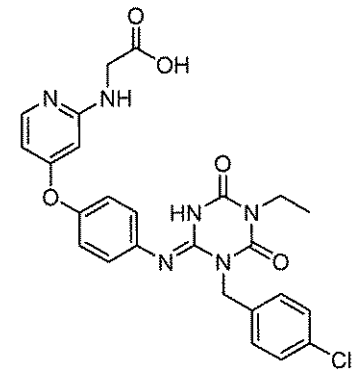
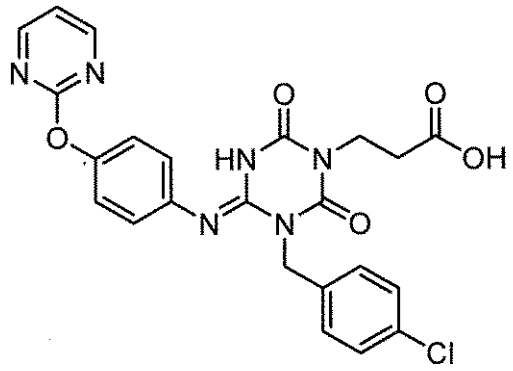
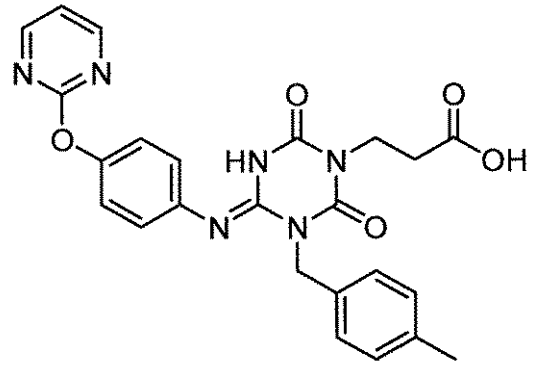
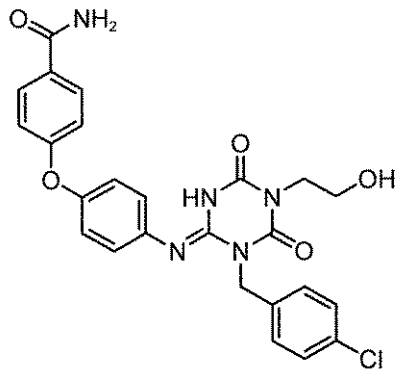
【表５２６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2548	1.98	524	2
	I-2549	1.60	551	3
	I-2550	2.16	523	3
	I-2551	1.95	489	3

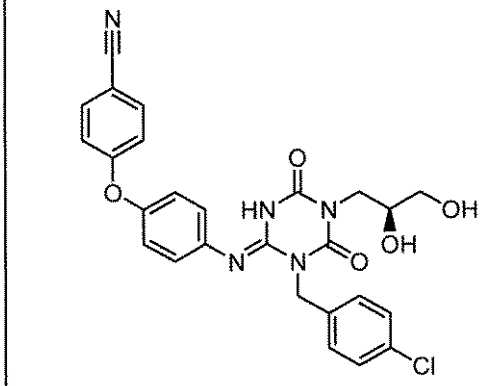
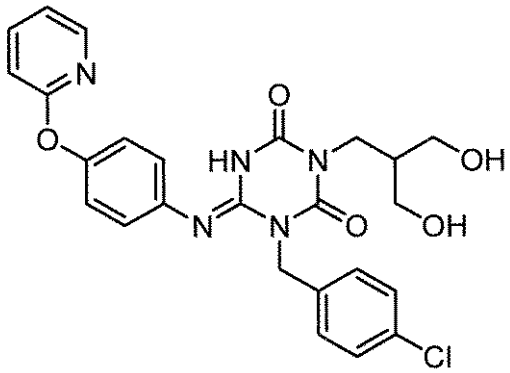
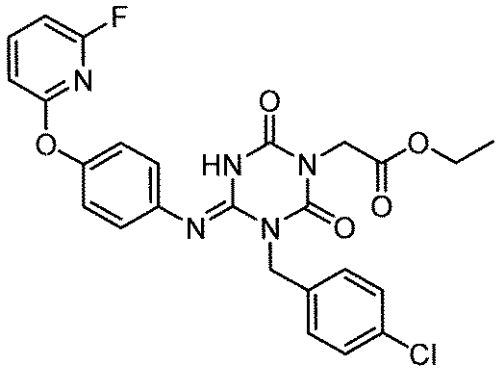
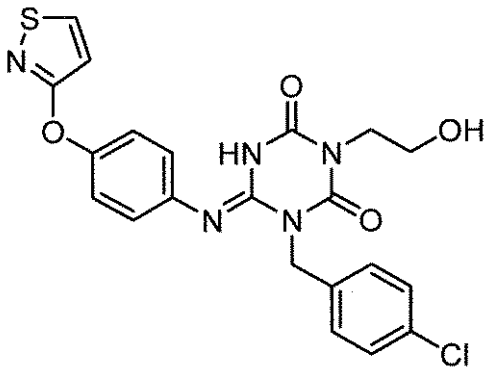
【表５２７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2552	1.55	524	2
	I-2553	1.62	496	2
	I-2554	1.39	522	2
	I-2555	1.40	536	2

【表５２８】

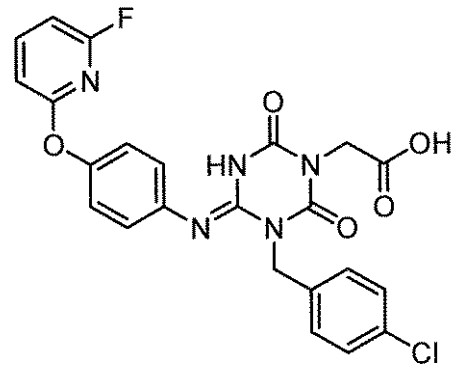
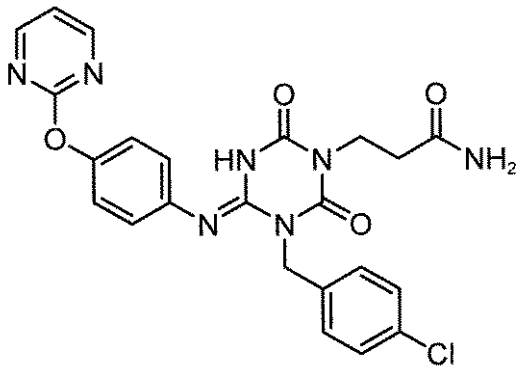
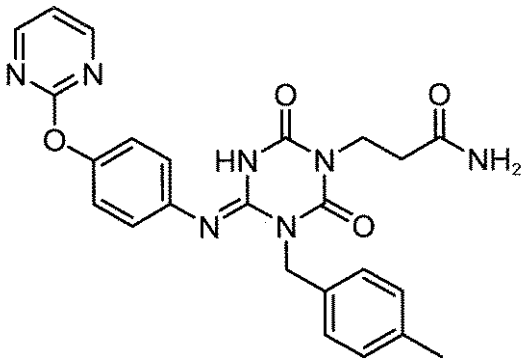
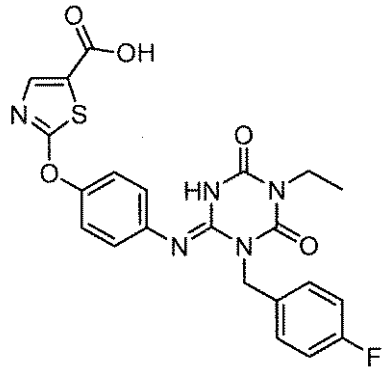
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2556	1.50	523	2
	I-2557	1.79	495	3
	I-2558	1.71	475	3
	I-2559	1.72	508	3

【表５２９】

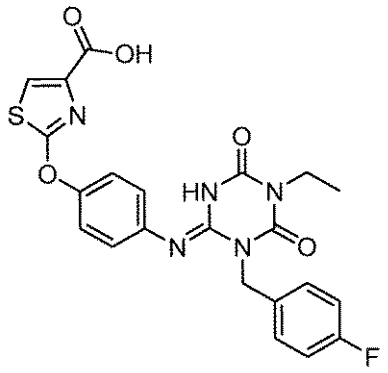
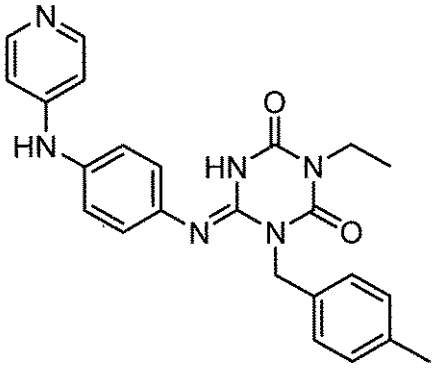
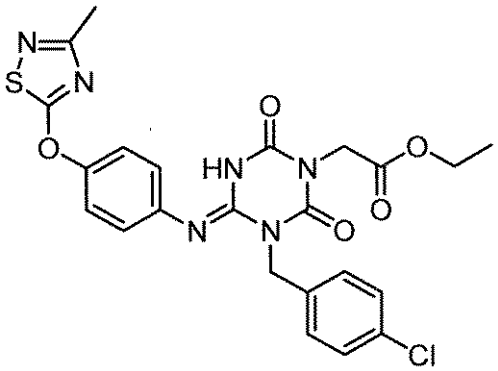
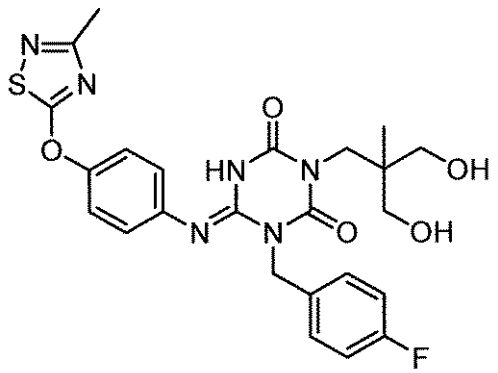
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2560	2.03	520	3
	I-2561	1.62	510	3
	I-2562	2.43	526	3
	I-2563	2	472	3

【０３５９】

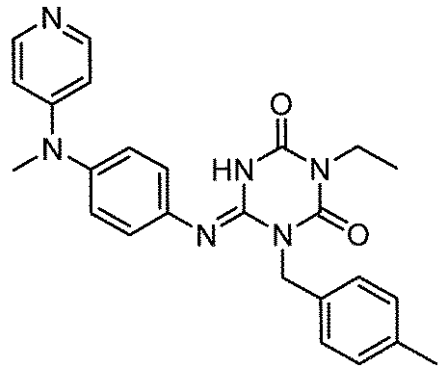
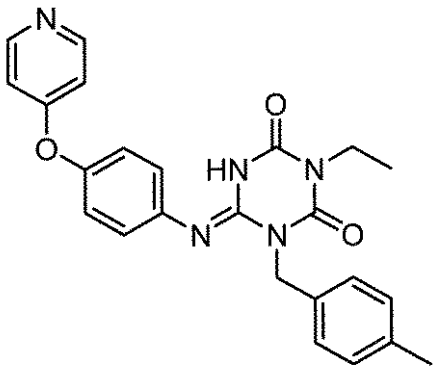
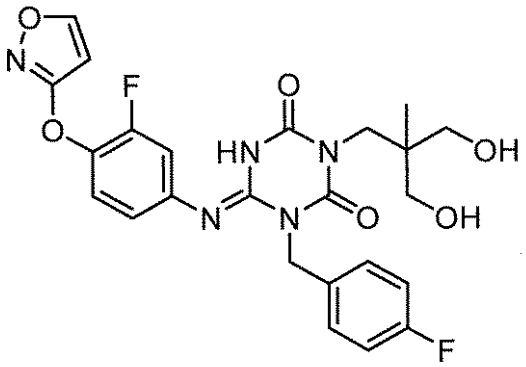
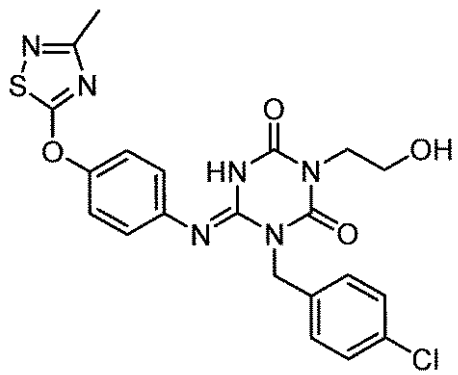
【表５３０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2564	2.11	498	3
	I-2565	1.66	494	3
	I-2566	1.57	474	3
	I-2567	2.02	484	3

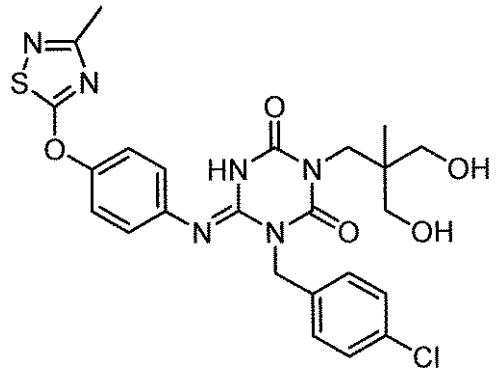
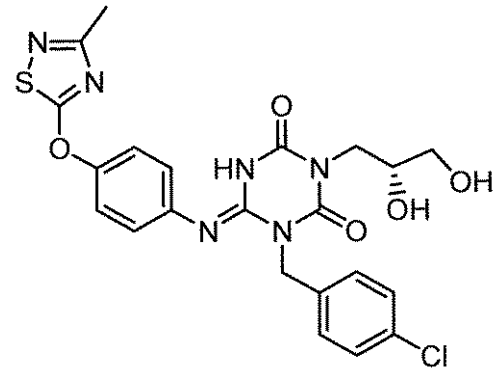
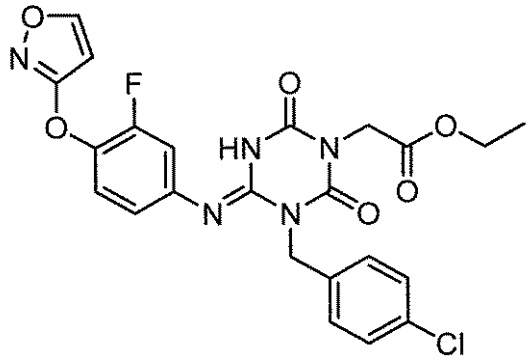
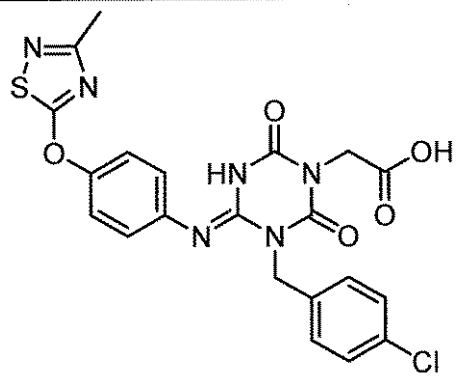
【表５３１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2568	2.01	484	3
	I-2569	1.26	429	3
	I-2570	2.24	529	2
	I-2571	1.78	529	2

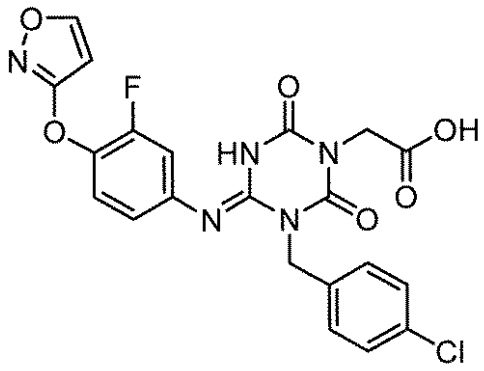
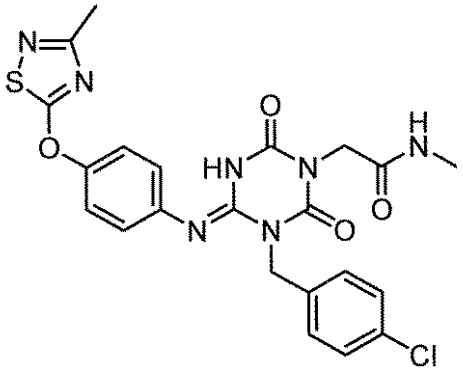
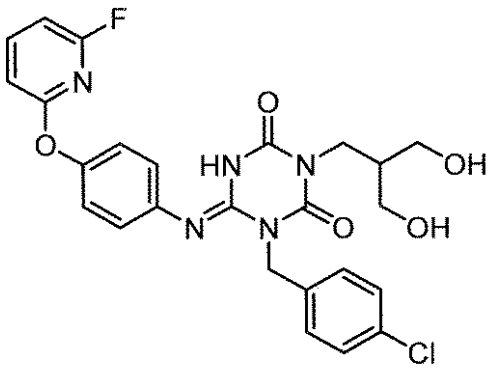
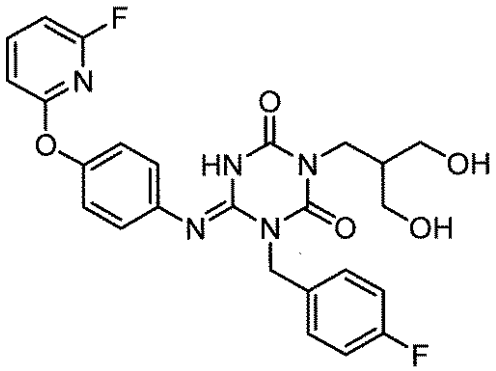
【表５３２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2572	1.45	443	2
	I-2573	1.42	430	2
	I-2574	1.94	516	3
	I-2575	2.01	487	3

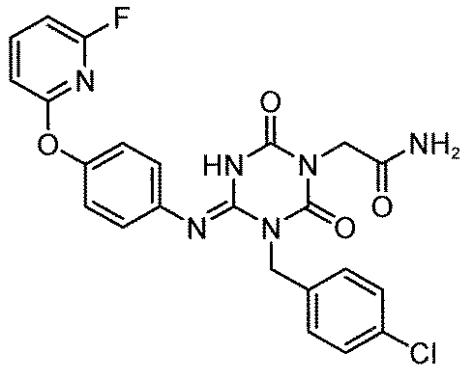
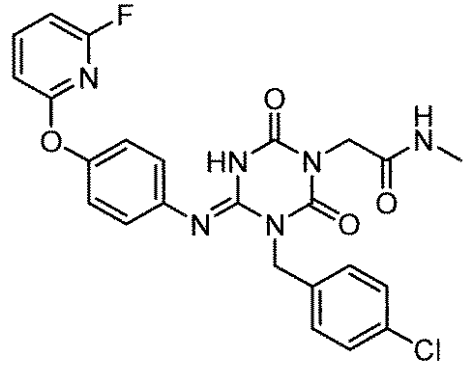
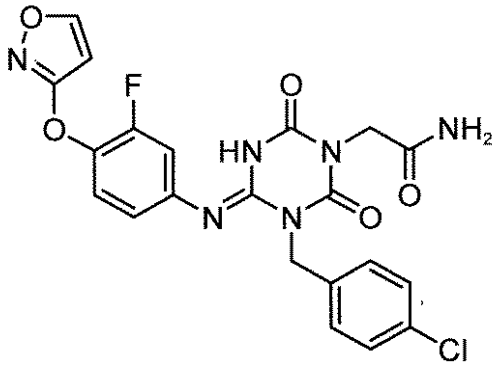
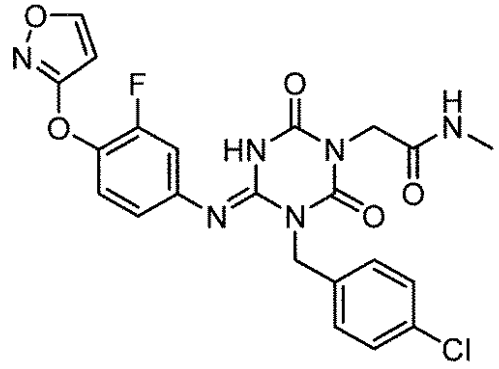
【表５３３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2576	1.92	545	2
	I-2577	1.77	517	2
	I-2578	2.29	516	2
	I-2579	1.91	501	2

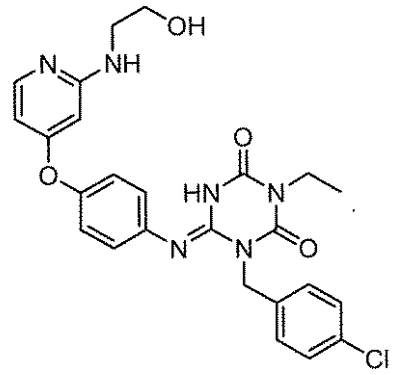
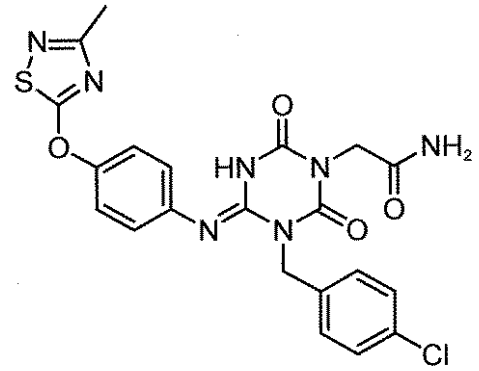
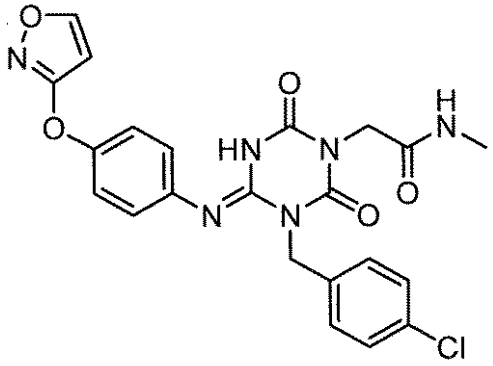
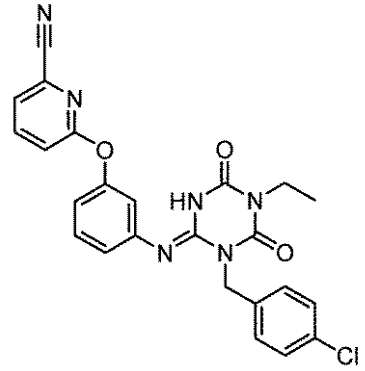
【表５３４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2580	1.97	488	2
	I-2581	1.83	514	2
	I-2582	2.01	528	3
	I-2583	1.88	512	3

