

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2007 年 1 月 25 日 (25.01.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/010965 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
 A61K 31/437 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
 A61K 31/444 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)
 A61K 31/4545 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 3/04 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)
 A61P 11/00 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
 A61P 11/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 A61P 11/06 (2006.01) A61P 31/06 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/314346

(22) 国際出願日: 2006 年 7 月 20 日 (20.07.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2005-212910 2005 年 7 月 22 日 (22.07.2005) JP
 特願 2005-362754
 2005 年 12 月 16 日 (16.12.2005) JP

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

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 釘宮 啓 (KUGIMIYA, Akira) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 牧野 逸男 (MAKINO, Itsuo) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 小野寺 君裕 (ONODERA, Naohiro) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外 (TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

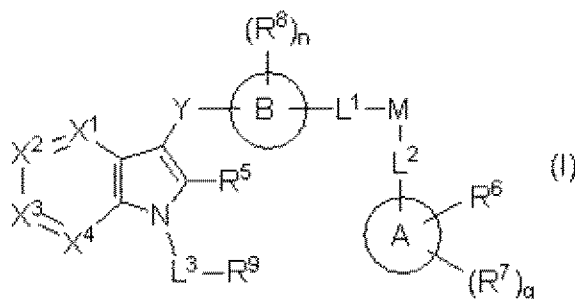
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

[続葉有]

(54) Title: AZAINDOLE DERIVATIVE HAVING PGD2 RECEPTOR ANTAGONISTIC ACTIVITY

(54) 発明の名称: PGD2 受容体アンタゴニスト活性を有するアザインドール酸誘導体



(57) Abstract: The object is to produce an azaindole derivative having a DP receptor antagonistic activity and a pharmaceutical composition comprising the compound as an active ingredient and to provide a therapeutic agent for an allergic disease. A compound represented by the general formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof or a hydrate of the compound or salt: wherein the ring A represents an aromatic carbon ring or the like; the ring B represents a nitrogenated non-aromatic 3- to 8-membered heterocyclic ring or the like; the formula $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ is $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ or the like; R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 independently represent a hydrogen atom, a halogen atom or the like; R^6 represents a C1-C6 alkyloxy which may be substituted

or the like; R^7 's independently represent a halogen atom or the like; R^8 represents an alkyl group which may be substituted; R^9 represents a carboxy or the like; M represents a sulfonyl or the like; Y represents a single bond or the like; L^1, L^2 and L^3 independently represent a single bond, an alkylene into which 1 to 2 heteroatoms may be inserted or the like; n is 0 or the like; and q is 0 or the like.

(57) 要約: DP 受容体アンタゴニスト活性を有するアザインドール誘導体及び該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を創製し、アレルギー性疾患治療剤を提供する。一般式 (I): (式中、環 A は芳香族炭素環等; 環 B は 3 ~ 8 員の含窒素非芳香族複素環等; 式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式: $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ 等; R^1, R^2, R^3, R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子等; R^6 は置換されていてもよい C1 ~ C6 アルキルオキシ等; R^7 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子等; R^8 は置換されていてもよいアルキル等; R^9 はカルボキシ等; M はスルホニル等; Y は単結合等; L^1, L^2 、及び L^3 は単結合、ヘテロ原子が 1 ~ 2 個介在していてもよいアルキレン等; n は 0 等; q は 0 等) で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

WO 2007/010965 A1



KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(51) 国際特許分類 [続葉有]:

<i>A61P 33/02</i> (2006.01)	<i>A61P 37/06</i> (2006.01)
<i>A61P 33/10</i> (2006.01)	<i>A61P 37/08</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61P 37/02</i> (2006.01)	

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

PGD2受容体アンタゴニスト活性を有するアザインドール酸誘導体
技術分野

[0001] 本発明は、DP受容体アンタゴニスト活性を有するアザインドール誘導体及びその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] プロスタグランジンD₂ (PGD₂)は、アラキドン酸からPGG₂、PGH₂を経て産生される代謝産物であり、種々の強力な生理作用を有していることが知られている。例えば、中枢神経系においては睡眠、ホルモン分泌などに関与し、末梢においては血小板凝集阻害作用、気管支平滑筋の収縮、血管の拡張または収縮などに関与していることが非特許文献1に記載されている。さらに、PGD₂は肥満細胞から産生される主要なアラキドン酸代謝産物であり、強力な気管支収縮作用、血管透過性の亢進や好酸球などの炎症細胞の遊走を惹起する事から、気管支喘息などのアレルギー性疾患の病態形成に深く関与していると考えられている。

PGD2の受容体としては、DP受容体(またはDP1受容体と呼ぶ)またはCRTH2受容体(またはDP2受容体と呼ぶ)が知られているが、両者は全く異なる受容体である。特許文献1～9にはDP受容体アンタゴニスト活性を有するインドール誘導体、特許文献10～21にはCRTH2受容体アンタゴニスト活性を有するインドール誘導体が開示されている。

また、特許文献22にはノルアドレナリン再取込み阻害活性を有するインドール誘導体が開示されている。

特許文献1:国際公開第2005/056527号パンフレット

特許文献2:国際公開第2004/111047号パンフレット

特許文献3:国際公開第2004/103970号パンフレット

特許文献4:国際公開第2004/039807号パンフレット

特許文献5:国際公開第2003/062200号パンフレット

特許文献6:国際公開第2002/094830号パンフレット

特許文献7:国際公開第2001/079169号パンフレット

特許文献8:国際公開第2003/022814号パンフレット

特許文献9:国際公開第2003/022813号パンフレット

特許文献10:国際公開第2003/097598号パンフレット

特許文献11:国際公開第2003/097042号パンフレット

特許文献12:国際公開第2005/019171号パンフレット

特許文献13:国際公開第2004/106302号パンフレット

特許文献14:国際公開第2004/007451号パンフレット

特許文献15:国際公開第2003/101981号パンフレット

特許文献16:国際公開第2003/101961号パンフレット

特許文献17:国際公開第2003/066047号パンフレット

特許文献18:国際公開第2005/040112号パンフレット

特許文献19:国際公開第2005/040114号パンフレット

特許文献20:国際公開第2005/044260号パンフレット

特許文献21:英国特許出願公開2407318号パンフレット

特許文献22:国際公開第2005/019208号パンフレット

非特許文献1:ファーマコロジカル レビュー (Pharmacol. Rev.) 1994年、第46巻、p. 205-229

発明の開示

発明が解決しようとする課題

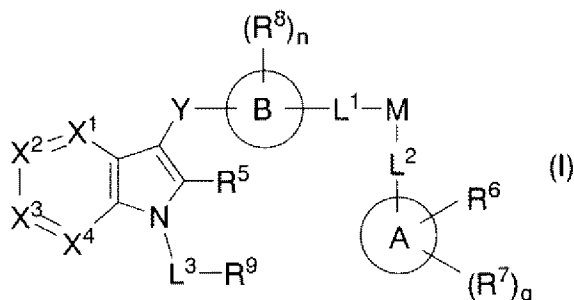
- [0003] DP受容体アンタゴニスト活性を有する新規化合物及び該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、アレルギー性疾患治療剤として有用である。

課題を解決するための手段

- [0004] 本発明者らは以下に示すアザインドール誘導体が強いDP受容体アンタゴニスト活性を有すること、およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物がアレルギー性疾患治療剤として有効であることを見出した。

すなわち、本発明は、1)一般式(I):

[化1]



(式中、環Aは芳香族炭素環又は芳香族複素環；

環Bは3～8員の含窒素非芳香族複素環又は3～8員の含窒素芳香族複素環；

式： $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式： $-N=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=N-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=C(R^2)-N=C(R^4)-$ 、又は $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカル

ルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^6 は水素原子、置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルケニルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルケニルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、又は置換されていてもよいヘテロアリールチオ；

R^7 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロア

ルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^8 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^9 はカルボキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、又はカルボキシ等価体；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Yは単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン、酸素原子、硫黄原子、又は $-N(R^{10})-$ ；

L^1 、 L^2 、及び L^3 はそれぞれ独立して、単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルケニレン、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキニレン、又は $-N(R^{11})-$ ；