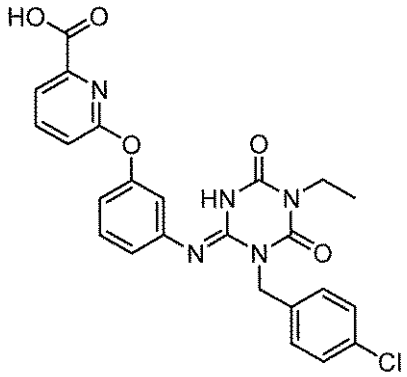
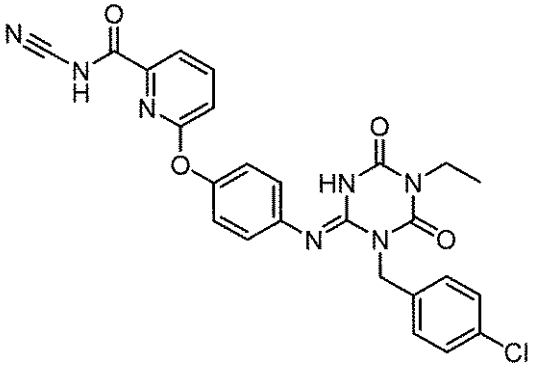
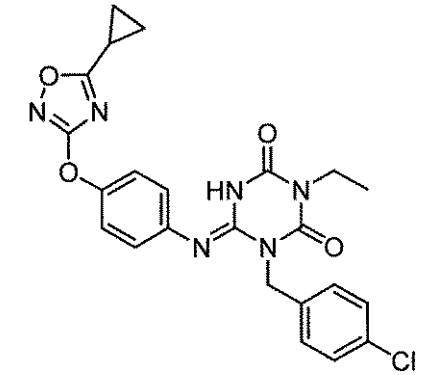
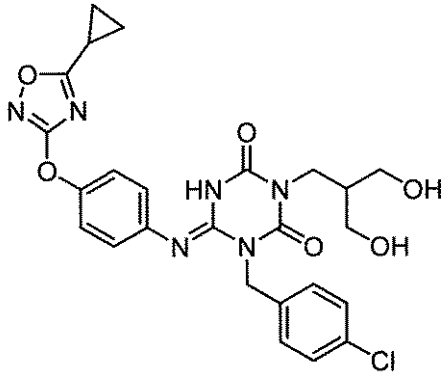
【表５３５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2584	1.97	497	3
	I-2585	2.04	511	3
	I-2586	1.84	487	2
	I-2587	1.90	501	2

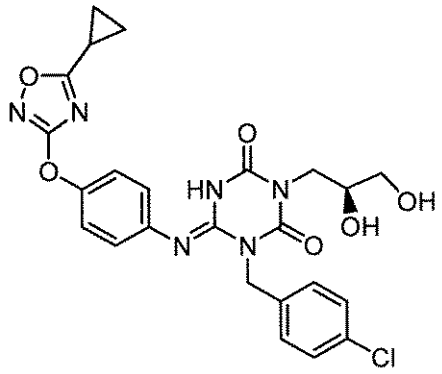
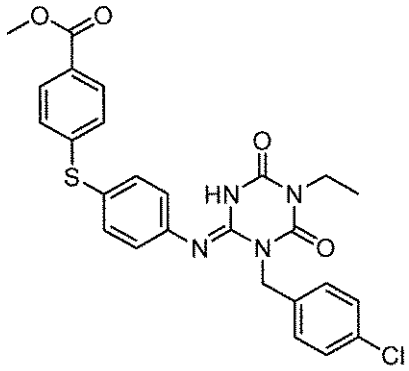
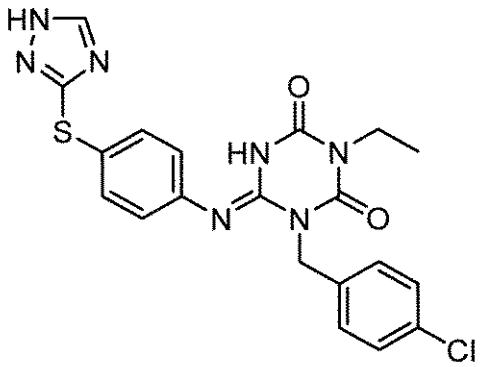
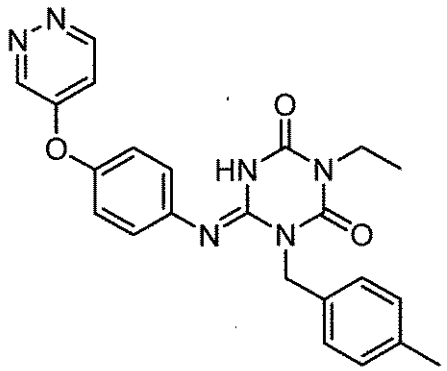
【表５３６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2588	1.43	509	2
	I-2589	1.77	500	2
	I-2590	1.75	483	2
	I-2591	2.41	475	3

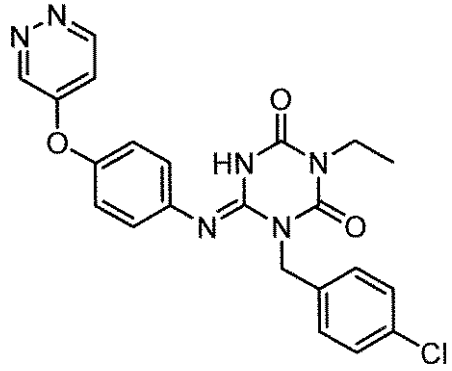
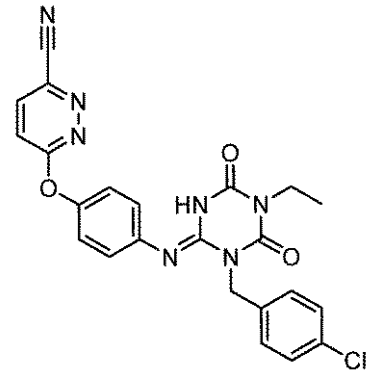
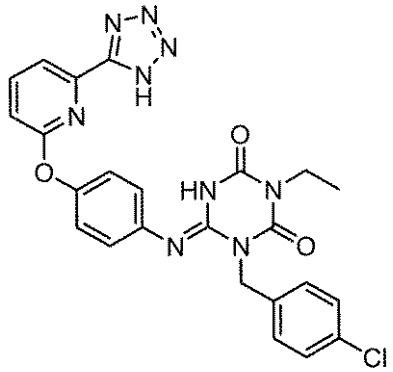
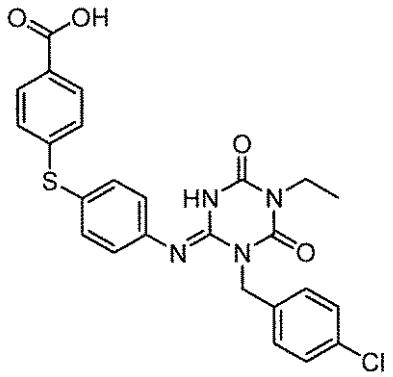
【表５３７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2592	2.24	494	3
	I-2593	2.18	518	2
	I-2594	2.27	481	2
	I-2595	1.88	541	2

【表５３８】

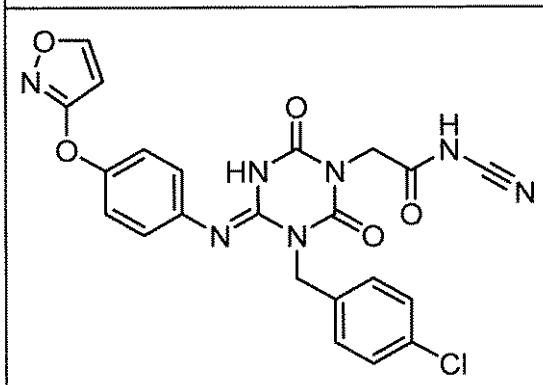
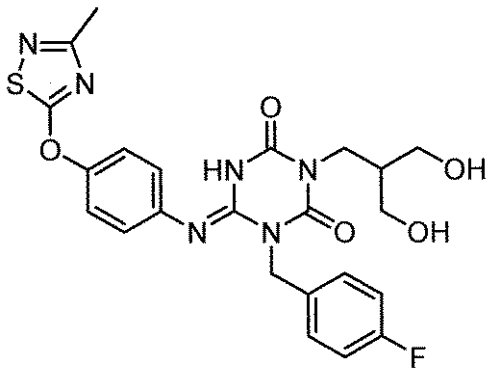
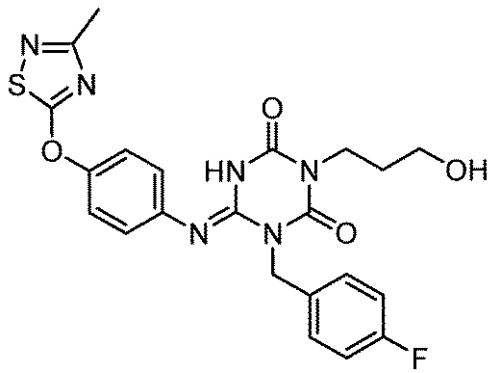
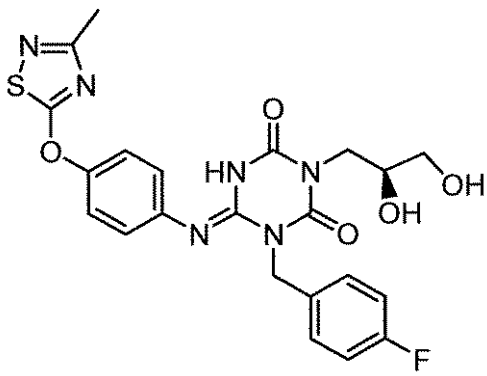
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2596	1.85	527	2
	I-2597	2.78	523	3
	I-2598	2.04	456	3
	I-2599	1.84	431	3

【表５３９】

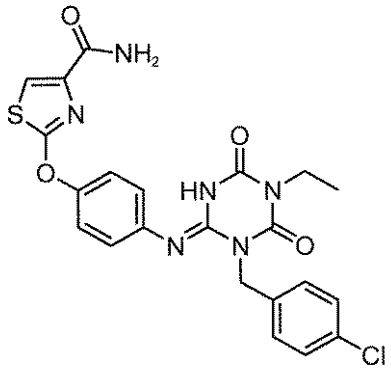
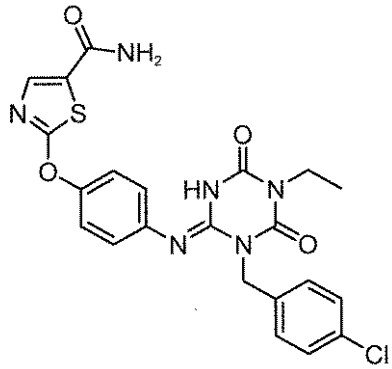
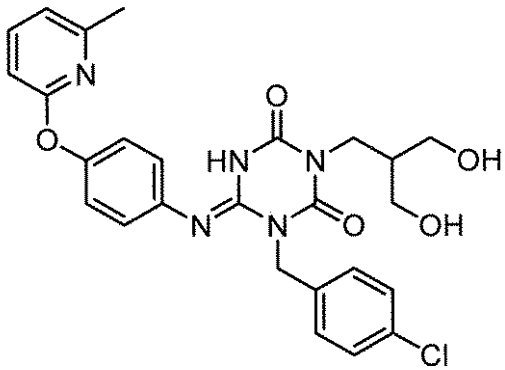
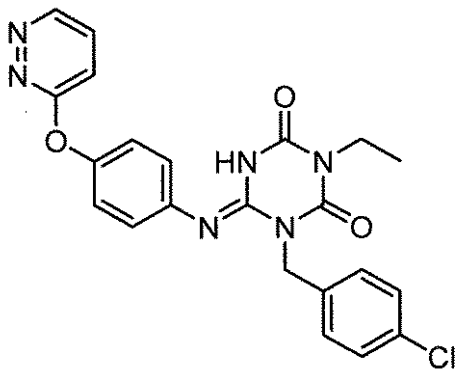
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2600	1.93	451	3
	I-2601	2.13	476	2
	I-2602	2.09	518	2
	I-2603	2.43	509	3

【０３６０】

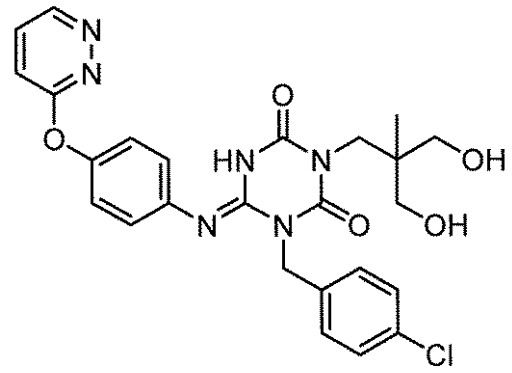
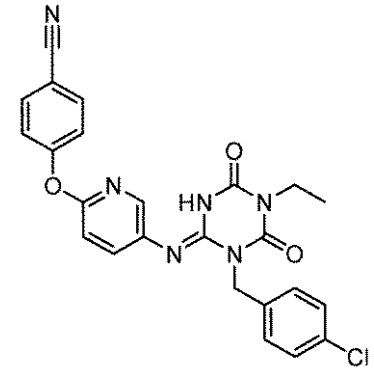
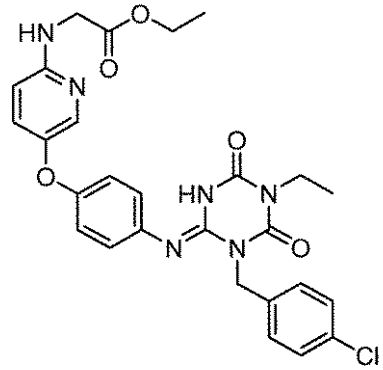
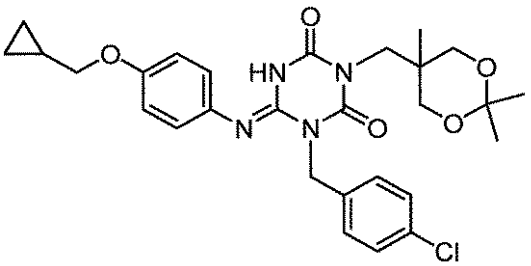
【表５４０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2604	1.80	494	2
	I-2605	1.67	515	2
	I-2606	1.80	485	2
	I-2607	1.74	501	3

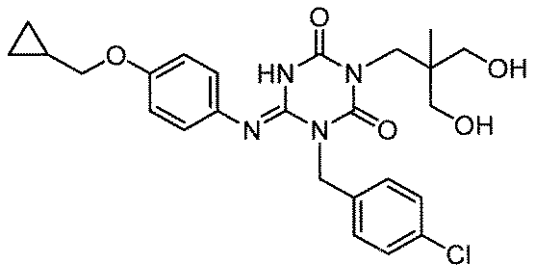
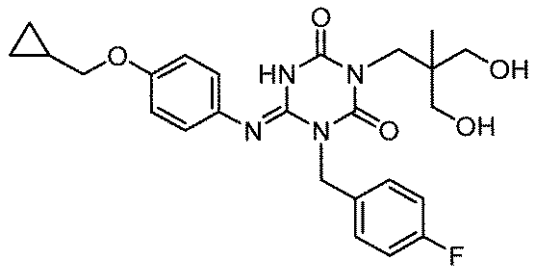
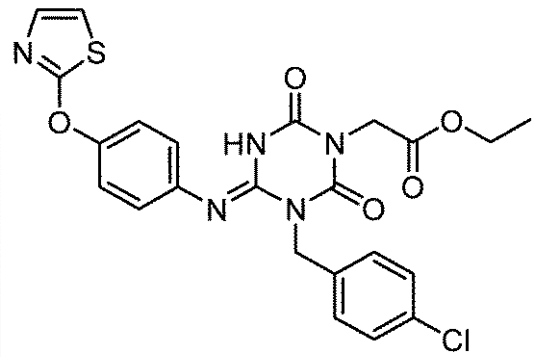
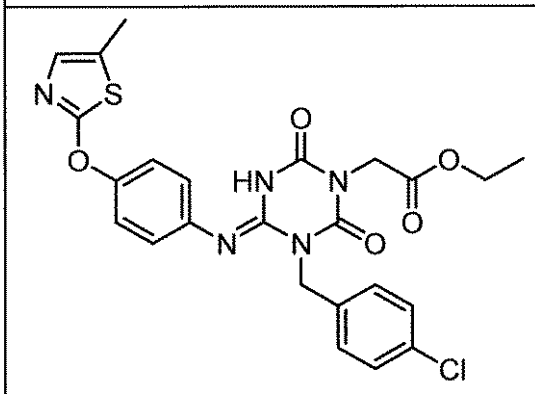
【表５４１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2608	2.05	499	3
	I-2609	2.01	499	3
	I-2610	1.99	524	3
	I-2611	2.07	451	3

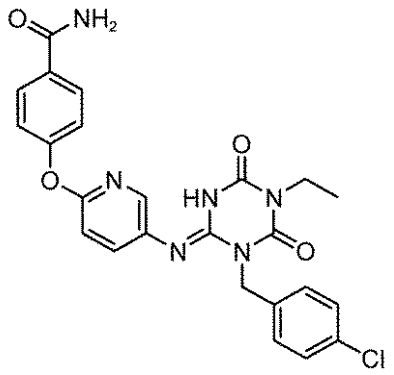
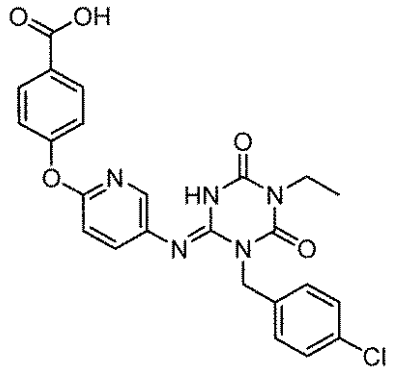
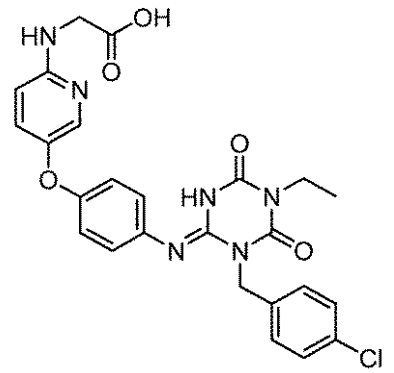
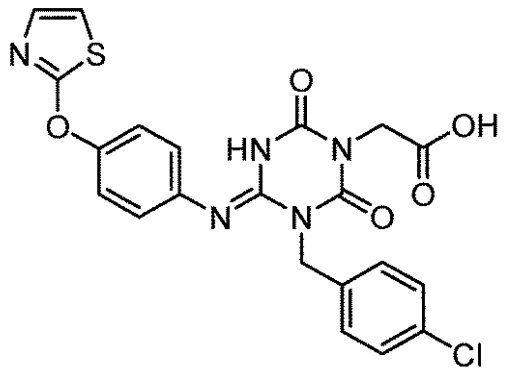
【表５４２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2612	1.79	525	3
	I-2613	2.36	475	3
	I-2614	1.93	551	2
	I-2615	2.39	541	2

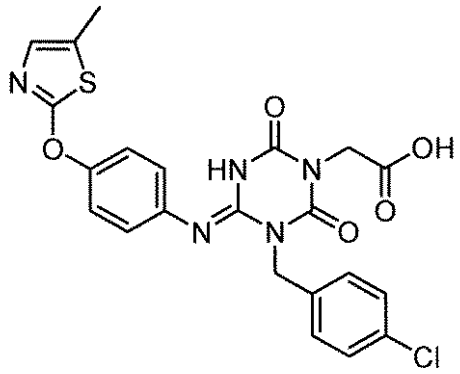
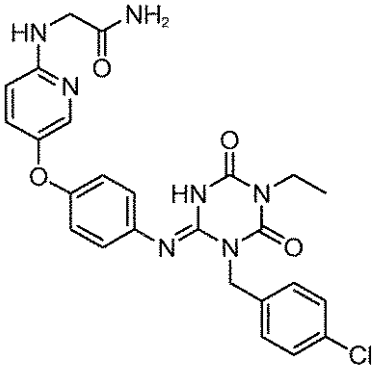
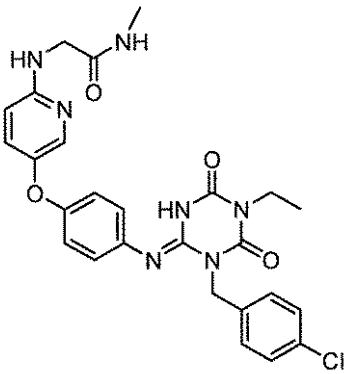
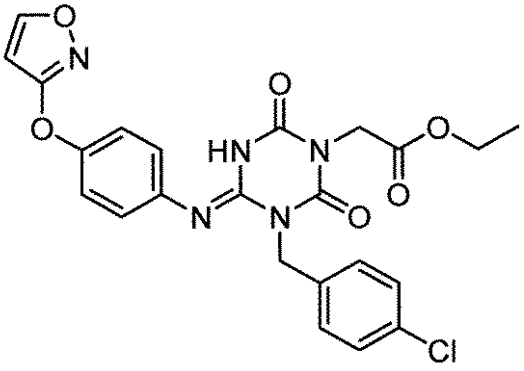
【表５４３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2616	2.10	501	3
	I-2617	1.96	485	3
	I-2618	2.28	514	5
	I-2619	2.42	528	5