R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

n は0、1、又は2；及び

q は0、1、2、又は3)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

2) 式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ が式: $-N=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$ である1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

3) 式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ が式: $-C(R^1)=N-C(R^3)=C(R^4)-$ である1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

4) 式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ が式: $-C(R^1)=C(R^2)-N=C(R^4)-$ である1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

5) 式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ が式: $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ である1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

6) R^6 が置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシ、又は置換されていてもよいアリールチオである1)～5)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

7) 環Aがベンゼン環又はピリジン環である1)～6)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

8) R^5 が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである1)～7)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

9) Yが単結合又はヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレンである1)～8)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又は

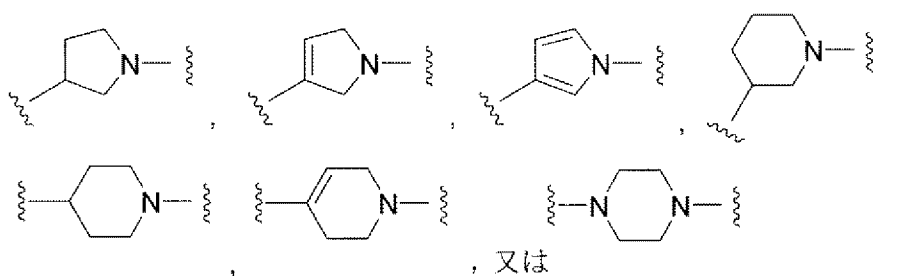
それらの水和物、

10) R^9 がカルボキシであり、 L^3 がヘテロ原子が1～2個介在してもよい置換されていてもよいアルキレンである1)～9)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

11) M がスルホニルである1)～10)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

12) L^1 及び L^2 が単結合であり、環Bが式：

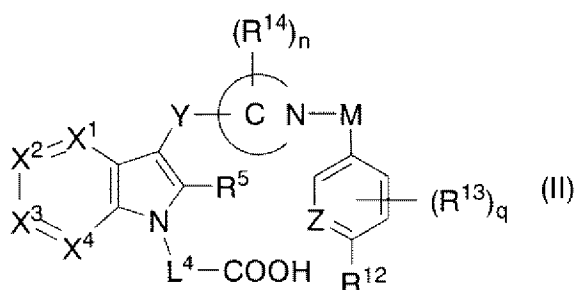
[化2]



で表わされる環であり、 n が0である1)～11)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

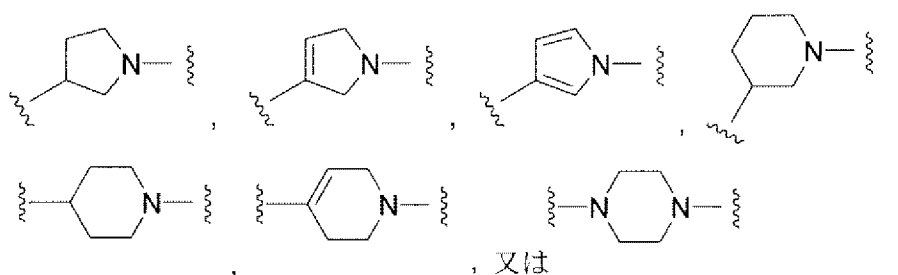
13) 一般式(II)：

[化3]



(式中、環Cは式：

[化4]



で表わされる環；

式： $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式： $-N=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=N-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=C(R^2)-N=C(R^4)-$ 、又は $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、

置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{12} は置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシ、又は置換されていてもよいアリールチオ；

R^{13} はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{14} はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Y及び L^4 はそれぞれ独立して、単結合又はヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン；

ZはCH、 $C(R^{13})$ 、又はN；

nは0、1、又は2；及び

qは0、1、2、又は3)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水

和物、

14) 式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式: $-C(R^1)=N-C(R^3)=C(R^4)-$ である13) 記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

15) 式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式: $-C(R^1)=C(R^2)-N=C(R^4)-$ である13) 記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

16) 式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式: $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ である13) 記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

17) R^1 、 R^2 、及び R^5 がそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよいアルキルである13) 又は16) 記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

18) R^1 、 R^2 、及び R^5 が水素原子である17) 記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

19) R^3 が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である13) ~ 18) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

20) R^3 が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である13) 又は16) ~ 19) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

21) R^{12} が置換されていてもよいC1-C6アルキル又置換されていてもよいC1-C6アルキルチオはである13) ~ 20) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

22) R^{13} がハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、又置換されていてもよいアルキルオキシであり、 q が0又は1である13) ~ 21) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

23) M がスルホニルである13) ~ 22) のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容

される塩、又はそれらの水和物、

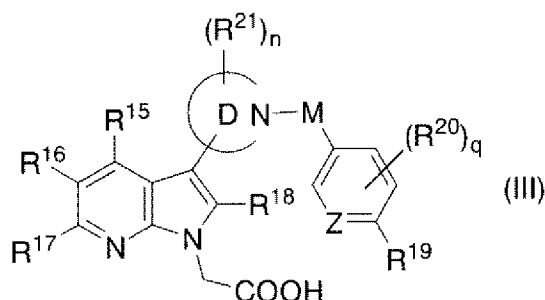
24) R^{14} がアルキルであり、 n が0又は1である13)～23)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

25) Y が単結合又は置換されていてもよいアルキレンである13)～24)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

26) L^4 が置換されていてもよいアルキレンである13)～25)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

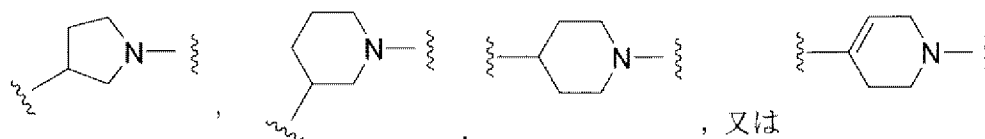
27) 一般式(III)：

[化5]



(式中、環Dは式：

[化6]



R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{17} は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキ

ル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{19} は置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシ、又は置換されていてもよいアリールチオ；

R^{20} はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{21} はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、オキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

Mはカルボニル又はスルホニル；

ZはCH、 $C(R^{20})$ 、又はN；

nは0、1、又は2；及び

qは0、1、2、又は3)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

28) R^{17} が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である27)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

29) R^{17} が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である27)又は28)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

30) R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{18} が水素原子である27)～29)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

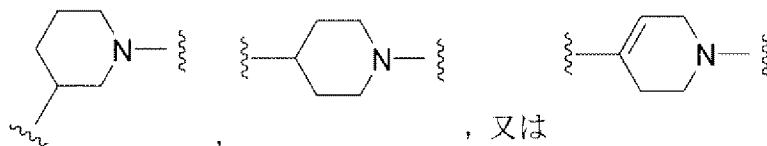
31) R^{19} が置換されていてもよいC1－C6アルキル又置換されていてもよいC1－C6アルキルチオはである27)～30)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

32) R^{20} がハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、又置換されていてもよいアルキルオキシであり、qが0又は1である27)～31)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

33) Mがスルホニルである27)～32)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

34) 環Dが式:

[化7]



である27)～33)のいずれかに記載の化合物その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

35) nが0である27)～34)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

36) 1)～35)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物、

37) DP受容体拮抗剤である36)記載の医薬組成物、

38) アレルギー疾患治療剤である36)記載の医薬組成物、

39) アレルギー疾患治療剤が喘息治療剤である38)記載の医薬組成物。

40) 1)～35)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とするDP受容体に関連する疾患の治療方法、

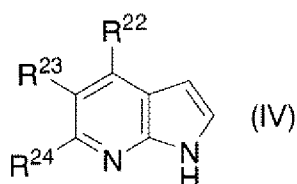
41) DP受容体に関連する疾患が喘息である40)記載の治療方法。

42) DP受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための1)～35)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用、

43) DP受容体に関連する疾患が喘息である42)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用、

44) 一般式(IV):

[化8]