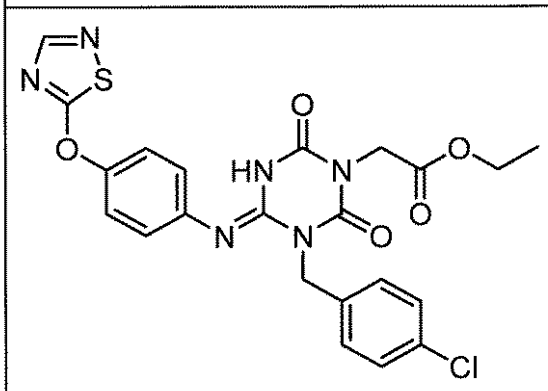
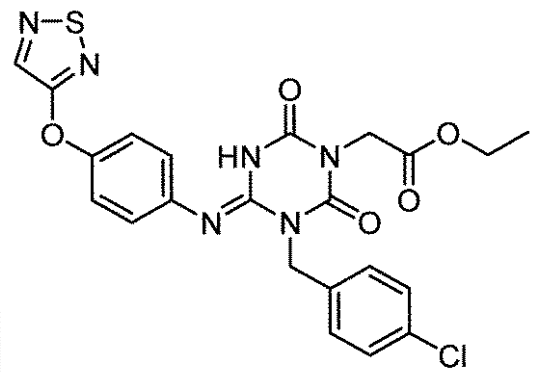
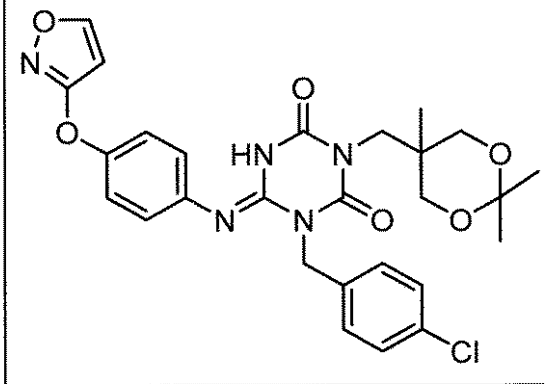
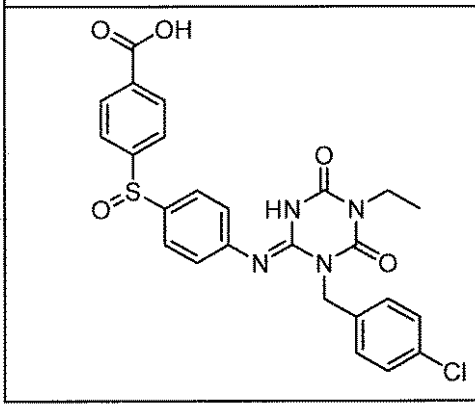
【表５４４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2620	1.92	493	3
	I-2621	2.11	494	3
	I-2622	1.61	523	2
	I-2623	1.93	486	5

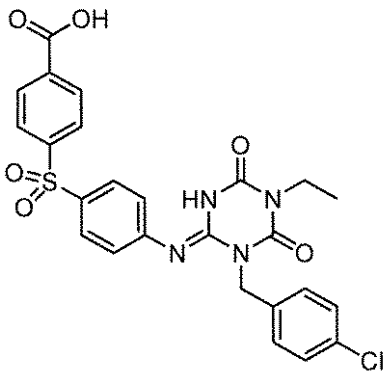
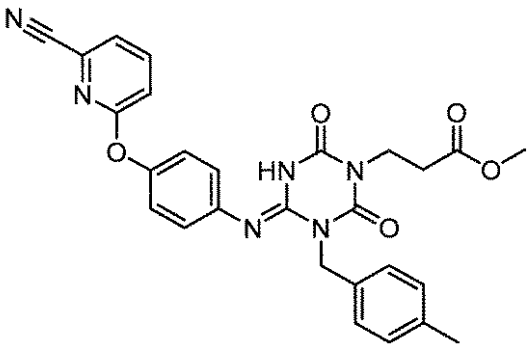
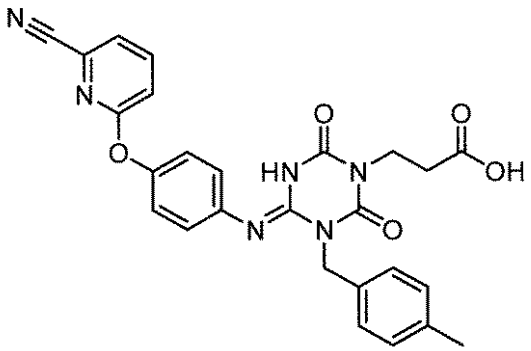
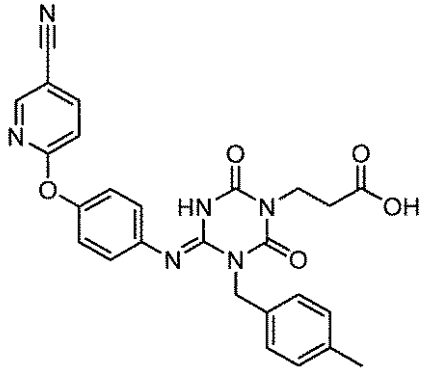
【表５４５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2624	2.07	500	5
	I-2625	1.53	522	2
	I-2626	1.59	536	2
	I-2627	2.19	498	5

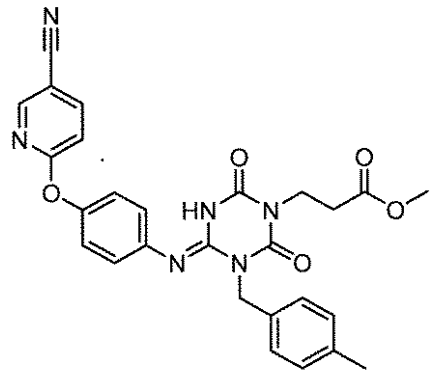
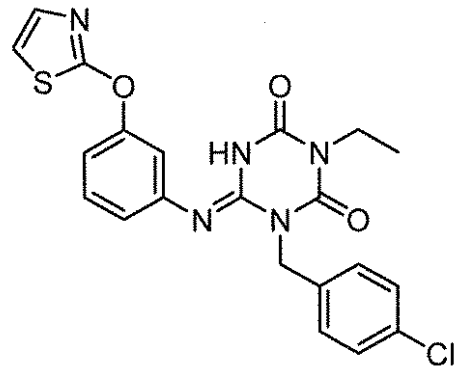
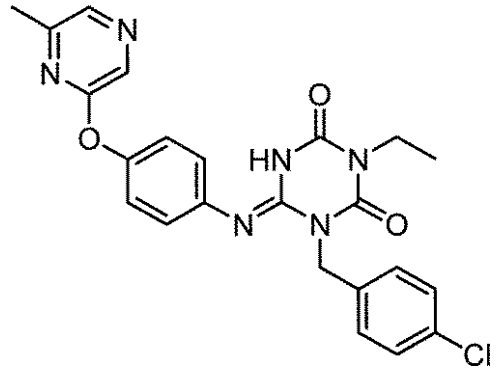
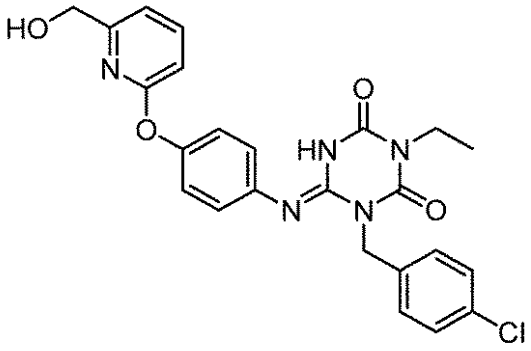
【表５４６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2628	2.22	515	5
	I-2629	2.32	515	5
	I-2630	2.28	554	2
	I-2631	2.00	525	3

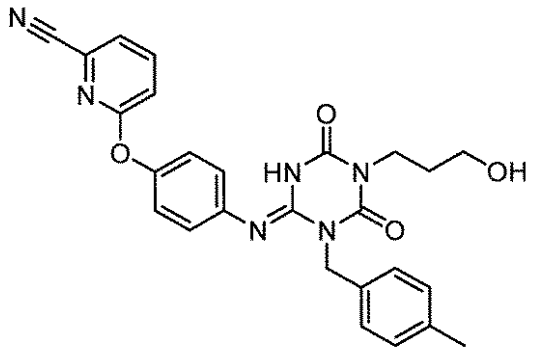
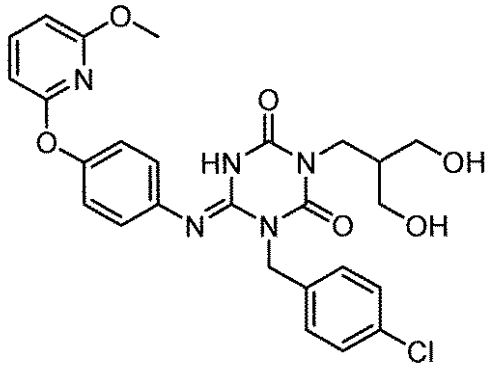
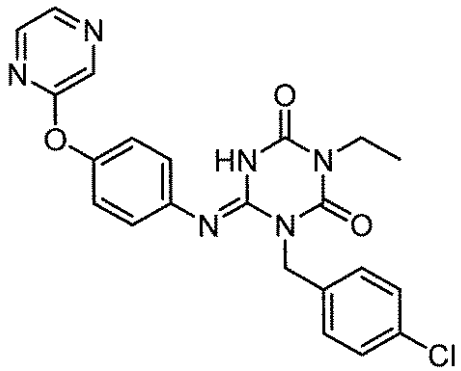
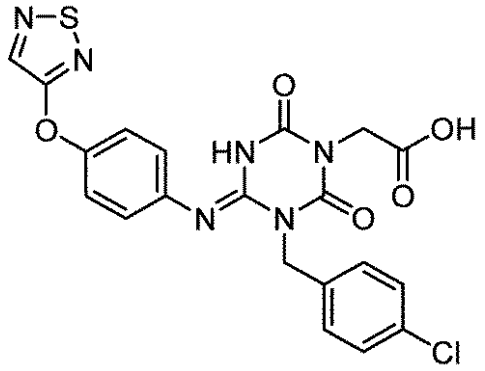
【表５４７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2632	2.21	541	3
	I-2633	2.21	513	3
	I-2634	1.97	499	3
	I-2635	1.96	499	3

【表５４８】

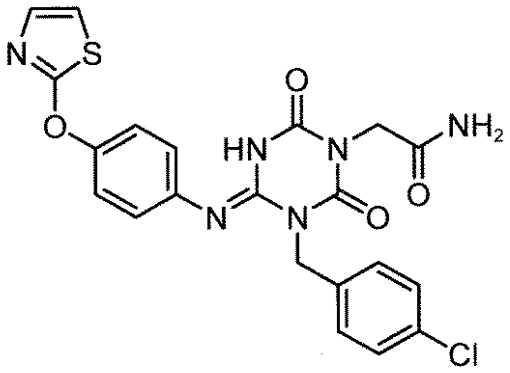
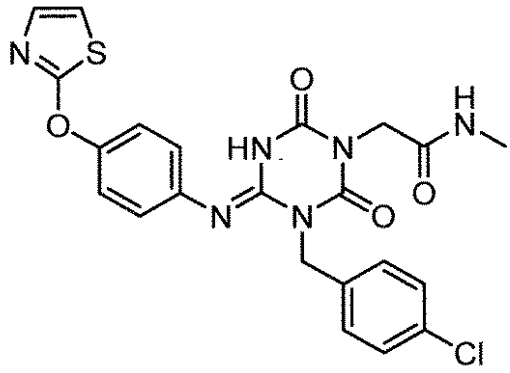
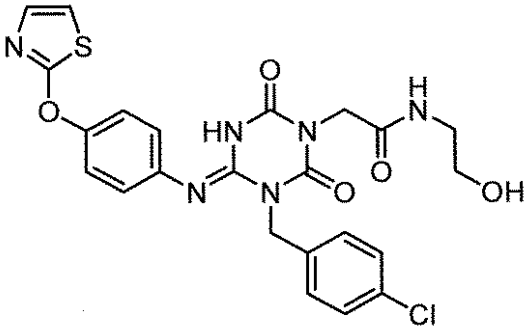
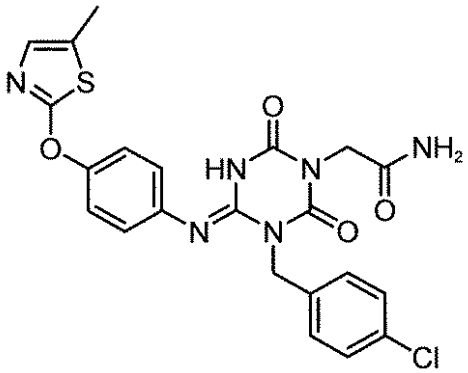
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2636	2.20	513	3
	I-2637	2.45	456	3
	I-2638	2.29	465	3
	I-2639	2.13	480	3

【表５４９】

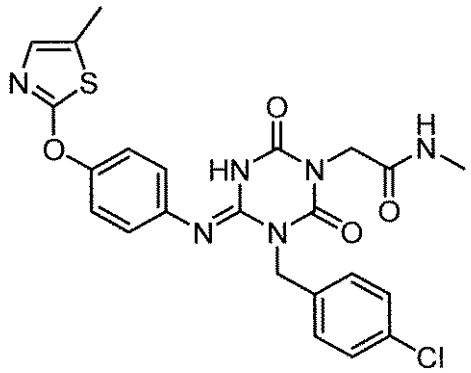
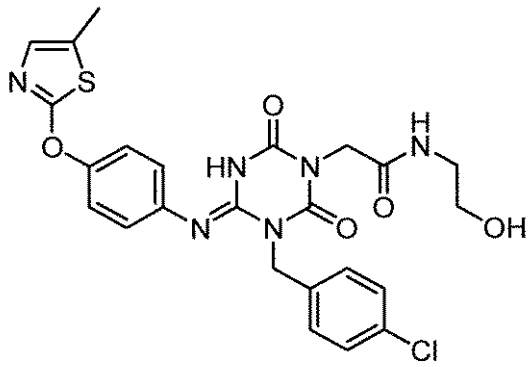
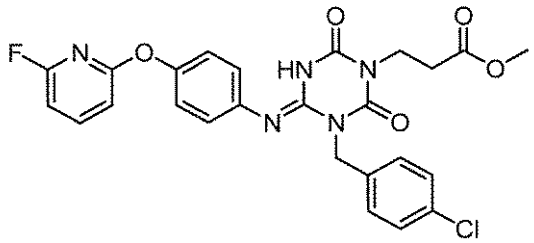
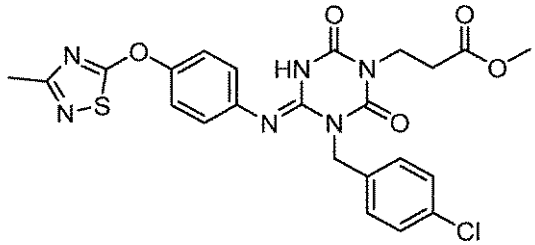
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2640	1.98	485	3
	I-2641	2.08	540	3
	I-2642	2.08	451	2
	I-2643	1.96	487	5

【０３６１】

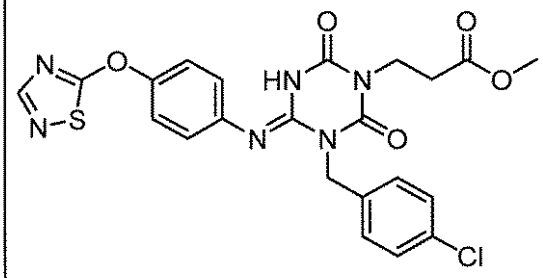
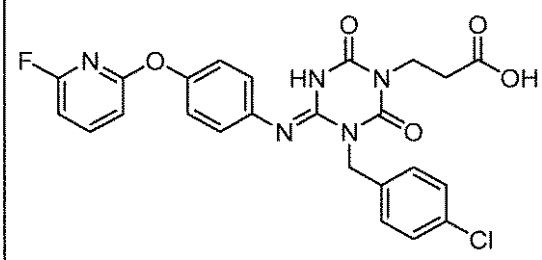
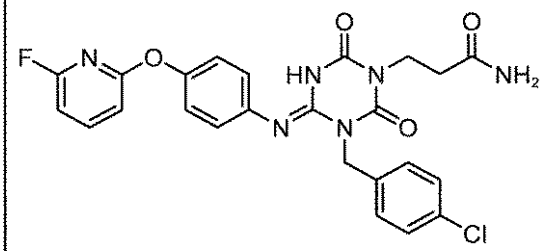
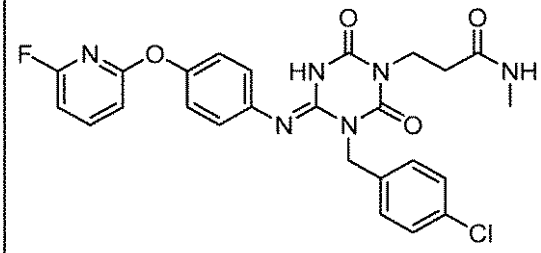
【表５５０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2644	1.80	485	5
	I-2645	1.87	499	5
	I-2646	1.75	529	5
	I-2647	1.95	499	5

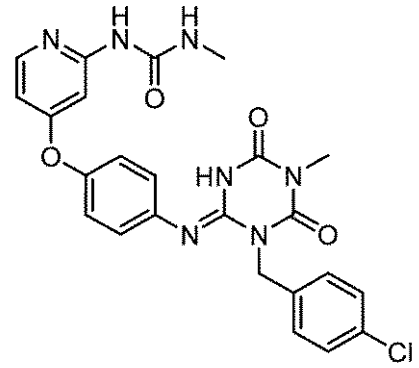
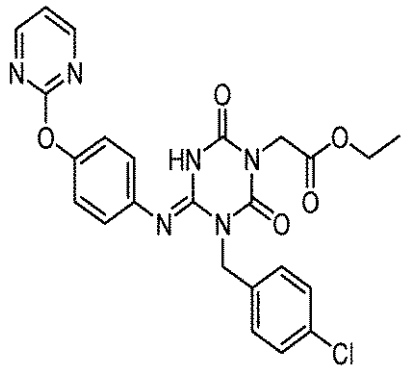
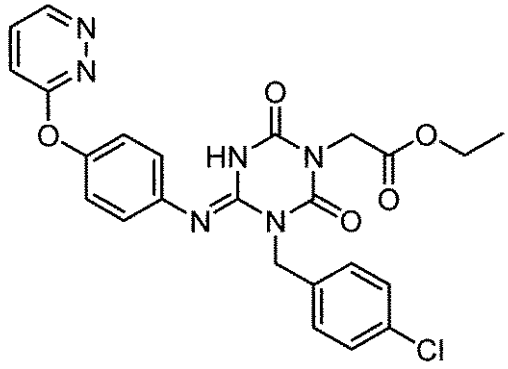
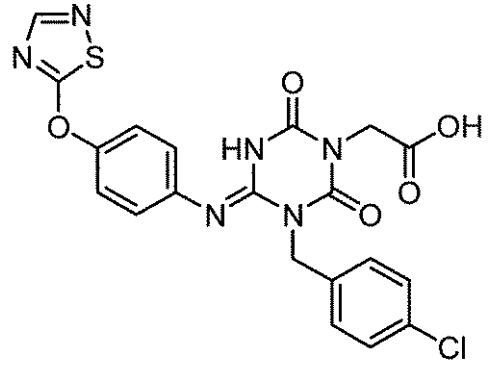
【表５５１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2648	2.01	513	5
	I-2649	1.90	543	5
	I-2650	2.37	526	5
	I-2651	2.27	529	5

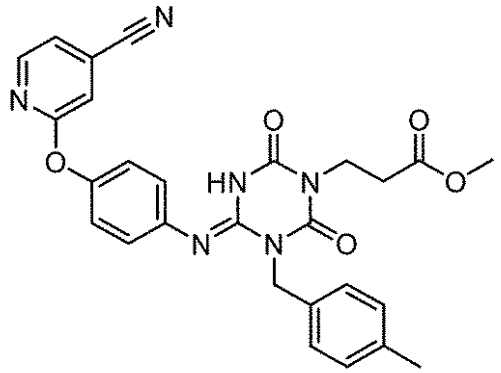
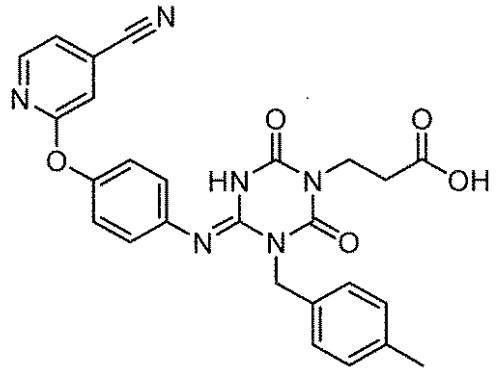
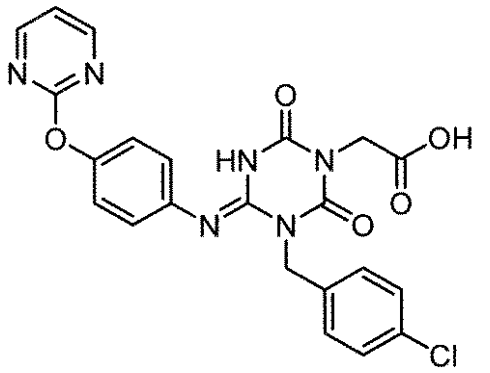
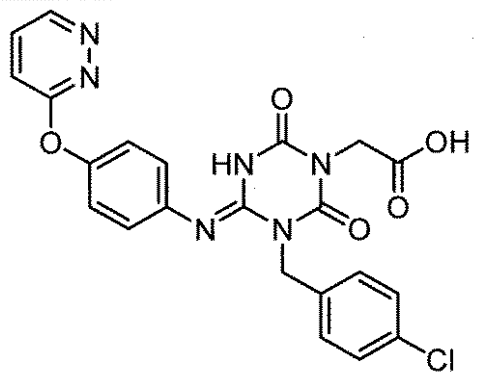
【表５５２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2652	2.20	515	5
	I-2653	2.14	512	5
	I-2654	1.98	511	5
	I-2655	2.03	525	5