(式中、 R^{22} 及び R^{23} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていて

もよいアルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリール；

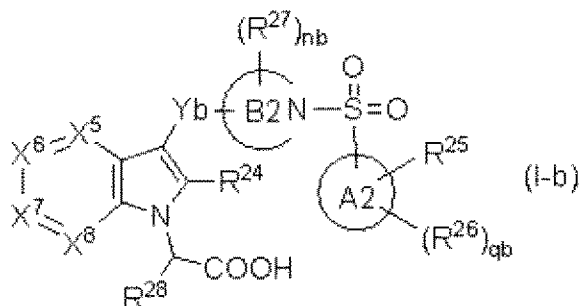
R^{24} は、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいカルバモイル、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

45) R^{23} が置換されていてもよいアルキルオキシである44)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、に関する。

[0005] また、本発明には、以下の発明も包含される。

(1) 一般式(I-b)：

[化9]



(式中、環A2は芳香族炭素環又は芳香族複素環；

環B2はヘテロ原子として窒素原子のみ含有する3～8員の含窒素複素環；

式： $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ は式： $-N=C(R^{23b})-C(R^{23c})=C(R^{23d})-$ 、 $-C(R^{23a})=N-C(R^{23c})=C(R^{23d})-$ 、 $-C(R^{23a})=C(R^{23b})-N=C(R^{23d})-$ 、又は $-C(R^{23a})=C(R^{23b})-C(R^{23c})=N-$ ；

R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、及び R^{23d} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカル

ボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{24} は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アシル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリール；

R^{25} は水素原子、置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルメチルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルメチルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、又は置換されていてもよいヘテロアリールチオ；

R^{26} はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいア

ルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{27} はそれぞれ独立して、C1-C4アルキル；

R^{28} は水素原子、ハロゲン原子又はC1-C4アルキル；

Ybは単結合又は置換されていてもよいC1-C2アルキレン；

nbは0、1又は2；及び

qbは0、1、又は2)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(2)式： $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ が式： $-N=C(R^{23b})-C(R^{23c})=C(R^{23d})-$ である(

1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(3)式： $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ が式： $-C(R^{23a})=N-C(R^{23c})=C(R^{23d})-$ である(

1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(4)式： $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ が式： $-C(R^{23a})=C(R^{23b})-N=C(R^{23d})-$ である(

1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(5)式： $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ が式： $-C(R^{23a})=C(R^{23b})-C(R^{23c})=N-$ である(

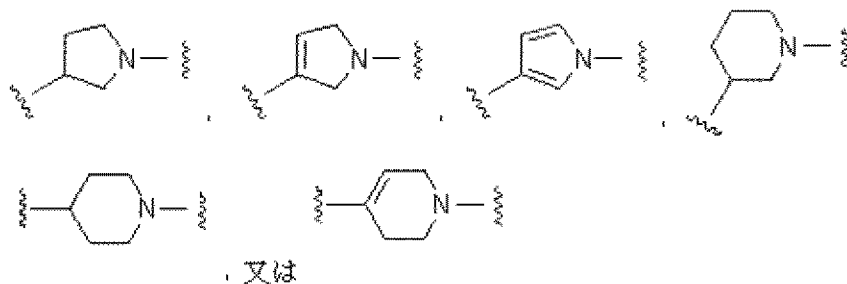
1)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(6) R^{24} が水素原子である(1)～(5)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(7)Ybが単結合である(1)～(6)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(8)環B2が式：

[化10]

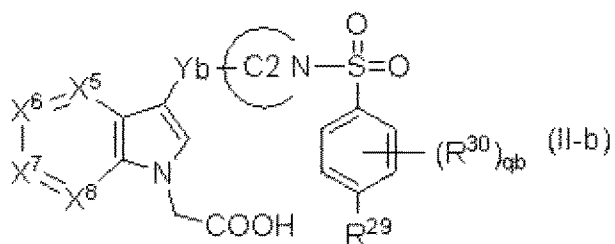


で表わされる環であり、nbが0である(1)～(7)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(9)環A2がベンゼン環であり、 R^{25} がC2－C4アルキルオキシ、ハロゲン原子で置換されたC1－C4アルキルオキシ、C2－C4アルキルチオ、ハロゲン原子で置換されたC1－C4アルキルチオ、C3－C4シクロアルキルオキシ、C3－C4シクロアルキルメチルオキシ、又は置換されていてもよいフェノキシである(1)～(8)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