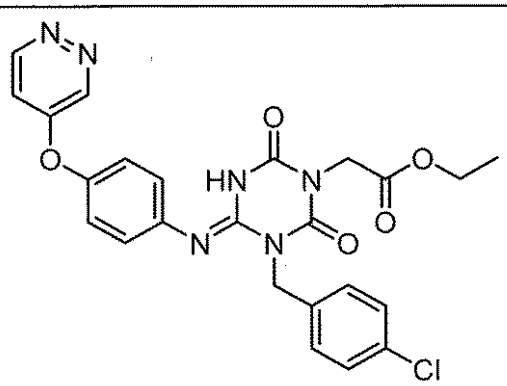
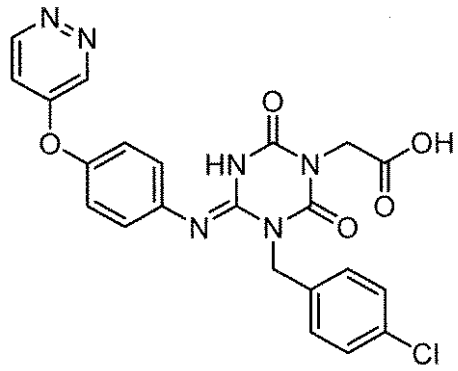
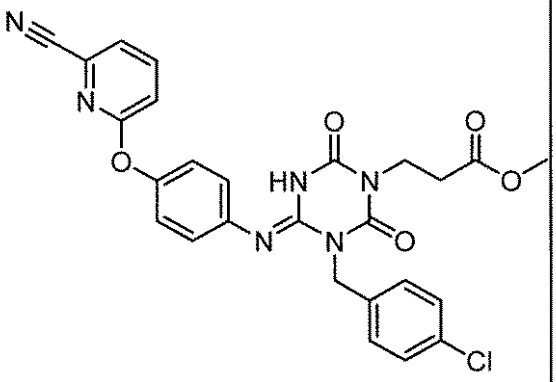
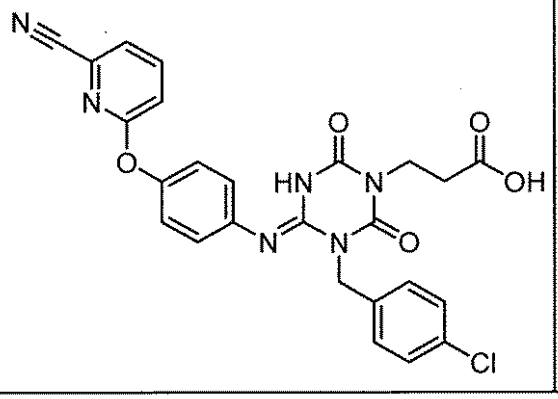
【表５５３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2656	1.51	508	2
	I-2657	2.05	509	5
	I-2658	2.03	509	5
	I-2659	1.85	487	5

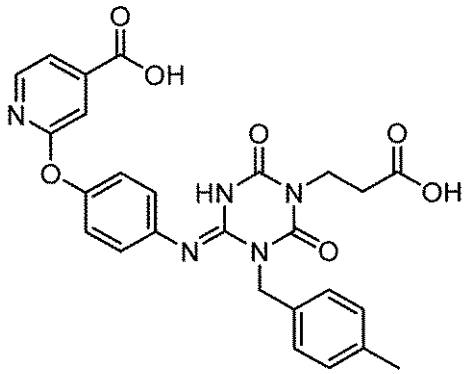
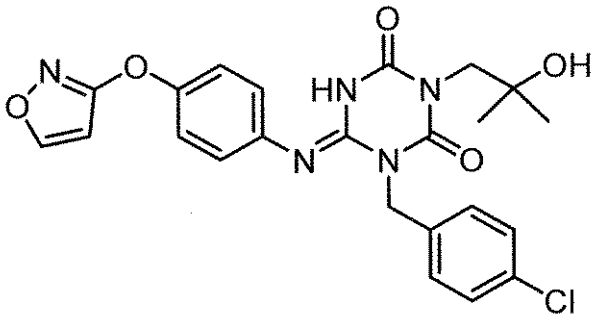
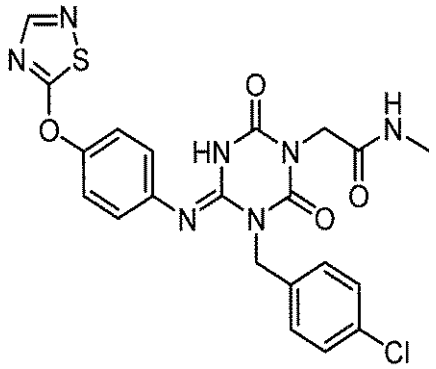
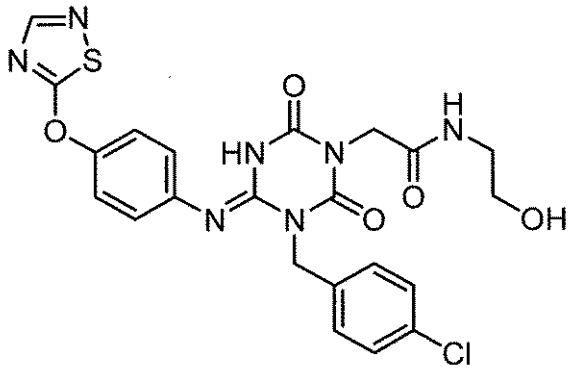
【表５５４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2660	2.23	513	3
	I-2661	1.99	499	3
	I-2662	1.68	481	5
	I-2663	1.68	481	5

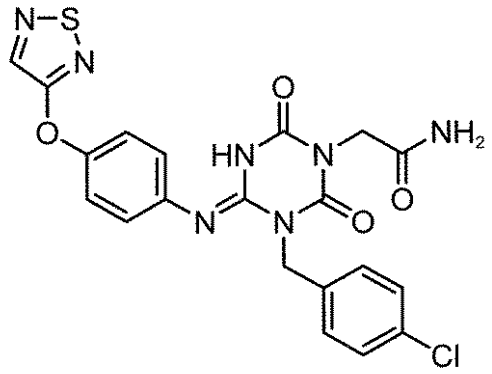
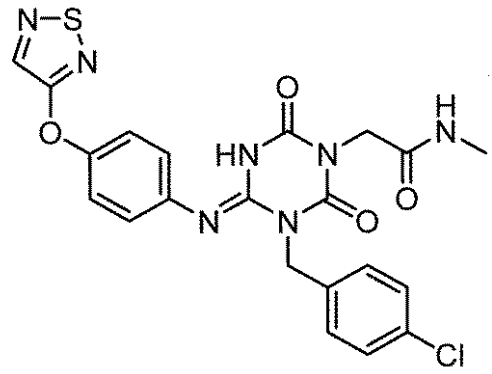
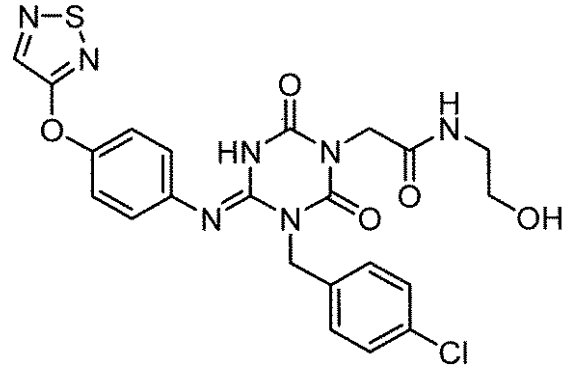
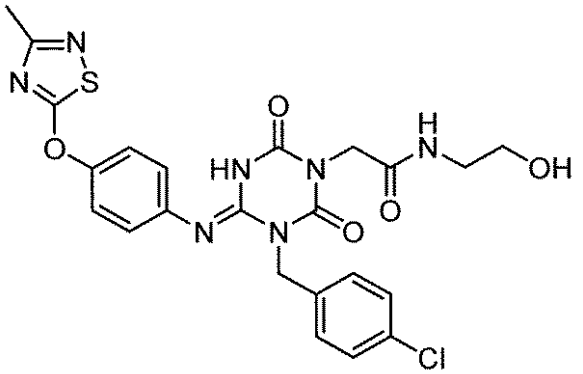
【表５５５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2664	1.88	509	5
	I-2665	1.52	481	5
	I-2666	2.29	533	3
	I-2667	2.04	519	3

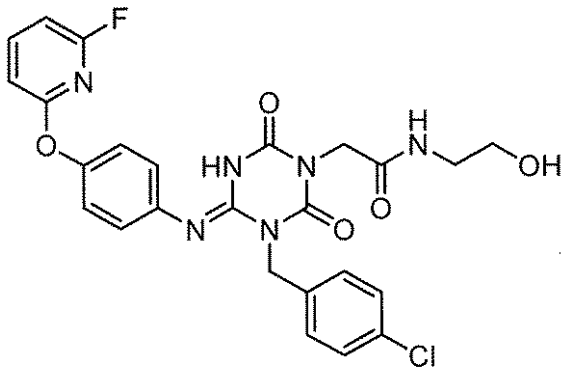
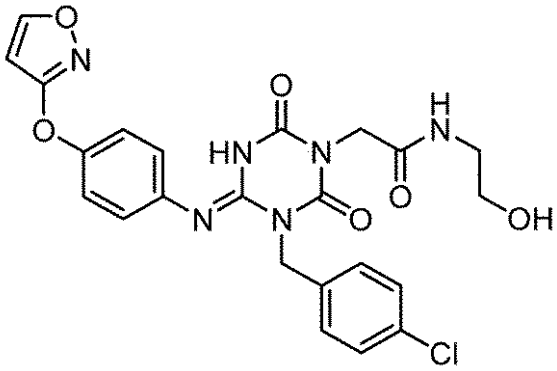
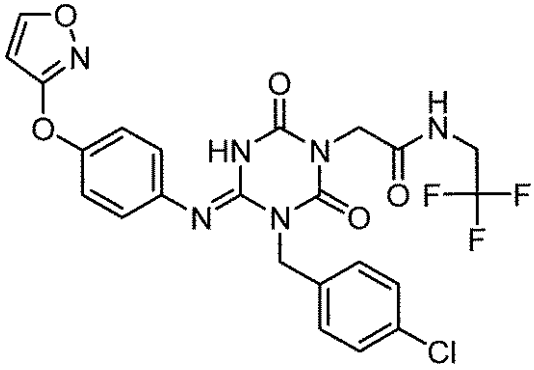
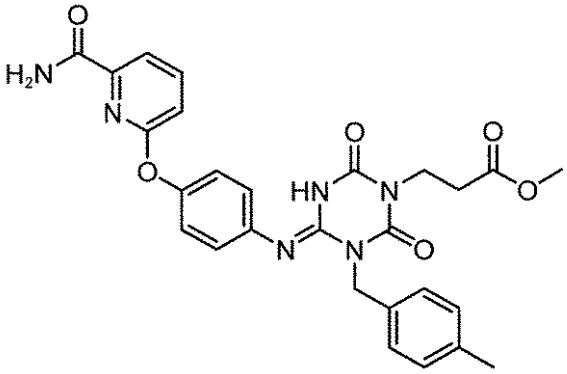
【表５５６】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2671	1.74	518	3
	I-2672	2.04	484	5
	I-2673	1.79	500	5
	I-2674	1.68	530	5

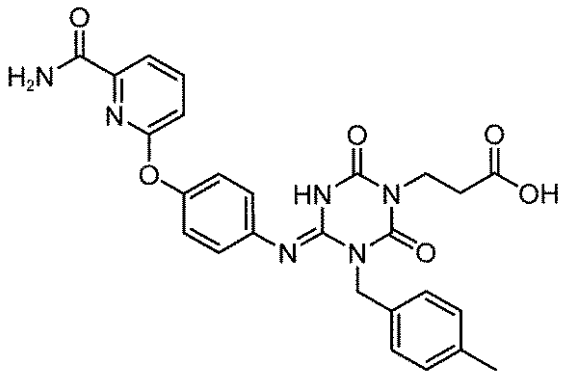
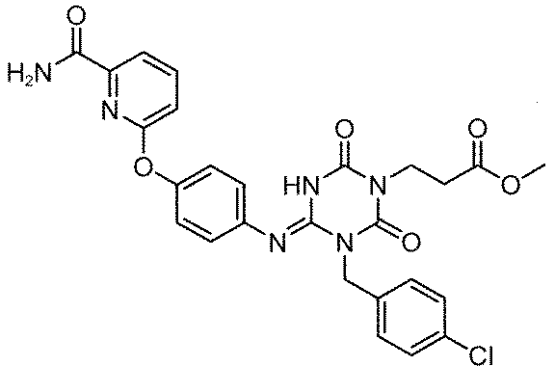
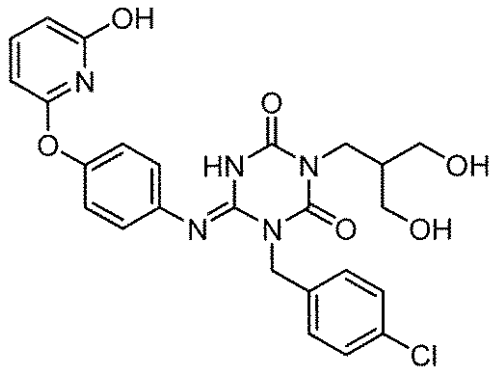
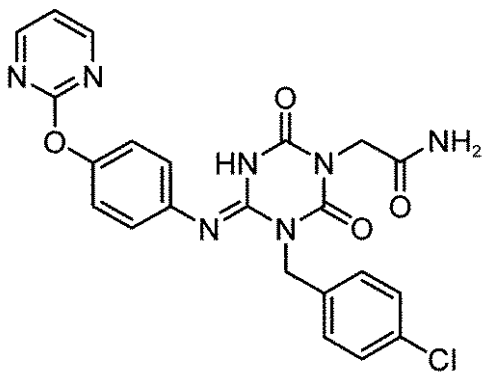
【表５５７】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2675	1.82	486	5
	I-2676	1.89	500	5
	I-2677	1.79	530	5
	I-2678	1.75	544	5

【表５５８】

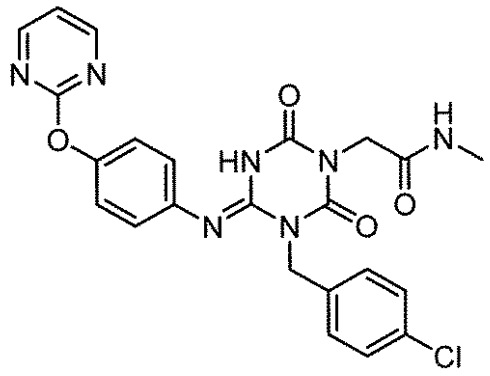
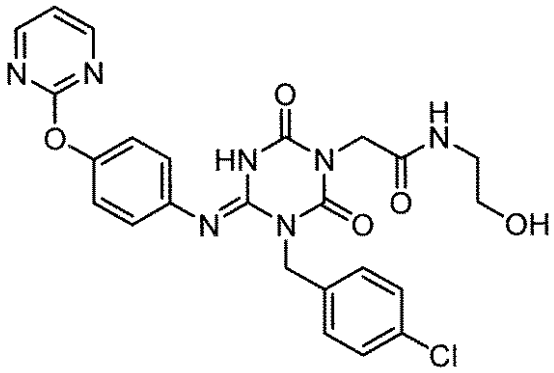
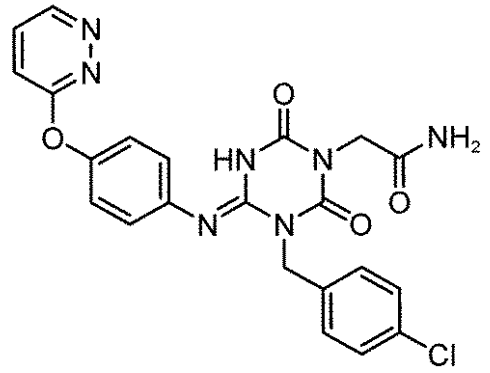
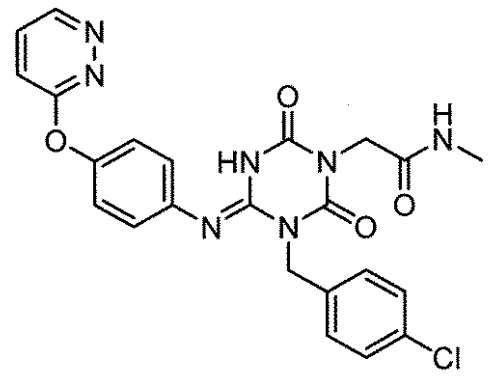
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2679	1.86	541	5
	I-2680	1.66	513	5
	I-2681	2.06	551	5
	I-2682	1.93	531	3

【表５５９】

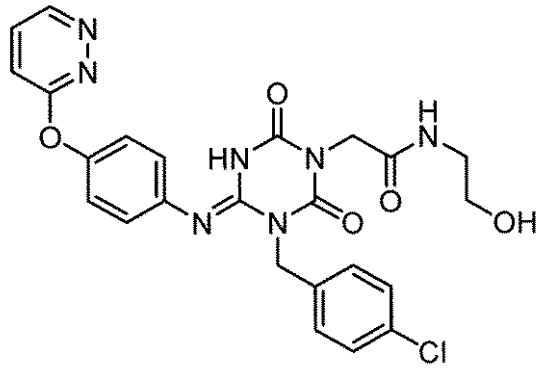
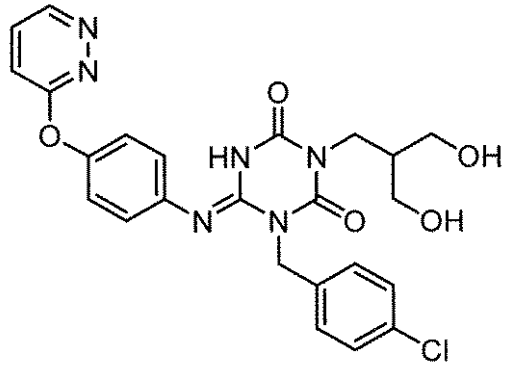
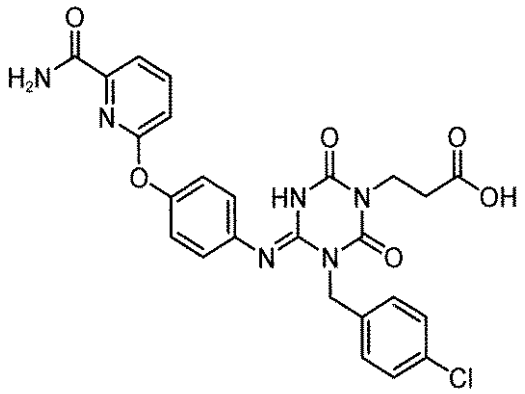
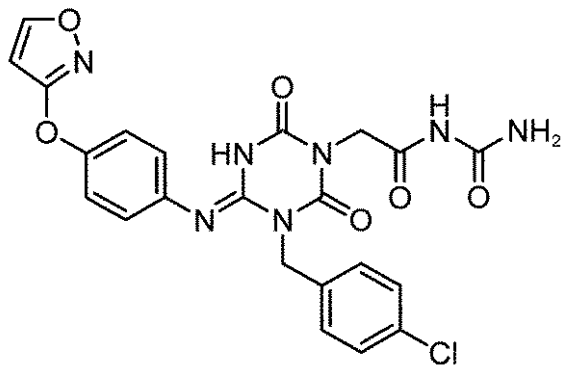
構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2683	1.72	517	3
	I-2684	2	551	3
	I-2685	1.65	526	3
	I-2686	1.55	480	5

【０３６２】

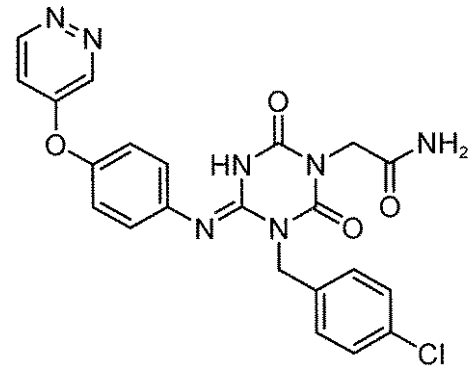
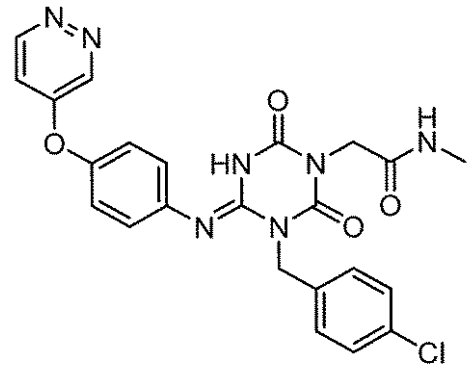
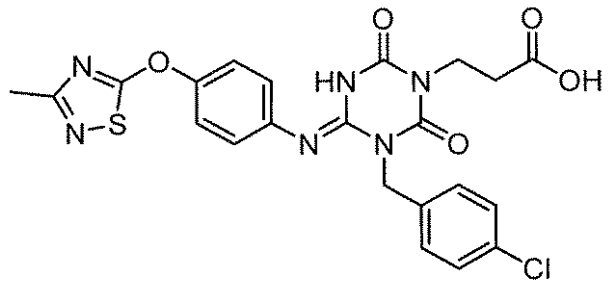
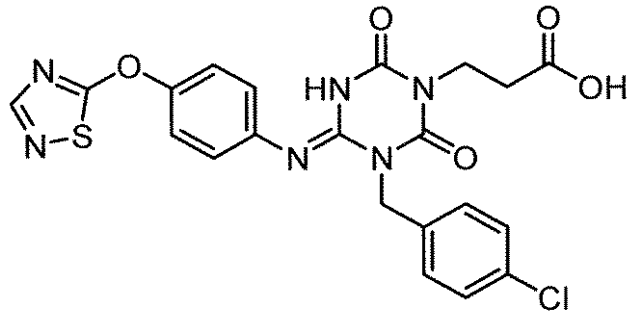
【表５６０】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2687	1.61	494	5
	I-2688	1.52	524	5
	I-2689	1.56	480	5
	I-2690	1.62	494	5

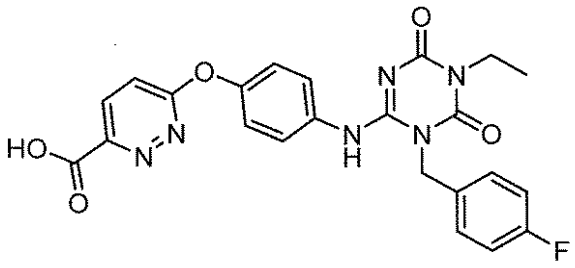
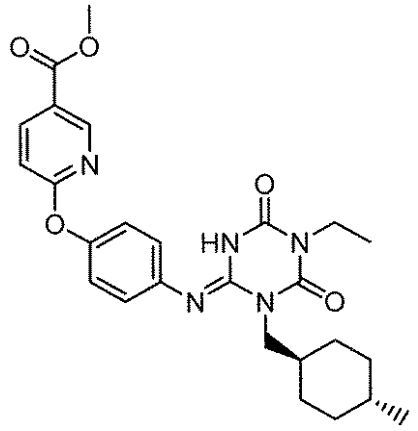
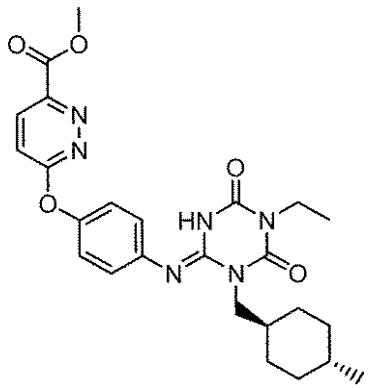
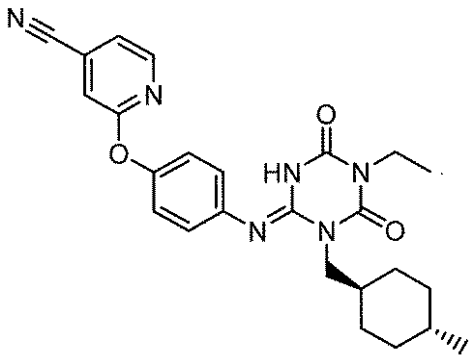
【表５６１】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2691	1.53	524	5
	I-2692	1.67	511	3
	I-2693	1.79	537	3
	I-2694	1.76	512	5

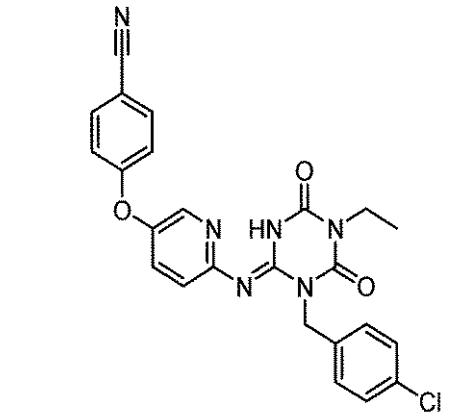
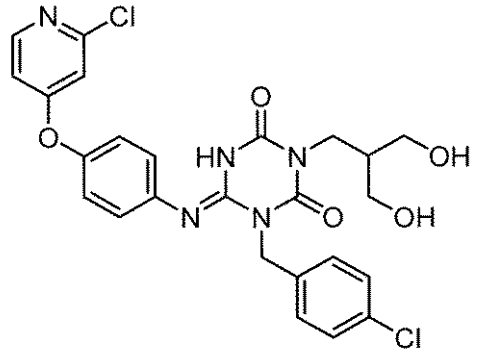
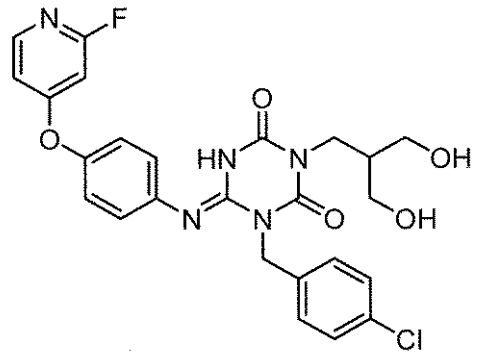
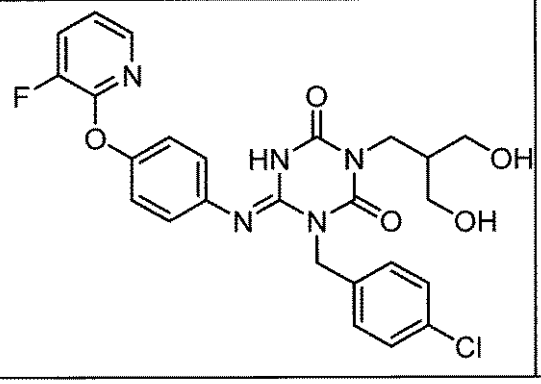
【表５６２】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2695	1.41	480	5
	I-2696	1.47	494	5
	I-2697	2.03	515	5
	I-2698	1.96	501	5

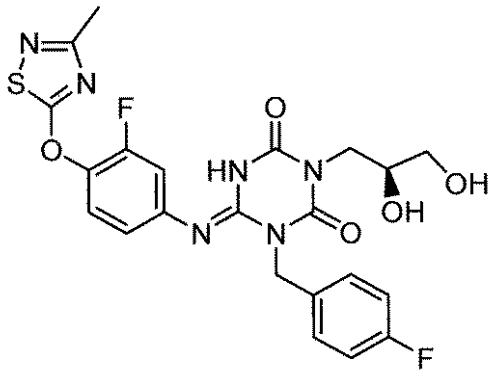
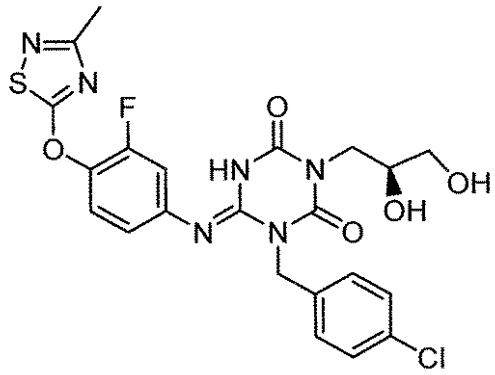
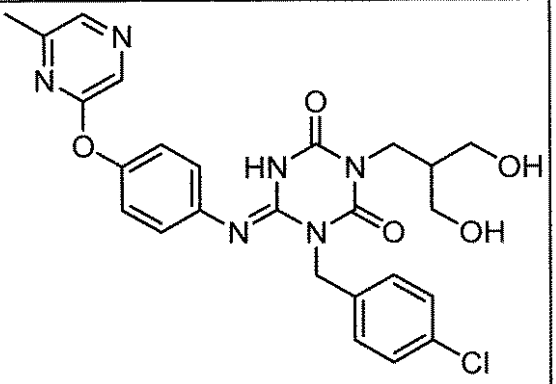
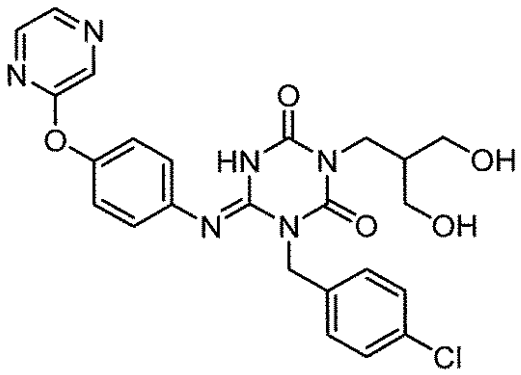
【表５６３】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2699	1.79	479	5
	I-2700	2.25	494	5
	I-2701	2.26	495	5
	I-2702	2.5	461	5

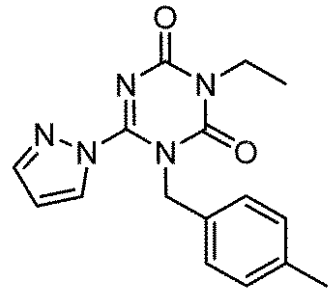
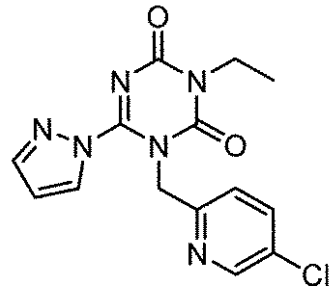
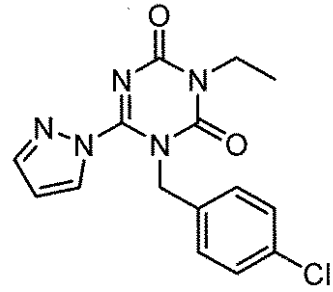
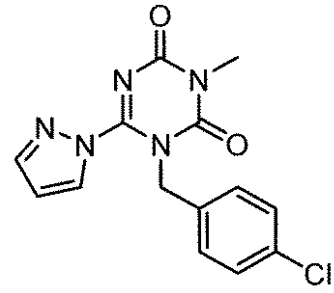
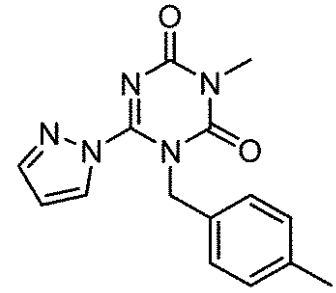
【表５６４】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2703	2.79	475	3
	I-2704	1.87	544	2
	I-2705	1.8	528	2
	I-2706	1.88	528	2

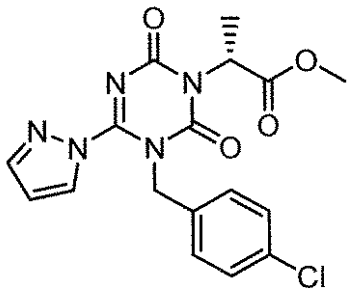
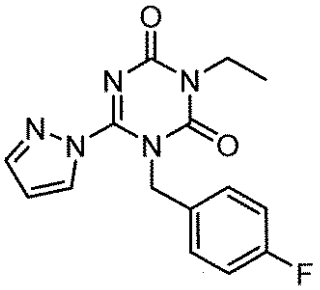
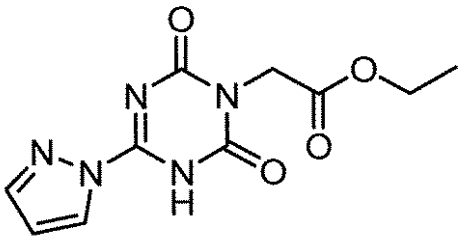
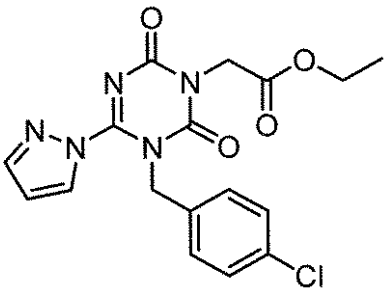
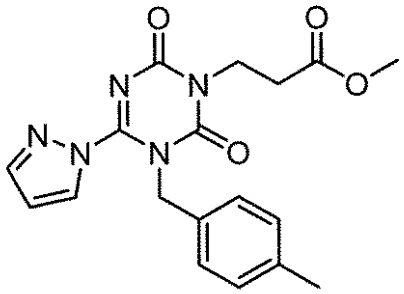
【表５６５】

構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]	メソッド
	I-2707	1.8	519	2
	I-2708	2.06	535	3
	I-2709	1.83	525	3
	I-2710	1.76	511	3

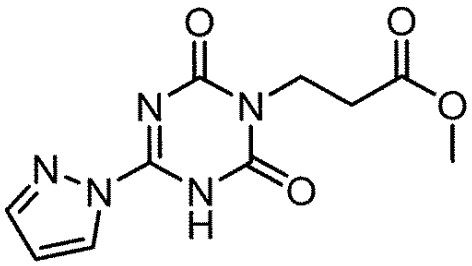
【表５６６】

構造式(中間体)	化合物番号	保持時間(分)	[M+H]	メソッド
	II－1	2.04	312	3
	II－2	1.73	333	3
	II－3	2.1	332	3
	II－4	1.93	317	3
	II－5	1.88	297	3

【表５６７】

構造式(中間体)	化合物番号	保持時間(分)	[M+H]	メソッド
	II－11	2.06	390	2
	II－12	1.88	316	3
	II－13	1.01	266	2
	II－14	2.07	390	2
	II－15	1.92	370	2

【表５６８】

構造式(中間体)	化合物番号	保持時間(分)	[M+H]	メソッド
	II－16	0.86	266	3

【０３６３】

試験例

試験例１：ヒトＰ２Ｘ$_3$受容体阻害活性の評価

ヒトＰ２Ｘ$_3$受容体遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋ登録配列Ｙ０７６８３）をＣ６ＢＵ－１細胞に導入した安定発現細胞株をＰＤＬコート９６穴マイクロプレートに１穴当たり８０００個になるように播種し、培地（８．３％ウシ胎児血清、８．３％ウマ血清、１％抗生物質抗真菌剤混合溶液を含むＤＭＥＭ)中で、３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養した。培地をＦｌｕｏ－３－ＡＭ　４μＭを含む添加液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭ ＫＣｌ、０．９ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、５．０ｍＭＣａＣｌ$_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、１０％ＢＳＡ、０．０８％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）に置換し、３７℃、５％二酸化炭素下で１時間インキュベーションした。洗浄用緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭＫＣｌ、０．９ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、５．０ｍＭ ＣａＣｌ$_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、ｐＨ７．５）により洗浄し、１穴当たり４０μＬの洗浄用緩衝液で満たした。マイクロプレートをハイスループットスクリーニングシステムＦＤＳＳ　３０００（浜松ホトニクス社）に設置した。ＦＤＳＳ　３０００による蛍光強度の測定を開始し、希釈用緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭ ＫＣｌ、０．９ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、５．０ｍＭ ＣａＣｌ$_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、０．１％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）により異なる濃度になるように希釈した被検化合物ＤＭＳＯ溶液を１穴当たり４０μＬずつＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注した。５分後、希釈用緩衝液で希釈した５０ｎＭ ＡＴＰ溶液５０μＬをＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注し、その後３分間蛍光強度の測定を継続した。測定した蛍光強度の値から、ＡＴＰ溶液添加後の蛍光強度の最大値を測定開始時の蛍光強度に対する比で表した比最大蛍光強度をマイクロプレートの穴毎に算出した。被検化合物を含まない場合の比最大蛍光強度の値を阻害０％、ＡＴＰの代わりに希釈用緩衝液を添加した場合の比最大蛍光強度の値を阻害１００％とし、阻害５０％となる濃度（ＩＣ$_{50}$）を算出して被検化合物の阻害活性を評価した。比最大蛍光強度の算出はＦＤＳＳ　ソフトウェア（浜松ホトニクス社）を用いて行った。ＩＣ$_{50}$の算出はマイクロソフト・エクセル（Microsoft社）およびＸＬｆｉｔ（idbs社）のソフトウェアを用いて行った。

本発明化合物の試験結果を以下の表に示す。

【０３６４】

【表５６９】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0020	0.389	I-0897	0.025	I-1555	0.016
I-0021	0.197	I-0898	0.020	I-1556	0.011
I-0029	0.595	I-0899	0.023	I-1558	0.008
I-0097	0.505	I-0900	0.018	I-1559	0.005
I-0116	0.484	I-0901	0.007	I-1560	0.051
I-0117	0.387	I-0902	0.010	I-1561	0.032
I-0118	0.231	I-0903	0.004	I-1562	0.006
I-0121	0.246	I-0904	0.011	I-1563	0.031
I-0123	0.815	I-0905	0.022	I-1564	0.013
I-0126	0.689	I-0906	0.008	I-1565	0.008
I-0128	0.840	I-0907	0.007	I-1566	0.008
I-0130	0.953	I-0908	0.013	I-1567	0.012
I-0133	0.339	I-0909	0.007	I-1568	0.010
I-0138	0.619	I-0910	0.008	I-1569	0.004
I-0141	0.685	I-0911	0.015	I-1570	0.008
I-0162	0.379	I-0912	0.010	I-1571	0.004
I-0164	0.860	I-0913	0.009	I-1572	0.005
I-0181	0.985	I-0914	0.074	I-1573	0.004
I-0182	0.714	I-0915	0.075	I-1574	0.018
I-0200	0.128	I-0916	0.019	I-1575	0.009
I-0203	0.110	I-0917	0.019	I-1576	0.008
I-0204	0.558	I-0918	0.014	I-1577	0.007
I-0217	0.268	I-0919	0.014	I-1578	0.006
I-0218	0.505	I-0920	0.037	I-1579	0.007
I-0221	0.276	I-0921	0.030	I-1580	0.006
I-0223	0.909	I-0922	0.029	I-1581	0.007
I-0227	0.970	I-0923	0.015	I-1582	0.007
I-0228	0.031	I-0924	0.030	I-1583	0.332
I-0234	0.298	I-0925	0.059	I-1585	0.014
I-0235	0.985	I-0926	0.031	I-1586	0.013
I-0237	0.230	I-0927	0.021	I-1587	0.038
I-0238	0.658	I-0928	0.014	I-1588	0.067
I-0239	0.116	I-0929	0.045	I-1589	0.158
I-0240	0.953	I-0930	0.030	I-1590	0.998
I-0241	0.447	I-0931	0.012	I-1595	0.006
I-0242	0.787	I-0932	0.021	I-1596	0.004
I-0243	0.450	I-0933	0.082	I-1597	0.004
I-0244	0.045	I-0934	0.057	I-1598	0.005
I-0245	0.168	I-0935	0.038	I-1599	0.005
I-0246	0.996	I-0936	0.065	I-1600	0.011
I-0248	0.420	I-0937	0.022	I-1601	0.024
I-0254	0.144	I-0938	0.035	I-1602	0.005
I-0255	0.520	I-0939	0.034	I-1603	0.005
I-0256	0.867	I-0940	0.008	I-1604	0.008
I-0257	0.682	I-0941	0.005	I-1605	0.018
I-0258	0.683	I-0942	0.022	I-1606	0.015
I-0266	0.861	I-0943	0.061	I-1607	0.035
I-0269	0.415	I-0945	0.173	I-1608	0.100
I-0270	0.271	I-0946	0.239	I-1609	0.187
I-0271	0.032	I-0947	0.024	I-1610	0.251
I-0272	0.180	I-0948	0.019	I-1611	0.008
I-0273	0.038	I-0949	0.021	I-1612	0.005
I-0274	0.009	I-0950	0.020	I-1613	0.006
I-0275	0.021	I-0951	0.033	I-1614	0.009
I-0276	0.012	I-0952	0.741	I-1615	0.012

【表５７０】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0277	0.038	I-0953	0.042	I-1616	0.007
I-0278	0.931	I-0954	0.023	I-1617	0.027
I-0280	0.030	I-0955	0.028	I-1618	0.008
I-0281	0.012	I-0956	0.139	I-1619	0.006
I-0282	0.027	I-0957	0.025	I-1620	0.014
I-0283	0.019	I-0958	0.030	I-1621	0.004
I-0284	0.629	I-0959	0.007	I-1622	0.004
I-0285	0.014	I-0960	0.070	I-1623	0.007
I-0286	0.277	I-0961	0.074	I-1624	0.008
I-0287	0.222	I-0962	0.031	I-1625	0.006
I-0288	0.093	I-0963	0.662	I-1626	0.018
I-0289	0.066	I-0964	0.344	I-1627	0.009
I-0290	0.266	I-0965	0.021	I-1628	0.683
I-0291	0.009	I-0966	0.017	I-1629	0.004
I-0292	0.034	I-0967	0.019	I-1630	0.015
I-0293	0.351	I-0968	0.107	I-1631	0.008
I-0294	0.040	I-0969	0.047	I-1632	0.389
I-0295	0.046	I-0970	0.020	I-1633	0.016
I-0296	0.176	I-0971	0.030	I-1635	0.005
I-0297	0.045	I-0972	0.038	I-1636	0.009
I-0298	0.027	I-0973	0.019	I-1637	0.012
I-0299	0.046	I-0974	0.029	I-1638	0.013
I-0300	0.025	I-0975	0.043	I-1639	0.014
I-0301	0.048	I-0976	0.069	I-1640	0.013
I-0305	0.946	I-0977	0.015	I-1641	0.020
I-0307	0.250	I-0978	0.013	I-1642	0.551
I-0309	0.357	I-0979	0.006	I-1643	0.005
I-0310	0.389	I-0980	0.011	I-1644	0.005
I-0311	0.142	I-0981	0.010	I-1646	0.043
I-0312	0.104	I-0982	0.017	I-1647	0.677
I-0313	0.178	I-0983	0.007	I-1648	0.160
I-0314	0.555	I-0984	0.021	I-1649	0.285
I-0315	0.183	I-0985	0.026	I-1650	0.009
I-0316	0.712	I-0986	0.031	I-1651	0.054
I-0317	0.137	I-0987	0.015	I-1653	0.014
I-0320	0.083	I-0988	0.093	I-1654	0.066
I-0321	0.033	I-0989	0.068	I-1655	0.667
I-0322	0.112	I-0990	0.051	I-1656	0.007
I-0323	0.148	I-0991	0.022	I-1657	0.009
I-0324	0.309	I-0992	0.024	I-1658	0.006
I-0325	0.665	I-0993	0.020	I-1659	0.006
I-0326	0.011	I-0994	0.020	I-1660	0.005
I-0328	0.124	I-0995	0.276	I-1661	0.006
I-0329	0.266	I-0996	0.032	I-1662	0.011
I-0330	0.594	I-0997	0.680	I-1663	0.008
I-0331	0.066	I-0998	0.024	I-1665	0.007
I-0332	0.008	I-0999	0.174	I-1666	0.010
I-0333	0.192	I-1000	0.116	I-1668	0.309
I-0334	0.099	I-1001	0.292	I-1670	0.007
I-0335	0.007	I-1002	0.298	I-1671	0.006
I-0338	0.053	I-1003	0.229	I-1673	0.014
I-0339	0.775	I-1004	0.085	I-1674	0.971
I-0340	0.336	I-1005	0.031	I-1676	0.854
I-0341	0.149	I-1006	0.118	I-1677	0.017
I-0342	0.005	I-1007	0.015	I-1678	0.111