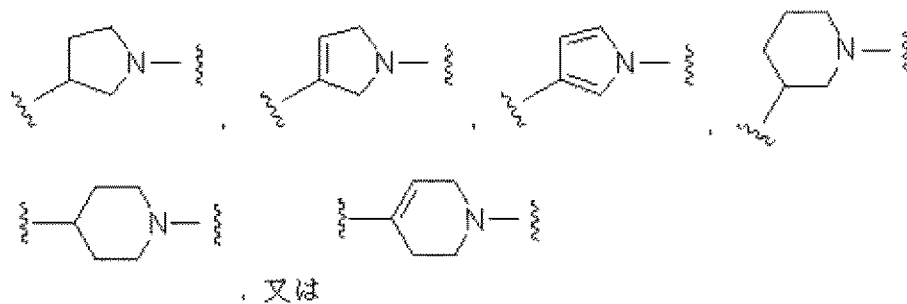
(10)一般式(II)：

[化11]



(式中、環C2は式：

[化12]



で表わされる環；

式: $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ は式: $-N=C(R^{23b})-C(R^{23c})=C(R^{23d})-$ 、 $-C(R^{23a})=N-C(R^{23c})=C(R^{23d})-$ 、 $-C(R^{23a})=C(R^{23b})-N=C(R^{23d})-$ 、又は $-C(R^{23a})=C(R^{23b})-C(R^{23c})=N-$;

R^{23a} 、 R^{23b} 、 R^{23c} 、及び R^{23d} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基;

R^{29} は C2-C4 アルキルオキシ、ハロゲンで置換された C1-C4 アルキルオキシ、C2-C4 アルキルチオ、ハロゲン原子で置換された C1-C4 アルキルチオ、C3-C4 シクロアルキルオキシ、C3-C4 シクロアルキルメチルオキシ、又は置換されていてもよいフェノキシ;

R^{30} はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置

換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

Ybは単結合又は置換されていてもよいC1-C2アルキレン；及び

qbは0、1、又は2)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(11)式： $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ は式： $-C(R^{23a})=N-C(R^{23c})=C(R^{23d})-$ である

(10)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(12)式： $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ は式： $-C(R^{23a})=C(R^{23b})-N=C(R^{23d})-$ である

(10)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(13)式： $-X^5=X^6-X^7=X^8-$ は式： $-C(R^{23a})=C(R^{23b})-C(R^{23c})=N-$ である

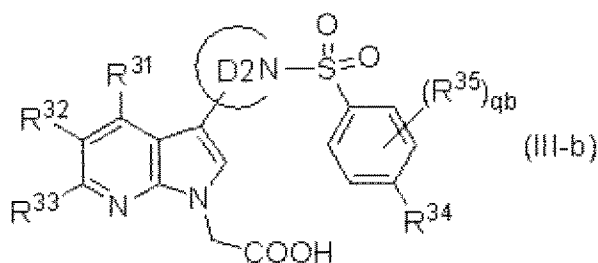
(10)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(14) Ybが単結合である(10)～(13)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(15) R^{29} がC2-C4アルキルオキシ、ハロゲンで置換されたC1-C4アルキルオキシ、C2-C4アルキルチオ、又はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキルチオである(10)～(14)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

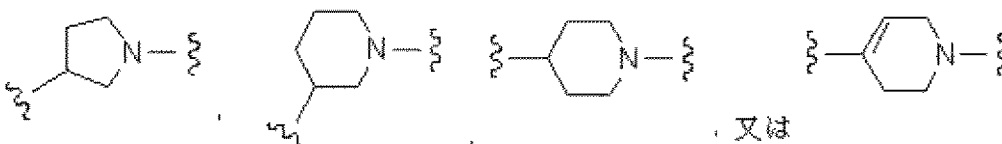
(16) 一般式(III)：

[化13]



(式中、環D2は式：

[化14]