【表５７１】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0343	0.021	I-1008	0.108	I-1679	0.007
I-0344	0.128	I-1009	0.069	I-1680	0.730
I-0346	0.016	I-1010	0.004	I-1682	0.140
I-0347	0.251	I-1011	0.021	I-1683	0.310
I-0348	0.013	I-1012	0.051	I-1686	0.115
I-0349	0.113	I-1013	0.005	I-1689	0.882
I-0350	0.010	I-1014	0.017	I-1691	0.022
I-0351	0.015	I-1015	0.007	I-1692	0.582
I-0352	0.036	I-1016	0.017	I-1700	0.012
I-0353	0.018	I-1017	0.550	I-1701	0.003
I-0354	0.008	I-1018	0.008	I-1702	0.004
I-0355	0.020	I-1019	0.007	I-1703	0.004
I-0356	0.012	I-1020	0.006	I-1704	0.015
I-0357	0.047	I-1021	0.007	I-1705	0.014
I-0358	0.055	I-1022	0.014	I-1708	0.017
I-0359	0.040	I-1023	0.300	I-1709	0.167
I-0360	0.148	I-1024	0.161	I-1710	0.006
I-0361	0.076	I-1025	0.134	I-1711	0.005
I-0362	0.007	I-1026	0.182	I-1712	0.004
I-0363	0.078	I-1027	0.041	I-1713	0.003
I-0364	0.030	I-1028	0.078	I-1714	0.003
I-0365	0.018	I-1029	0.035	I-1715	0.021
I-0366	0.046	I-1030	0.014	I-1717	0.002
I-0367	0.040	I-1031	0.064	I-1725	0.953
I-0368	0.041	I-1032	0.033	I-1729	0.669
I-0369	0.007	I-1033	0.067	I-1731	0.005
I-0370	0.154	I-1034	0.005	I-1732	0.011
I-0371	0.063	I-1035	0.065	I-1733	0.003
I-0372	0.964	I-1036	0.005	I-1734	0.005
I-0373	0.185	I-1037	0.093	I-1735	0.003
I-0374	0.080	I-1038	0.006	I-1736	0.009
I-0375	0.152	I-1039	0.083	I-1737	0.019
I-0377	0.755	I-1040	0.128	I-1738	0.005
I-0378	0.347	I-1041	0.101	I-1739	0.007
I-0379	0.330	I-1042	0.148	I-1741	0.055
I-0380	0.034	I-1043	0.010	I-1742	0.135
I-0382	0.096	I-1044	0.019	I-1743	0.861
I-0383	0.532	I-1045	0.159	I-1744	0.242
I-0385	0.908	I-1046	0.028	I-1746	0.129
I-0386	0.041	I-1047	0.154	I-1747	0.201
I-0387	0.037	I-1048	0.038	I-1748	0.236
I-0388	0.036	I-1049	0.177	I-1750	0.021
I-0389	0.064	I-1050	0.389	I-1752	0.004
I-0390	0.067	I-1051	0.100	I-1753	0.009
I-0391	0.133	I-1052	0.019	I-1754	0.005
I-0392	0.038	I-1053	0.079	I-1756	0.030
I-0394	0.435	I-1054	0.018	I-1757	0.012
I-0396	0.019	I-1055	0.091	I-1759	0.408
I-0397	0.007	I-1056	0.177	I-1764	0.035
I-0398	0.008	I-1057	0.089	I-1765	0.009
I-0399	0.044	I-1058	0.043	I-1766	0.018
I-0400	0.007	I-1059	0.123	I-1767	0.055
I-0401	0.443	I-1060	0.029	I-1768	0.006
I-0402	0.015	I-1061	0.174	I-1769	0.003
I-0403	0.012	I-1062	0.037	I-1770	0.788

【表５７２】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0404	0.032	I-1063	0.152	I-1771	0.014
I-0405	0.030	I-1064	0.257	I-1772	0.297
I-0406	0.027	I-1065	0.085	I-1773	0.029
I-0407	0.010	I-1066	0.425	I-1774	0.255
I-0408	0.012	I-1067	0.093	I-1777	0.636
I-0409	0.044	I-1068	0.541	I-1779	0.203
I-0410	0.061	I-1069	0.111	I-1780	0.932
I-0412	0.099	I-1070	0.471	I-1781	0.518
I-0413	0.007	I-1071	0.998	I-1783	0.170
I-0414	0.314	I-1072	0.252	I-1784	0.950
I-0415	0.035	I-1073	0.092	I-1786	0.621
I-0416	0.035	I-1074	0.086	I-1788	0.005
I-0417	0.200	I-1076	0.177	I-1789	0.030
I-0418	0.071	I-1077	0.064	I-1792	0.020
I-0419	0.053	I-1078	0.218	I-1793	0.984
I-0420	0.019	I-1080	0.066	I-1794	0.380
I-0421	0.006	I-1081	0.030	I-1795	0.795
I-0422	0.004	I-1082	0.063	I-1796	0.587
I-0423	0.049	I-1083	0.125	I-1797	0.006
I-0424	0.016	I-1084	0.392	I-1798	0.150
I-0425	0.211	I-1085	0.034	I-1799	0.382
I-0426	0.678	I-1086	0.291	I-1800	0.510
I-0428	0.779	I-1087	0.071	I-1801	0.687
I-0430	0.004	I-1088	0.548	I-1804	0.162
I-0431	0.026	I-1089	0.487	I-1805	0.005
I-0432	0.199	I-1090	0.135	I-1807	0.006
I-0434	0.079	I-1091	0.179	I-1808	0.004
I-0438	0.398	I-1092	0.069	I-1809	0.339
I-0440	0.943	I-1093	0.038	I-1810	0.682
I-0441	0.034	I-1094	0.103	I-1812	0.630
I-0442	0.349	I-1095	0.144	I-1814	0.299
I-0443	0.407	I-1096	0.094	I-1815	0.367
I-0444	0.006	I-1097	0.141	I-1816	0.300
I-0445	0.008	I-1098	0.074	I-1817	0.052
I-0446	0.006	I-1099	0.070	I-1818	0.829
I-0447	0.005	I-1100	0.043	I-1819	0.873
I-0448	0.018	I-1101	0.053	I-1820	0.204
I-0449	0.055	I-1102	0.148	I-1821	0.429
I-0450	0.011	I-1103	0.423	I-1822	0.332
I-0451	0.117	I-1104	0.011	I-1826	0.751
I-0452	0.207	I-1105	0.152	I-1827	0.913
I-0453	0.017	I-1106	0.007	I-1829	0.092
I-0454	0.008	I-1107	0.043	I-1830	0.869
I-0455	0.020	I-1108	0.050	I-1831	0.739
I-0456	0.279	I-1109	0.430	I-1832	0.032
I-0457	0.388	I-1110	0.397	I-1833	0.580
I-0459	0.036	I-1111	0.161	I-1834	0.325
I-0460	0.016	I-1112	0.872	I-1835	0.008
I-0461	0.003	I-1113	0.123	I-1836	0.787
I-0462	0.005	I-1114	0.214	I-1839	0.107
I-0463	0.024	I-1115	0.516	I-1840	0.007
I-0464	0.030	I-1118	0.387	I-1841	0.006
I-0465	0.008	I-1120	0.534	I-1842	0.005
I-0466	0.003	I-1122	0.008	I-1843	0.004
I-0467	0.004	I-1123	0.014	I-1844	0.004

【表５７３】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0468	0.039	I-1124	0.532	I-1845	0.033
I-0469	0.016	I-1125	0.004	I-1846	0.015
I-0470	0.009	I-1126	0.008	I-1847	0.006
I-0471	0.004	I-1127	0.068	I-1848	0.014
I-0472	0.074	I-1128	0.021	I-1849	0.007
I-0473	0.564	I-1129	0.011	I-1851	0.004
I-0474	0.057	I-1130	0.133	I-1852	0.005
I-0475	0.037	I-1131	0.105	I-1853	0.004
I-0476	0.037	I-1132	0.586	I-1854	0.004
I-0477	0.137	I-1133	0.051	I-1855	0.021
I-0478	0.101	I-1134	0.035	I-1856	0.008
I-0479	0.080	I-1135	0.018	I-1857	0.007
I-0480	0.024	I-1136	0.204	I-1858	0.005
I-0481	0.047	I-1137	0.678	I-1859	0.005
I-0482	0.583	I-1139	0.052	I-1860	0.150
I-0483	0.014	I-1140	0.044	I-1862	0.552
I-0484	0.571	I-1141	0.911	I-1863	0.005
I-0485	0.035	I-1142	0.802	I-1864	0.186
I-0486	0.056	I-1143	0.024	I-1865	0.357
I-0487	0.629	I-1144	0.764	I-1869	0.328
I-0488	0.007	I-1146	0.009	I-1870	0.004
I-0489	0.012	I-1147	0.010	I-1871	0.006
I-0490	0.012	I-1148	0.086	I-1872	0.015
I-0492	0.100	I-1149	0.065	I-1873	0.002
I-0493	0.290	I-1150	0.551	I-1874	0.013
I-0494	0.198	I-1151	0.046	I-1875	0.013
I-0495	0.042	I-1152	0.110	I-1876	0.035
I-0496	0.027	I-1153	0.071	I-1877	0.036
I-0497	0.124	I-1154	0.131	I-1878	0.010
I-0498	0.010	I-1155	0.009	I-1879	0.128
I-0499	0.046	I-1156	0.006	I-1880	0.015
I-0500	0.027	I-1157	0.052	I-1881	0.006
I-0501	0.102	I-1158	0.063	I-1882	0.016
I-0502	0.952	I-1159	0.043	I-1883	0.007
I-0503	0.034	I-1160	0.973	I-1884	0.296
I-0504	0.125	I-1161	0.148	I-1885	0.007
I-0505	0.125	I-1162	0.179	I-1886	0.003
I-0506	0.458	I-1163	0.823	I-1887	0.003
I-0507	0.009	I-1166	0.126	I-1888	0.010
I-0508	0.137	I-1168	0.004	I-1889	0.023
I-0509	0.013	I-1171	0.025	I-1892	0.113
I-0510	0.191	I-1172	0.097	I-1893	0.178
I-0511	0.020	I-1173	0.009	I-1894	0.023
I-0512	0.050	I-1174	0.027	I-1896	0.014
I-0513	0.015	I-1175	0.883	I-1897	0.024
I-0514	0.120	I-1176	0.834	I-1898	0.011
I-0515	0.279	I-1177	0.273	I-1899	0.004
I-0516	0.301	I-1178	0.017	I-1900	0.016
I-0517	0.511	I-1179	0.033	I-1901	0.015
I-0518	0.652	I-1182	0.056	I-1902	0.008
I-0519	0.098	I-1183	0.047	I-1903	0.004
I-0524	0.006	I-1184	0.138	I-1904	0.008
I-0525	0.005	I-1185	0.116	I-1905	0.005
I-0526	0.015	I-1186	0.033	I-1906	0.006
I-0527	0.007	I-1187	0.058	I-1907	0.008

【０３６５】

【表５７４】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0528	0.012	I-1188	0.131	I-1908	0.070
I-0529	0.080	I-1189	0.033	I-1911	0.253
I-0530	0.004	I-1190	0.005	I-1912	0.029
I-0531	0.029	I-1191	0.022	I-1913	0.019
I-0532	0.072	I-1192	0.020	I-1914	0.046
I-0533	0.060	I-1193	0.040	I-1915	0.023
I-0534	0.054	I-1194	0.031	I-1916	0.995
I-0535	0.024	I-1195	0.221	I-1917	0.023
I-0536	0.033	I-1197	0.008	I-1918	0.012
I-0537	0.053	I-1198	0.035	I-1919	0.214
I-0538	0.022	I-1199	0.036	I-1923	0.084
I-0539	0.034	I-1200	0.045	I-1925	0.006
I-0540	0.010	I-1201	0.788	I-1926	0.010
I-0541	0.029	I-1202	0.093	I-1927	0.007
I-0542	0.010	I-1203	0.532	I-1928	0.005
I-0543	0.018	I-1204	0.005	I-1930	0.029
I-0544	0.052	I-1205	0.002	I-1931	0.009
I-0545	0.046	I-1206	0.043	I-1932	0.095
I-0546	0.019	I-1207	0.015	I-1934	0.198
I-0547	0.016	I-1208	0.021	I-1935	0.009
I-0548	0.007	I-1209	0.006	I-1937	0.022
I-0549	0.027	I-1210	0.037	I-1938	0.312
I-0550	0.058	I-1211	0.030	I-1939	0.030
I-0551	0.096	I-1212	0.090	I-1940	0.055
I-0552	0.172	I-1213	0.104	I-1941	0.005
I-0553	0.601	I-1214	0.070	I-1942	0.049
I-0554	0.006	I-1215	0.027	I-1943	0.258
I-0555	0.459	I-1216	0.013	I-1944	0.011
I-0556	0.011	I-1217	0.005	I-1945	0.008
I-0557	0.012	I-1218	0.061	I-1946	0.025
I-0558	0.019	I-1219	0.029	I-1947	0.353
I-0559	0.033	I-1220	0.013	I-1948	0.022
I-0560	0.034	I-1221	0.117	I-1949	0.005
I-0561	0.023	I-1222	0.017	I-1950	0.029
I-0562	0.034	I-1223	0.297	I-1951	0.025
I-0563	0.139	I-1224	0.054	I-1952	0.781
I-0564	0.013	I-1225	0.082	I-1953	0.016
I-0565	0.005	I-1226	0.122	I-1954	0.005
I-0566	0.019	I-1227	0.030	I-1955	0.097
I-0567	0.005	I-1228	0.009	I-1956	0.034
I-0568	0.097	I-1229	0.004	I-1957	0.022
I-0569	0.007	I-1230	0.004	I-1958	0.016
I-0570	0.008	I-1231	0.036	I-1959	0.065
I-0571	0.027	I-1232	0.005	I-1960	0.054
I-0572	0.040	I-1233	0.325	I-1961	0.013
I-0573	0.048	I-1234	0.230	I-1962	0.065
I-0574	0.015	I-1235	0.214	I-1963	0.013
I-0576	0.568	I-1236	0.013	I-1964	0.277
I-0577	0.430	I-1237	0.183	I-1965	0.003
I-0578	0.254	I-1238	0.002	I-1966	0.011
I-0579	0.614	I-1239	0.732	I-1967	0.008
I-0581	0.145	I-1240	0.018	I-1968	0.015
I-0582	0.365	I-1241	0.108	I-1969	0.021
I-0583	0.038	I-1242	0.015	I-1970	0.082
I-0584	0.248	I-1243	0.012	I-1971	0.061

【表５７５】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0586	0.611	I-1244	0.473	I-1972	0.243
I-0587	0.299	I-1245	0.003	I-1973	0.002
I-0589	0.006	I-1246	0.006	I-1974	0.007
I-0590	0.004	I-1247	0.028	I-1976	0.017
I-0593	0.004	I-1248	0.006	I-1977	0.005
I-0596	0.010	I-1249	0.021	I-1978	0.005
I-0597	0.507	I-1250	0.054	I-1979	0.004
I-0599	0.038	I-1251	0.017	I-1980	0.007
I-0600	0.013	I-1252	0.023	I-1981	0.354
I-0601	0.031	I-1253	0.281	I-1982	0.009
I-0602	0.020	I-1254	0.045	I-1983	0.010
I-0603	0.012	I-1255	0.048	I-1984	0.009
I-0604	0.013	I-1256	0.018	I-1985	0.011
I-0605	0.025	I-1257	0.009	I-1986	0.016
I-0606	0.021	I-1258	0.008	I-1987	0.007
I-0607	0.012	I-1259	0.011	I-1988	0.391
I-0608	0.006	I-1260	0.031	I-1989	0.619
I-0609	0.031	I-1261	0.018	I-1990	0.002
I-0610	0.035	I-1262	0.163	I-1991	0.006
I-0611	0.037	I-1263	0.025	I-1992	0.240
I-0612	0.038	I-1264	0.031	I-1993	0.006
I-0613	0.011	I-1265	0.022	I-1994	0.010
I-0614	0.010	I-1266	0.049	I-1995	0.005
I-0615	0.005	I-1267	0.009	I-1996	0.004
I-0616	0.010	I-1268	0.052	I-1997	0.004
I-0617	0.067	I-1269	0.008	I-1998	0.034
I-0618	0.121	I-1270	0.012	I-1999	0.028
I-0619	0.014	I-1271	0.032	I-2000	0.003
I-0620	0.044	I-1272	0.007	I-2001	0.005
I-0621	0.058	I-1273	0.007	I-2002	0.008
I-0622	0.030	I-1274	0.006	I-2004	0.013
I-0623	0.020	I-1275	0.006	I-2005	0.003
I-0624	0.042	I-1276	0.078	I-2006	0.036
I-0625	0.066	I-1277	0.015	I-2007	0.017
I-0626	0.022	I-1278	0.033	I-2008	0.007
I-0627	0.091	I-1279	0.158	I-2009	0.472
I-0628	0.061	I-1280	0.027	I-2010	0.054
I-0629	0.127	I-1281	0.006	I-2011	0.010
I-0630	0.030	I-1282	0.004	I-2012	0.009
I-0631	0.010	I-1283	0.004	I-2013	0.003
I-0632	0.011	I-1284	0.015	I-2014	0.360
I-0633	0.004	I-1285	0.051	I-2015	0.032
I-0634	0.011	I-1286	0.034	I-2016	0.005
I-0635	0.019	I-1289	0.510	I-2017	0.041
I-0636	0.010	I-1291	0.683	I-2018	0.022
I-0637	0.069	I-1292	0.445	I-2019	0.005
I-0638	0.006	I-1296	0.918	I-2020	0.006
I-0639	0.216	I-1297	0.026	I-2021	0.230
I-0640	0.005	I-1298	0.026	I-2022	0.007
I-0641	0.026	I-1299	0.051	I-2023	0.004
I-0642	0.005	I-1300	0.018	I-2024	0.005
I-0643	0.054	I-1301	0.514	I-2025	0.005
I-0644	0.040	I-1302	0.169	I-2026	0.022
I-0645	0.102	I-1303	0.066	I-2027	0.017
I-0646	0.028	I-1304	0.574	I-2028	0.013

【表５７６】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0647	0.316	I-1305	0.227	I-2029	0.004
I-0648	0.336	I-1306	0.080	I-2030	0.006
I-0649	0.021	I-1307	0.007	I-2031	0.052
I-0650	0.020	I-1308	0.029	I-2032	0.004
I-0651	0.097	I-1309	0.021	I-2033	0.622
I-0652	0.102	I-1310	0.066	I-2034	0.009
I-0653	0.037	I-1311	0.023	I-2035	0.022
I-0654	0.026	I-1312	0.045	I-2036	0.006
I-0655	0.067	I-1313	0.062	I-2037	0.340
I-0656	0.100	I-1314	0.059	I-2038	0.013
I-0657	0.471	I-1315	0.040	I-2039	0.009
I-0658	0.109	I-1316	0.054	I-2040	0.023
I-0659	0.134	I-1317	0.105	I-2041	0.109
I-0660	0.011	I-1318	0.544	I-2042	0.023
I-0661	0.007	I-1320	0.365	I-2043	0.009
I-0662	0.022	I-1321	0.007	I-2044	0.125
I-0663	0.005	I-1322	0.020	I-2045	0.975
I-0664	0.006	I-1323	0.033	I-2047	0.384
I-0665	0.004	I-1324	0.009	I-2048	0.491
I-0666	0.008	I-1325	0.028	I-2049	0.085
I-0667	0.020	I-1326	0.217	I-2052	0.068
I-0669	0.193	I-1327	0.073	I-2053	0.952
I-0670	0.008	I-1328	0.012	I-2054	0.611
I-0671	0.015	I-1329	0.049	I-2056	0.026
I-0672	0.008	I-1330	0.009	I-2057	0.021
I-0673	0.008	I-1331	0.056	I-2058	0.007
I-0674	0.126	I-1332	0.054	I-2059	0.056
I-0675	0.037	I-1333	0.052	I-2060	0.022
I-0676	0.030	I-1334	0.011	I-2061	0.148
I-0677	0.173	I-1335	0.030	I-2063	0.120
I-0678	0.008	I-1336	0.071	I-2064	0.040
I-0679	0.032	I-1337	0.014	I-2065	0.054
I-0680	0.026	I-1338	0.036	I-2066	0.023
I-0681	0.049	I-1339	0.030	I-2067	0.021
I-0682	0.023	I-1340	0.057	I-2068	0.016
I-0683	0.009	I-1341	0.036	I-2069	0.007
I-0684	0.030	I-1342	0.010	I-2070	0.019
I-0685	0.008	I-1343	0.035	I-2071	0.008
I-0686	0.605	I-1344	0.033	I-2072	0.008
I-0687	0.012	I-1345	0.069	I-2073	0.010
I-0688	0.005	I-1346	0.812	I-2074	0.007
I-0689	0.005	I-1348	0.918	I-2075	0.021
I-0691	0.048	I-1349	0.015	I-2076	0.007
I-0692	0.029	I-1350	0.028	I-2077	0.003
I-0693	0.013	I-1351	0.041	I-2078	0.008
I-0694	0.013	I-1352	0.026	I-2079	0.038
I-0696	0.129	I-1353	0.041	I-2082	0.833
I-0697	0.057	I-1354	0.139	I-2085	0.852
I-0698	0.026	I-1355	0.177	I-2086	0.234
I-0699	0.037	I-1356	0.048	I-2095	0.005
I-0700	0.006	I-1357	0.025	I-2096	0.035
I-0701	0.035	I-1358	0.009	I-2097	0.005
I-0702	0.107	I-1359	0.724	I-2098	0.004
I-0703	0.015	I-1360	0.032	I-2099	0.008
I-0704	0.023	I-1361	0.015	I-2100	0.007

【表５７７】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0705	0.011	I-1362	0.054	I-2101	0.026
I-0706	0.014	I-1363	0.056	I-2102	0.034
I-0707	0.021	I-1364	0.043	I-2103	0.020
I-0708	0.966	I-1365	0.094	I-2104	0.040
I-0709	0.007	I-1366	0.020	I-2105	0.001
I-0710	0.019	I-1367	0.014	I-2106	0.002
I-0711	0.040	I-1368	0.005	I-2107	0.007
I-0712	0.025	I-1369	0.003	I-2108	0.026
I-0713	0.016	I-1370	0.019	I-2109	0.011
I-0714	0.030	I-1371	0.009	I-2110	0.012
I-0715	0.013	I-1372	0.005	I-2111	0.044
I-0716	0.102	I-1373	0.004	I-2112	0.047
I-0717	0.021	I-1374	0.017	I-2113	0.001
I-0718	0.093	I-1375	0.005	I-2114	0.007
I-0719	0.115	I-1376	0.015	I-2115	0.018
I-0721	0.013	I-1377	0.007	I-2116	0.015
I-0722	0.014	I-1378	0.012	I-2117	0.023
I-0723	0.024	I-1379	0.010	I-2118	0.035
I-0724	0.250	I-1380	0.026	I-2119	0.001
I-0725	0.014	I-1381	0.020	I-2120	0.033
I-0726	0.016	I-1382	0.257	I-2121	0.021
I-0727	0.012	I-1384	0.050	I-2122	0.093
I-0728	0.014	I-1386	0.028	I-2123	0.004
I-0729	0.007	I-1387	0.044	I-2124	0.027
I-0730	0.023	I-1388	0.009	I-2125	0.007
I-0731	0.012	I-1389	0.012	I-2128	0.287
I-0732	0.041	I-1390	0.015	I-2130	0.790
I-0733	0.287	I-1391	0.016	I-2133	0.182
I-0735	0.007	I-1392	0.018	I-2137	0.134
I-0736	0.131	I-1393	0.035	I-2138	0.173
I-0737	0.140	I-1394	0.044	I-2139	0.022
I-0738	0.019	I-1395	0.023	I-2140	0.007
I-0739	0.029	I-1396	0.004	I-2141	0.007
I-0740	0.221	I-1397	0.003	I-2142	0.006
I-0741	0.050	I-1398	0.025	I-2143	0.023
I-0742	0.038	I-1399	0.050	I-2145	0.008
I-0743	0.013	I-1400	0.013	I-2147	0.014
I-0744	0.053	I-1401	0.022	I-2148	0.002
I-0745	0.125	I-1402	0.033	I-2149	0.791
I-0746	0.140	I-1403	0.050	I-2150	0.044
I-0747	0.012	I-1404	0.024	I-2151	0.012
I-0748	0.295	I-1405	0.026	I-2152	0.041
I-0749	0.027	I-1406	0.064	I-2153	0.006
I-0750	0.022	I-1407	0.036	I-2154	0.133
I-0751	0.021	I-1408	0.016	I-2155	0.004
I-0752	0.034	I-1409	0.017	I-2156	0.002
I-0753	0.011	I-1410	0.056	I-2157	0.001
I-0754	0.016	I-1411	0.058	I-2158	0.029
I-0755	0.024	I-1412	0.011	I-2159	0.047
I-0756	0.131	I-1413	0.072	I-2160	0.003
I-0757	0.035	I-1414	0.986	I-2161	0.014
I-0758	0.019	I-1415	0.532	I-2162	0.006
I-0760	0.037	I-1416	0.141	I-2163	0.054
I-0761	0.015	I-1417	0.207	I-2164	0.125
I-0762	0.082	I-1419	0.304	I-2165	0.979

【表５７８】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0763	0.080	I-1420	0.607	I-2166	0.010
I-0764	0.254	I-1421	0.883	I-2167	0.054
I-0765	0.040	I-1422	0.529	I-2168	0.057
I-0766	0.438	I-1423	0.041	I-2169	0.051
I-0767	0.088	I-1424	0.035	I-2170	0.819
I-0769	0.207	I-1425	0.050	I-2171	0.296
I-0770	0.405	I-1426	0.050	I-2172	0.001
I-0772	0.477	I-1427	0.008	I-2173	0.012
I-0773	0.790	I-1428	0.926	I-2174	0.006
I-0774	0.054	I-1429	0.232	I-2175	0.013
I-0775	0.041	I-1430	0.709	I-2176	0.004
I-0777	0.116	I-1431	0.242	I-2177	0.014
I-0778	0.084	I-1432	0.002	I-2178	0.005
I-0779	0.016	I-1434	0.002	I-2179	0.003
I-0780	0.015	I-1435	0.061	I-2180	0.011
I-0781	0.009	I-1436	0.054	I-2181	0.004
I-0782	0.192	I-1438	0.063	I-2182	0.003
I-0783	0.065	I-1439	0.039	I-2183	0.001
I-0784	0.022	I-1440	0.006	I-2184	0.010
I-0785	0.011	I-1441	0.009	I-2185	0.015
I-0786	0.015	I-1442	0.008	I-2186	0.104
I-0787	0.024	I-1443	0.006	I-2187	0.044
I-0788	0.032	I-1444	0.004	I-2188	0.009
I-0789	0.181	I-1445	0.004	I-2189	0.047
I-0790	0.013	I-1447	0.006	I-2190	0.033
I-0791	0.266	I-1448	0.012	I-2191	0.005
I-0792	0.170	I-1449	0.004	I-2192	0.008
I-0794	0.168	I-1450	0.448	I-2193	0.006
I-0795	0.724	I-1451	0.005	I-2194	0.052
I-0796	0.386	I-1452	0.014	I-2195	0.014
I-0797	0.701	I-1453	0.013	I-2196	0.446
I-0798	0.465	I-1454	0.023	I-2197	0.215
I-0799	0.281	I-1455	0.032	I-2199	0.515
I-0800	0.021	I-1456	0.014	I-2200	0.545
I-0801	0.010	I-1457	0.014	I-2201	0.092
I-0802	0.021	I-1458	0.025	I-2203	0.001
I-0804	0.132	I-1459	0.034	I-2204	0.028
I-0805	0.029	I-1460	0.272	I-2205	0.009
I-0806	0.012	I-1461	0.025	I-2206	0.012
I-0807	0.013	I-1462	0.003	I-2207	0.069
I-0808	0.203	I-1463	0.632	I-2208	0.012
I-0809	0.034	I-1464	0.070	I-2209	0.008
I-0810	0.016	I-1465	0.006	I-2210	0.014
I-0811	0.040	I-1466	0.121	I-2211	0.014
I-0812	0.033	I-1467	0.012	I-2212	0.002
I-0813	0.018	I-1468	0.010	I-2213	0.002
I-0814	0.017	I-1469	0.009	I-2214	0.022
I-0815	0.189	I-1470	0.010	I-2215	0.006
I-0816	0.037	I-1471	0.007	I-2216	0.005
I-0817	0.027	I-1473	0.012	I-2217	0.006
I-0818	0.529	I-1474	0.138	I-2218	0.003
I-0819	0.022	I-1475	0.039	I-2219	0.014
I-0820	0.035	I-1476	0.262	I-2220	0.037
I-0821	0.050	I-1477	0.068	I-2222	0.005
I-0822	0.026	I-1478	0.019	I-2223	0.006

【表５７９】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0823	0.011	I-1479	0.020	I-2224	0.033
I-0824	0.018	I-1480	0.002	I-2225	0.061
I-0825	0.025	I-1481	0.039	I-2226	0.012
I-0826	0.019	I-1482	0.098	I-2227	0.004
I-0827	0.026	I-1483	0.087	I-2228	0.005
I-0828	0.025	I-1484	0.006	I-2229	0.023
I-0829	0.216	I-1485	0.235	I-2230	0.002
I-0830	0.089	I-1486	0.043	I-2231	0.003
I-0831	0.077	I-1487	0.106	I-2232	0.013
I-0832	0.103	I-1488	0.652	I-2233	0.002
I-0833	0.015	I-1489	0.254	I-2234	0.002
I-0834	0.018	I-1491	0.284	I-2235	0.004
I-0835	0.078	I-1492	0.461	I-2236	0.062
I-0836	0.095	I-1493	0.444	I-2237	0.020
I-0837	0.017	I-1494	0.571	I-2238	0.148
I-0838	0.033	I-1495	0.026	I-2239	0.049
I-0839	0.012	I-1496	0.009	I-2240	0.021
I-0840	0.017	I-1497	0.619	I-2241	0.001
I-0841	0.150	I-1498	0.022	I-2242	<0.004
I-0843	0.183	I-1499	0.019	I-2243	0.006
I-0845	0.024	I-1500	0.897	I-2244	0.059
I-0846	0.035	I-1501	0.011	I-2245	0.108
I-0847	0.031	I-1502	0.107	I-2246	0.790
I-0848	0.060	I-1503	0.012	I-2247	0.003
I-0849	0.078	I-1504	0.005	I-2248	0.007
I-0850	0.062	I-1505	0.004	I-2249	0.006
I-0851	0.024	I-1506	0.002	I-2250	0.008
I-0852	0.038	I-1507	0.015	I-2251	0.005
I-0853	0.013	I-1508	0.018	I-2252	0.769
I-0854	0.032	I-1509	0.014	I-2254	0.078
I-0855	0.010	I-1510	0.013	I-2255	0.543
I-0856	0.012	I-1511	0.029	I-2257	0.151
I-0857	0.019	I-1512	0.013	I-2258	0.003
I-0858	0.022	I-1513	0.010	I-2262	0.017
I-0859	0.017	I-1514	0.024	I-2263	0.004
I-0860	0.062	I-1515	0.157	I-2264	0.558
I-0861	0.019	I-1516	0.049	I-2265	0.299
I-0862	0.010	I-1517	0.240	I-2266	0.044
I-0864	0.035	I-1518	0.002	I-2267	0.331
I-0865	0.017	I-1519	0.002	I-2268	0.006
I-0866	0.002	I-1520	0.032	I-2269	0.002
I-0867	0.006	I-1521	0.022	I-2270	<0.004
I-0868	0.023	I-1522	0.005	I-2271	0.036
I-0869	0.574	I-1523	0.003	I-2272	0.008
I-0870	0.530	I-1527	0.005	I-2273	0.012
I-0871	0.040	I-1528	0.032	I-2274	0.005
I-0872	0.081	I-1529	0.026	I-2275	0.010
I-0873	0.047	I-1530	0.093	I-2276	0.778
I-0874	0.086	I-1531	0.025	I-2277	0.107
I-0875	0.014	I-1532	0.025	I-2278	0.136
I-0876	0.023	I-1533	0.016	I-2279	0.033
I-0877	0.028	I-1534	0.005	I-2280	0.127
I-0878	0.022	I-1535	0.028	I-2281	0.002
I-0879	0.058	I-1536	0.024	I-2282	<0.004
I-0880	0.049	I-1537	0.003	I-2283	<0.004

【０３６６】

【表５８０】

化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)	化合物番号	P2X3 IC50(μM)
I-0881	0.127	I-1538	0.017	I-2284	<0.004
I-0882	0.100	I-1539	0.004	I-2285	0.015
I-0883	0.024	I-1540	0.052	I-2286	0.005
I-0884	0.016	I-1542	0.004	I-2287	<0.004
I-0885	0.087	I-1543	0.006	I-2288	0.001
I-0886	0.076	I-1544	0.004	I-2289	<0.004
I-0887	0.023	I-1545	0.003	I-2290	<0.004
I-0888	0.030	I-1546	0.007	I-2291	0.004
I-0889	0.053	I-1547	0.003	I-2292	0.012
I-0890	0.032	I-1548	0.005	I-2293	0.006
I-0891	0.013	I-1549	0.008	I-2294	0.005
I-0892	0.018	I-1550	0.833	I-2295	<0.004
I-0893	0.202	I-1551	0.009	I-2296	0.005
I-0894	0.028	I-1552	0.015	I-2297	0.065
I-0895	0.047	I-1553	0.011		
I-0896	0.016	I-1554	0.014		

【表５８１】

化合物番号	P2X3 IC50（μM）	化合物番号	P2X3 IC50（μM）	化合物番号	P2X3 IC50（μM）
I-2300	0.003	I-2351	0.009	I-2401	0.018
I-2301	0.437	I-2352	0.006	I-2402	0.003
I-2302	0.002	I-2353	0.008	I-2403	0.061
I-2303	0.007	I-2354	0.003	I-2404	0.016
I-2304	0.029	I-2355	0.071	I-2405	0.062
I-2305	0.004	I-2356	0.024	I-2406	0.010
I-2306	0.002	I-2357	0.012	I-2407	0.009
I-2307	0.015	I-2358	0.006	I-2408	0.014
I-2308	0.003	I-2359	0.026	I-2409	0.014
I-2309	0.002	I-2360	0.011	I-2410	0.036
I-2310	0.005	I-2361	0.015	I-2411	0.166
I-2311	0.008	I-2362	0.010	I-2412	0.084
I-2312	0.005	I-2363	0.009	I-2413	0.036
I-2313	0.008	I-2364	0.008	I-2414	0.003
I-2314	0.007	I-2365	0.211	I-2415	0.009
I-2315	0.017	I-2366	0.090	I-2416	0.054
I-2316	0.051	I-2367	0.128	I-2417	0.041
I-2317	0.003	I-2368	0.013	I-2418	0.012
I-2318	0.018	I-2369	0.003	I-2419	0.003
I-2319	0.017	I-2370	0.011	I-2420	0.009
I-2320	0.006	I-2371	0.102	I-2421	0.003
I-2321	0.011	I-2372	0.032	I-2422	0.007
I-2322	0.006	I-2373	0.033	I-2423	0.007
I-2323	0.016	I-2374	0.008	I-2424	0.020
I-2324	0.115	I-2375	0.022	I-2425	0.002
I-2325	0.047	I-2376	0.020	I-2426	0.011
I-2326	0.108	I-2377	0.015	I-2427	0.002
I-2327	0.008	I-2378	0.006	I-2428	0.005
I-2328	0.034	I-2379	0.009	I-2429	0.005
I-2329	0.070	I-2380	0.029	I-2430	0.048
I-2330	0.007	I-2381	0.054	I-2431	0.018
I-2331	0.007	I-2382	0.054	I-2432	0.002
I-2332	0.218	I-2383	0.015	I-2433	0.005
I-2333	0.003	I-2384	0.005	I-2434	0.004
I-2334	0.005	I-2385	0.013	I-2435	0.037
I-2335	0.006	I-2386	0.013	I-2436	0.004
I-2336	0.010	I-2387	0.002	I-2437	0.006
I-2338	0.260	I-2388	0.003	I-2438	0.007
I-2339	0.043	I-2389	0.010	I-2439	0.004
I-2340	0.013	I-2390	0.007	I-2440	0.005
I-2341	0.010	I-2391	0.029	I-2441	0.010
I-2342	0.016	I-2392	0.011	I-2442	0.018
I-2343	0.019	I-2393	0.010	I-2443	0.024
I-2344	0.003	I-2394	0.021	I-2444	0.008
I-2345	0.020	I-2395	0.004	I-2445	0.013
I-2346	0.004	I-2396	0.006	I-2446	0.001
I-2347	0.005	I-2397	0.039	I-2447	0.010
I-2348	0.004	I-2398	0.003	I-2448	0.011
I-2349	0.004	I-2399	0.020	I-2449	0.009
I-2350	0.002	I-2400	0.006	I-2450	0.008

【表５８２】

化合物番号	P2X3 IC50（μM）	化合物番号	P2X3 IC50（μM）	化合物番号	P2X3 IC50（μM）
I-2451	0.025	I-2501	0.057	I-2552	0.005
I-2452	0.036	I-2502	0.007	I-2553	0.216
I-2453	0.064	I-2503	0.039	I-2554	0.007
I-2454	0.035	I-2504	0.370	I-2555	0.016
I-2455	0.063	I-2505	0.017	I-2556	0.005
I-2456	0.008	I-2506	0.014	I-2557	0.019
I-2457	0.013	I-2507	0.035	I-2558	0.022
I-2458	0.003	I-2508	0.013	I-2559	0.008
I-2459	0.007	I-2509	0.009	I-2560	0.005
I-2460	0.035	I-2510	0.010	I-2561	0.065
I-2461	0.007	I-2511	0.235	I-2562	0.004
I-2462	0.007	I-2512	0.011	I-2563	0.015
I-2463	0.003	I-2513	0.006	I-2564	0.269
I-2464	0.010	I-2514	0.011	I-2565	0.017
I-2465	0.004	I-2515	0.346	I-2566	0.017
I-2466	0.016	I-2516	0.009	I-2567	0.038
I-2467	0.007	I-2517	0.167	I-2568	0.087
I-2468	0.020	I-2518	0.004	I-2569	0.162
I-2469	0.019	I-2519	0.004	I-2570	0.005
I-2470	0.000	I-2520	0.002	I-2571	0.007
I-2471	0.005	I-2521	0.005	I-2573	0.006
I-2472	0.003	I-2522	0.011	I-2574	0.011
I-2473	0.008	I-2523	0.169	I-2575	0.006
I-2474	0.007	I-2524	0.034	I-2576	0.003
I-2475	0.012	I-2525	0.010	I-2577	0.008
I-2476	0.013	I-2526	0.008	I-2578	0.006
I-2477	0.015	I-2527	0.026	I-2579	0.071
I-2478	0.005	I-2529	0.073	I-2580	0.204
I-2479	0.008	I-2530	0.016	I-2581	0.005
I-2480	0.006	I-2531	0.004	I-2582	0.003
I-2481	0.008	I-2532	0.005	I-2583	0.015
I-2482	0.011	I-2533	0.004	I-2584	0.008
I-2483	0.008	I-2534	0.105	I-2585	0.008
I-2484	0.008	I-2535	0.044	I-2586	0.007
I-2485	0.008	I-2536	0.005	I-2587	0.007
I-2486	0.381	I-2537	0.005	I-2588	0.011
I-2488	0.037	I-2538	0.003	I-2589	0.006
I-2489	0.050	I-2539	0.076	I-2590	0.017
I-2490	0.010	I-2540	0.104	I-2591	0.051
I-2491	0.074	I-2541	0.118	I-2592	0.350
I-2492	0.004	I-2542	0.186	I-2593	0.001
I-2493	0.005	I-2543	0.010	I-2594	0.075
I-2494	0.001	I-2544	0.011	I-2595	0.027
I-2495	0.021	I-2545	0.007	I-2596	0.051
I-2496	0.030	I-2546	0.006	I-2597	0.215
I-2497	0.001	I-2547	0.008	I-2598	0.341
I-2498	0.003	I-2548	0.006	I-2599	0.004
I-2499	0.005	I-2549	0.012	I-2600	0.004
I-2500	0.067	I-2550	0.004	I-2601	0.012
		I-2551	0.004	I-2602	0.002

【表５８３】

化合物番号	P2X3 IC50（μM）	化合物番号	P2X3 IC50（μM）	化合物番号	P2X3 IC50（μM）
I-2603	0.125	I-2654	0.009	I-2709	0.006
I-2604	0.021	I-2655	0.005	I-2710	0.006
I-2605	0.014	I-2656	0.006		
I-2606	0.014	I-2657	0.007		
I-2607	0.020	I-2658	0.005		
I-2608	0.006	I-2659	0.277		
I-2609	0.002	I-2660	0.003		
I-2610	0.012	I-2661	0.015		
I-2611	0.014	I-2663	0.330		
I-2612	0.004	I-2664	0.003		
I-2613	0.137	I-2665	0.085		
I-2614	0.027	I-2666	0.002		
I-2615	0.007	I-2667	0.010		
I-2616	0.012	I-2671	0.036		
I-2617	0.042	I-2672	0.011		
I-2618	0.007	I-2673	0.007		
I-2619	0.006	I-2674	0.005		
I-2620	0.110	I-2675	0.013		
I-2621	0.265	I-2676	0.013		
I-2622	0.005	I-2677	0.007		
I-2623	0.506	I-2678	0.003		
I-2624	0.368	I-2679	0.005		
I-2625	0.003	I-2680	0.012		
I-2626	0.005	I-2681	0.004		
I-2627	0.007	I-2682	0.002		
I-2628	0.004	I-2683	0.012		
I-2629	0.006	I-2684	0.002		
I-2630	0.003	I-2685	0.012		
I-2631	0.475	I-2686	0.036		
I-2633	0.002	I-2687	0.035		
I-2634	0.011	I-2688	0.018		
I-2635	0.008	I-2689	0.020		
I-2636	0.002	I-2690	0.018		
I-2637	0.177	I-2691	0.008		
I-2638	0.015	I-2692	0.008		
I-2639	0.026	I-2693	0.012		
I-2640	0.002	I-2694	0.003		
I-2641	0.012	I-2695	0.010		
I-2642	0.011	I-2696	0.008		
I-2643	0.491	I-2697	0.019		
I-2644	0.017	I-2698	0.025		
I-2645	0.018	I-2699	0.134		
I-2646	0.008	I-2700	0.353		
I-2647	0.016	I-2701	0.001		
I-2648	0.014	I-2702	0.003		
I-2649	0.006	I-2704	0.004		
I-2650	0.003	I-2705	0.003		
I-2651	0.002	I-2706	0.006		
I-2652	0.003	I-2707	0.007		
I-2653	0.009	I-2708	0.002		

【０３６７】

試験例２： ラットＰ２Ｘ$_3$受容体阻害活性の評価

ラットＰ２Ｘ$_3$受容体遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋ登録配列ＮＭ_０３１０７５）をＣ６ＢＵ

－１細胞に導入して発現させた。安定発現系により発現させた場合は、発現細胞をＰＤＬコート９６穴マイクロプレートに１穴当り８０００個になるように播種し、培地（８．３％ウシ胎児血清、８．３％ウマ血清、１％抗生物質抗真菌剤混合溶液を含むＤＭＥＭ)中で、３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養した。一過性発現系により発現させた場合は、Ｃ６ＢＵ－１細胞を１穴当り２５００個になるように播種し、培地中で３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養した。遺伝子導入試薬ＦｕＧＥＮＥ６（Ｒｏｃｈｅ社製）を用いて発現プラスミドを導入し、さらに３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養した。培地をＦｌｕｏ－３－ＡＭ　４μＭを含む添加液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭ ＫＣｌ、０．９ｍＭ $MgCl_2$、５．０ｍＭ $CaCl_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、１０％ＢＳＡ、０．０８％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）に置換し、３７℃、５％二酸化炭素下で１時間インキュベーションした。洗浄用緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭＫＣｌ、０．９ｍＭ $MgCl_2$、５．０ｍＭ $CaCl_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、ｐＨ７．５）により洗浄し、１穴当たり４０μＬの洗浄用緩衝液で満たした。マイクロプレートをハイスループットスクリーニングシステムＦＤＳＳ　３０００（浜松ホトニクス社）に設置した。ＦＤＳＳ　３０００による蛍光強度の測定を開始し、希釈用緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭ ＫＣｌ、０．９ｍＭ $MgCl_2$、５．０ｍＭ $CaCl_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、０．１％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）を用いて異なる濃度になるように希釈した被検化合物のＤＭＳＯ溶液を１穴当り４０μＬずつＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注した。５分後、希釈用緩衝液で希釈した５０ｎＭ ＡＴＰ溶液５０μＬをＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注し、その後３分間蛍光強度の測定を継続した。測定した蛍光強度の値から、ＡＴＰ溶液添加後の蛍光強度の最大値を測定開始時の蛍光強度に対する比で表した比最大蛍光強度をマイクロプレートの穴毎に算出した。被検化合物を含まない場合の比最大蛍光強度の値を阻害０％、ＡＴＰの代わりに希釈用緩衝液を添加した場合の比最大蛍光強度の値を阻害１００％とし、阻害５０％となる濃度（IC_{50}）を算出して被検化合物の阻害活性を評価した。比最大蛍光強度の算出はＦＤＳＳ　ソフトウェア（浜松ホトニクス社）を用いて行った。IC_{50}の算出はマイクロソフト・エクセル（Microsoft社）およびＸＬｆｉｔ（idbs社）のソフトウェアを用いて行った。

本発明化合物の試験結果を以下の表に示す。

【表５８４】

化合物番号	ラット P2X3 IC50（μM）
I-0837	0.019
I-2291	0.003
I-1788	0.005
I-1679	0.006

【０３６８】

試験例３： ラット血清アルブミン（：ＲＳＡ）存在下でのラットＰ２Ｘ３受容体阻害活性の評価

ラット$P2X_3$受容体遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋ登録配列ＮＭ_０３１０７５）をＣ６ＢＵ－１細胞に導入して発現させた。安定発現系により発現させた場合は、発現細胞をＰＤＬコート９６穴マイクロプレートに１穴当り８０００個になるように播種し、培地（８．３％ウシ胎児血清、８．３％ウマ血清、１％抗生物質抗真菌剤混合溶液を含むＤＭＥＭ)中で、３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養した。一過性発現系により発現させた場合は、Ｃ６ＢＵ－１細胞を１穴当り２５００個になるように播種し、培地中で３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養した。遺伝子導入試薬ＦｕＧＥＮＥ６（Ｒｏｃｈｅ社製）を用い

て発現プラスミドを導入し、さらに３７℃、５％二酸化炭素下で１日間培養した。培地をＦｌｕｏ－３－ＡＭ　４μＭを含む添加液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭ ＫＣｌ、０．９ｍＭ $MgCl_2$、５．０ｍＭ $CaCl_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、１０％ＢＳＡ、０．０８％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）に置換し、３７℃、５％二酸化炭素下で１時間インキュベーションした。洗浄用緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭＫＣｌ、０．９ｍＭ $MgCl_2$、５．０ｍＭ $CaCl_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、ｐＨ７．５）により洗浄し、１穴当たり４０μＬの洗浄用緩衝液で満たした。マイクロプレートをハイスループットスクリーニングシステムＦＤＳＳ　３０００（浜松ホトニクス社）に設置した。ＦＤＳＳ　３０００による蛍光強度の測定を開始し、希釈用緩衝液（２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、１３７ｍＭ ＮａＣｌ、２．７ｍＭ ＫＣｌ、０．９ｍＭ $MgCl_2$、５．０ｍＭ $CaCl_2$、５．６ｍＭ Ｄ－グルコース、２．５ｍＭ プロベネシド、０．１％プルロニックＦ－１２７、ｐＨ７．５）に終濃度１％になるようにラット血清アルブミンを添加した溶液を用いて異なる濃度になるように希釈した被検化合物のＤＭＳＯ溶液を１穴当り４０μＬずつＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注した。５分後、希釈用緩衝液で希釈した５０ｎＭ ＡＴＰ溶液５０μＬをＦＤＳＳ　３０００に内蔵された自動分注装置で分注し、その後３分間蛍光強度の測定を継続した。測定した蛍光強度の値から、ＡＴＰ溶液添加後の蛍光強度の最大値を測定開始時の蛍光強度に対する比で表した比最大蛍光強度をマイクロプレートの穴毎に算出した。被検化合物を含まない場合の比最大蛍光強度の値を阻害０％、ＡＴＰの代わりに希釈用緩衝液を添加した場合の比最大蛍光強度の値を阻害１００％とし、阻害５０％となる濃度（IC_{50}）を算出して被検化合物の阻害活性を評価した。比最大蛍光強度の算出はＦＤＳＳ　ソフトウェア（浜松ホトニクス社）を用いて行った。IC_{50}の算出はマイクロソフト・エクセル（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ社）およびＸＬｆｉｔ（ｉｄｂｓ社）のソフトウェアを用いて行った。

本発明化合物の試験結果を以下の表に示す。

【表５８５】

化合物番号	ラット P2X3（＋RSA）IC50（μM）
I-0837	0.044
I-2291	0.020
I-1788	0.059
I-1679	0.023

【０３６９】

試験例４：ラット膀胱炎モデルの排尿機能の評価

シストメトリー手術

ラットを2%イソフルラン（麻酔背景；笑気：酸素 = 7：3）吸入にて麻酔後、仰臥位に固定した。腹部を正中切開し、膀胱を露出させた。膀胱頂部を小切開しカニューレ（ポリエチレンチューブ（PE-50：Becton Dickinson）を加工して作製）を挿入固定し、膀胱瘻を作製した。カニューレの他端は皮下を通して背部に導き、筋層および皮膚を縫合した。背部に導いたカニューレは途中をステンレス製スプリングで保護し、シーベルに接続した。

酢酸注入

手術2日後、膀胱に留置したカニューレを介して0.3%酢酸を4 mL/hrの速度で30分間膀胱内に注入して、膀胱炎を惹起した。また酢酸注入を行わなかった動物を正常動物とした。

シストメトリー測定
酢酸注入3日後、膀胱内に挿入したカニューレの他端を三方活栓に接続して、一方から加温した生理食塩液を3.0 mL/hrの速度で注入しながら、もう一方は圧トランスデューサーを介して、圧力アンプにより膀胱内圧を連続記録した。膀胱内圧は安定期間（約20分間）測定後、投与前値（約40分間）を測定し、媒体、陽性対照物質あるいは被験物質を投与し、投与後値を約120分間測定した。同時に排泄尿はケージ下の天秤上で受け、その重量変化を同時に測定した。

データ採用の基準
排尿間隔を基準として、正常動物では排尿間隔が10分以上のものを採用し、それ以下のものは除外した。酢酸注入を行った動物では、排尿間隔が正常動物の平均値の半分未満のものを膀胱炎動物として採用し、それ以上のものは除外した。

残尿の採取
測定終了後、排尿直後に生理食塩液の注入を止め、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で残尿を採取した。採取した残尿は排泄尿受けに移し、チャート上に記録した。

解析項目
測定開始１時間後から２時間後の膀胱内圧（静止時圧および排尿時圧）、排尿間隔、および1回排尿量、残尿量。

排尿間隔への作用の指標として、以下の値を用いた。
排尿機能感覚改善率
＝（膀胱炎動物の薬物処理後排尿間隔－膀胱炎動物の薬物処理前排尿間隔）／（正常動物の薬物処理前排尿間隔の平均値－膀胱炎動物の薬物処理前排尿間隔）

１回排尿量への作用の指標として、以下の値を用いた。
１回排尿量改善率
＝（膀胱炎ラットの薬物処理後１回排尿量－膀胱炎動物の薬物処理前１回排尿量）／（正常動物の薬物処理前１回排尿量の平均値－膀胱炎動物の薬物処理前１回排尿量）

以上の試験において、化合物Ｉ－０３６４は、30mg/kgの経口投与後において排尿間隔は７４．８％、１回排尿量は８８％の排尿機能の改善を示した。
【０３７０】
試験例５：Seltzerモデルによる薬効評価
ラットPartial sciatic nerve ligationモデル（ラット坐骨神経部分結紮モデル）
モデルの作製
ラットをイソフルランにより麻酔し、左足の毛を剃った。大腿上部の皮膚を切開し、筋を割いて坐骨神経を露出させた。坐骨神経の1/3～1/2を糸で強く結紮し、筋、及び皮膚を縫合した。これを手術側とした。右足については坐骨神経結紮以外の同様の処置を行い、偽手術側とした。

評価（１）
手術の2週間後、von Frey繊維により触知性アロディニアに対する作用を評価した。手術２週間後、金網上に載せたプラスチック製ケージにラットを入れ、馴化させた。金網側からラット脚裏をvon Frey線維（0.4～26 g）を押し当て、ラットが逃避行動を示し始めるvon Frey線維の圧値を疼痛閾値とした。左右の後肢について痛覚閾値を評価し、処置前疼痛閾値とした。手術側の疼痛閾値が0.6～2g、かつ偽手術側の疼痛閾値が8～15gの動物を採用した。なお、動物の訓練のため、処置前疼痛閾値測定前に同様の操作を実施した。採用した動物に試験検体を投与した。試験検体は乳鉢と乳棒を用いて破砕し、0.5%メチル

セルロース液を用いて0.1～2 mg/mL/kgになるように懸濁液、または溶液を調製し、ゾンデを持ち用いて動物に経口投与した。投与1～5時間後、左右後肢の疼痛閾値を評価し、処置後疼痛閾値とした。下記の方法により%reversal値を計算し、化合物の鎮痛作用を比較した。
%reversal値　＝（手術側処置後疼痛閾値の対数－手術側処置前疼痛閾値の対数）／（ 偽手術側処置前疼痛閾値の対数－手術側処置前疼痛閾値の対数）

以上の試験において、化合物Ｉ－０３６４は、10mg/kgの経口投与3時間後において、41.2%reversalの鎮痛作用を示した。
本発明化合物の、3mg/kgの経口投与3時間後における鎮痛作用を%reversalとして以下の表に示す。
【表５８６】

化合物番号	鎮痛作用 (%reversal)
I-0837	23.7
I-1788	29.8
I-1679	40.6

また、化合物Ｉ－０８２６、Ｉ－０９３１、Ｉ－１３７３、Ｉ－１８４９、Ｉ－２２９１、Ｉ－２２９２、Ｉ－２２９３、Ｉ－１７５７、Ｉ－２１５３、Ｉ－２２７２、Ｉ－２２８３、Ｉ－２３６９およびＩ－２４２８は、3mg/kgの経口投与3時間後において、30%reversal以上の鎮痛作用を示した。
評価（２）
analgesiometerにより機械痛覚過敏に対する作用を評価した。手術２週間後、analgesiometerにより1秒当り16 gずつ刺激圧が増加するようにラット後肢を圧迫し、ラットが逃避行動を示した際の圧を疼痛閾値とした。左右の後肢について疼痛閾値を評価し、処置前疼痛閾値とした。手術側の疼痛閾値が60～90g、かつ偽手術側の疼痛閾値が100～175gの動物を採用した。なお、動物の訓練のため、処置前疼痛閾値測定前に同様の操作を実施した。採用した動物に試験検体を投与した。試験検体は乳鉢と乳棒を用いて破砕し、0.5%メチルセルロース液を用いて0.03～100 mg/2 mL/kgになるように懸濁液、または溶液を調製し、ゾンデを持ち用いて動物に経口投与した。投与1～5時間後、左右後肢の疼痛閾値を評価し、処置後疼痛閾値とした。下記の方法により%reversal値を計算し、化合物の鎮痛作用を比較した。
%reversal　＝（手術側処置後疼痛閾値－手術側処置前疼痛閾値）／（ 偽手術側処置前疼痛閾値－手術側処置前疼痛閾値）

以上の試験において、化合物Ｉ－０３６４は10mg/kgの経口投与３時間後において、56.7%reversalの鎮痛作用を示した。

【０３７１】
試験例６　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った。
【０３７２】
反応条件は以下のとおり：基質、5.6　μmol/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62.5 pmol/mL、反応時6.25 pmol/mL（10倍希釈時）；被検薬物濃度、1.5625、3.125、6.25、12.5、25、50 μmol/L（6点）。

【０３７３】

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

【０３７４】

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

（結果）

化合物番号Ｉ－０８３７：（－）

【０３７５】

試験例７ 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した。

【０３７６】

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 0.2 mg タンパク質/mL； 被検薬物濃度、1.0、5.0、10、20 μmol/L(４点)。

【０３７７】

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

【０３７８】

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

（結果）

化合物番号Ｉ－０８３７：５種 ＞２０μｍｏｌ／Ｌ

化合物番号Ｉ－２２９１：５種 ＞２０μｍｏｌ／Ｌ

化合物番号Ｉ－１７８８：５種 ＞２０μｍｏｌ／Ｌ

化合物番号Ｉ－１６７９：５種 ＞２０μｍｏｌ／Ｌ

【０３７９】
試験例８　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、$MgSO_4 \cdot 7H_20$：0.1 g/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40 μg/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588 μL（代謝活性化条件では試験菌液498 μLとS9 mix 90 μLの混合液）を混和し、37℃にて90分間、振盪培養する。被験物質を暴露した菌液460 μLを、Indicator培地(ビオチン：8 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)2300 μLに混和し50 μLずつマイクロプレート48ウェル/用量に分注し、37℃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。
【０３８０】
試験例９　溶解性試験
化合物の溶解度は、1%DMSO添加条件下で決定した。DMSOにて10 mmol/L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とした）594 μLに添加した。25℃で16時間静置させた後、混液を吸引濾過した。濾液をメタノール/水=1/1にて2倍希釈し、絶対検量線法によりHPLCまたはLC/MS/MSを用いてろ液中濃度を測定した。
（結果）
化合物番号Ｉ－０８３７：＞５０μｍｏｌ／Ｌ
化合物番号Ｉ－２２９１：＞５０μｍｏｌ／Ｌ
化合物番号Ｉ－１７８８：＞５０μｍｏｌ／Ｌ
化合物番号Ｉ－１６７９：＞５０μｍｏｌ／Ｌ
【０３８１】
試験例１０　代謝安定性試験
市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、対象化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、肝で代謝される程度を評価する。
【０３８２】
ヒト肝ミクロソーム0.5 mgタンパク質/mLを含む0.2 mLの緩衝液（50 mmol/L tris-HCl pH7.4、 150 mmol/L 塩化カリウム、 10 mmol/L 塩化マグネシウム）中で、1 mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させた（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100 μLに反応液50 μLを添加、混合し、3000 rpmで15分間遠心した。その遠心上清中の試験化合物をLC/MS/MSにて定量し、反応後の試験化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。
（結果）化合物濃度０．５μｍｏｌ／Ｌでの残存率を示す。
化合物番号Ｉ－０８３７：９９％
化合物番号Ｉ－２２９１：９４％

化合物番号Ｉ－１７８８：＞９９．９％
【０３８３】
試験例１１　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(IKr)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IKr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(1.0 μmol/L)で溶解させた細胞外液(NaCl:137 mmol/L、KCl:4 mmol/L、$CaCl_2$・$2H_2O$:1.8 mmol/L、$MgCl_2$・$6H_2O$: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。得られたIKr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IKrへの影響を評価する。
【０３８４】
試験例１２：代謝安定性試験
調製したラット凍結保存肝細胞を用いて、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。
【０３８５】
ラット凍結肝細胞1.0x10^6cells/mLを含むウイリアムE培地中で37℃、0、１あるいは2時間反応させる。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。
【０３８６】
試験例１３：蛋白結合試験
各種血清を用いて、発明化合物の血清蛋白非結合率を測定した。
【０３８７】
反応条件は以下のとおり：評価法、平衡透析法；反応時間、２４時間；反応温度、３７℃；発明化合物濃度、２ μｇ／ｍＬ。
【０３８８】
各種血清に検液を添加、攪拌し、上記化合物濃度の血清試料を調製した。平衡透析セルの一方に血清試料を、もう一方にリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ)を加え、３７℃で２４時間平衡透析した。各セルから採取した試料中化合物濃度をＬＣ／ＭＳ／ＭＳで測定した。
（結果）血清中濃度に対するＰＢＳ中濃度の比を蛋白非結合率として示す。
化合物番号Ｉ－０８３７：２．１％
化合物番号Ｉ－２２９１：４．５％
化合物番号Ｉ－１６７９：１．８％
化合物番号Ｉ－２０１１：０．５％
【０３８９】
試験例１４：バイオアベイラビリティ（ＢＡ）試験
経口吸収性の検討実験材料と方法
（１）使用動物：マウスあるいはＳＤラットを使用した。
（２）飼育条件：マウスあるいはＳＤラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させた。

（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した。以下のように群を設定した。（化合物ごとで投与量は変更有）
経口投与　０．３～３０ｍｇ／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した。静脈内投与は可溶化して投与した。
（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した。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した。
（６）評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をＬＣ／ＭＳ／ＭＳを用いて測定した。
（７）統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）を用いて血漿中濃度‐時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出し、経口投与群と静脈内投与群の投与量比およびＡＵＣから本発明化合物のバイオアベイラビリティ（ＢＡ）を算出した。
（結果）
化合物番号Ｉ－０８３７：４６％
化合物番号Ｉ－２２９１：８３％
化合物番号Ｉ－１７８８：３１％
化合物番号Ｉ－１６７９：＞９９．９％

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。

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。

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。

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

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。

【０３９０】

本明細書に記載された化合物は、$P2X_3$受容体に対する阻害活性を示し、鎮痛作用および過活動膀胱治療効果を示した。また、本発明の化合物は$P2X_3$サブタイプに作用するため、同じく$P2X_2$サブタイプを含んで構成される$P2X_{2/3}$受容体に対しても阻害活性を示すと考えられる。

【産業上の利用可能性】

【０３９１】

一般式（Ｉ）、一般式（ＩＩ）、一般式（ＩＩＩ）、一般式（ＩＶ）、一般式（ＶＩＩ）、一般式（ＶＩＩＩ）および一般式（ＩＸ）で示される化合物は、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体に対する拮抗作用を有し、$P2X_3$および／または$P2X_{2/3}$受容体が関与する疾患または状態、例えば慢性疼痛、排尿障害に対して有用であると考えられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07D 401/06	*(2006.01)*	C07D	401/06	
C07D 403/12	*(2006.01)*	C07D	403/12	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
C07D 417/06	*(2006.01)*	C07D	417/06	
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	
A61K 31/55	*(2006.01)*	A61K	31/55	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61P 25/04	*(2006.01)*	A61P	25/04	
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	13/10	
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	
C07D 413/12	*(2006.01)*	C07D	413/12	
C07D 417/12	*(2006.01)*	C07D	417/12	
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14	
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14	
C07D 251/52	*(2006.01)*	C07D	251/46	A
C07D 251/38	*(2006.01)*	C07D	251/52	A
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D	251/52	D
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	251/38	B
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07D	409/12	
C07D 403/04	*(2006.01)*	C07D	405/14	
A61K 31/538	*(2006.01)*	C07D	405/04	
A61P 29/00	*(2006.01)*	C07D	403/04	
		A61K	31/538	
		A61P	29/00	

早期審査対象出願

(72)発明者　堀口　透
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　旭　健太郎
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　遠藤　毅
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　藤井　康彦
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　新谷　拓也
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　中村　健一郎
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　直原　彩枝
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　長谷川　剛
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　大原　美穂
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　多田　幸男

大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　牧　利克
大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号　塩野義製薬株式会社内
(72)発明者　飯田　聖
兵庫県尼崎市杭瀬寺島２丁目１番３号　塩野義製薬株式会社内

審査官　小出　直也

(56)参考文献　国際公開第２０１０／０９２９６６（WO，Ａ１）
特開平０５－３１０７１５（ＪＰ，Ａ）
特開昭５３－０５０１８８（ＪＰ，Ａ）
特開昭５３－００９７８３（ＪＰ，Ａ）
特開昭５１－０３２３２４（ＪＰ，Ａ）
特開昭５９－１０５６４３（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－１５６１１０（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１０／０５１１８８（WO，Ａ１）
米国特許第０３５９８８１５（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２０１／００－５２１／００