R^{31} 及び R^{32} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい

アルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{33} はハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{34} はC2-C4アルキルオキシ、ハロゲンで置換されたC1-C4アルキルオキシ、C2-C4アルキルチオ、ハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキルチオ、C3-C4シクロアルキルオキシ、C3-C4シクロアルキルメチルオキシ、又は置換されていてもよいフェノキシ；

R^{35} はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていても

よいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；及び

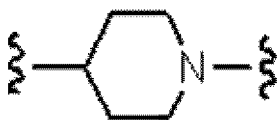
qbは0、1、又は2)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(17) R^{31} 及び R^{32} が水素原子である(16)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

(18) R^{33} がハロゲン原子、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールである(16)又は(17)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

(19) 環D2が式：

[化15]



である(16)～(19)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

(20) (1)～(19)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物、

(21) DP受容体拮抗剤である(20)記載の医薬組成物、

(22) アレルギー疾患治療剤である(20)記載の医薬組成物、

(23) アレルギー疾患治療剤が喘息治療剤である(20)記載の医薬組成物、

(24) (1)～(19)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とするDP受容体に関連する疾患の治療方法、

(25) DP受容体に関連する疾患が喘息である(24)記載の治療方法、

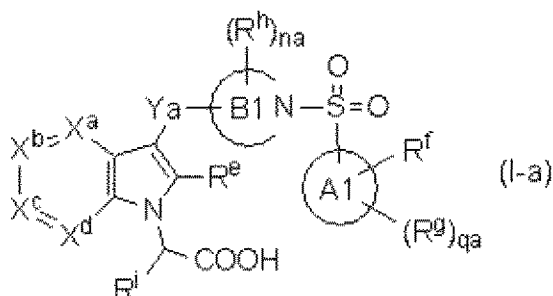
(26) DP受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための(1)～(19)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用、

(27) DP受容体に関連する疾患が喘息である(26)記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

[0006] また、本発明には、以下の発明も包含される。

[1]一般式(I-a):

[化16]



(式中、環A1は芳香族炭素環又は芳香族複素環；

環B1はヘテロ原子として窒素原子を1個のみ含有する5～6員の含窒素複素環；

式: $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ は式: $-N=C(R^b)-C(R^c)=C(R^d)-$ 、 $-C(R^a)=N-C(R^c)=C(R^d)-$ 、 $-C(R^a)=C(R^b)-N=C(R^d)-$ 、又は $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^c)=N-$ ；

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されてい

てもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^e は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アシル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリール；

R^f は水素原子、置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルメチルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルメチルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、又は置換されていてもよいヘテロアリールチオ；

R^g はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置

換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^h はそれぞれ独立して、C1-C4アルキル；

R^i は水素原子、ハロゲン原子又はC1-C4アルキル；

Yaは単結合又は置換されていてもよいC1-C2アルキレン；

naは0、1又は2；及び

qaは0、1、又は2)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[2]式： $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ が式： $-N=C(R^b)-C(R^c)=C(R^d)-$ である[1]記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[3]式： $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ が式： $-C(R^a)=N-C(R^c)=C(R^d)-$ である[1]記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[4]式： $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ が式： $-C(R^a)=C(R^b)-N=C(R^d)-$ である[1]記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

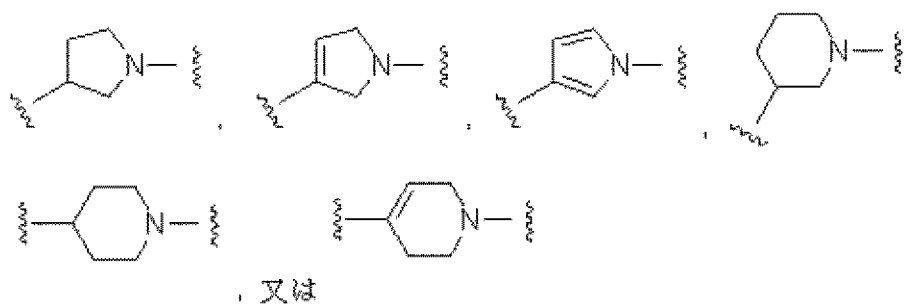
[5]式： $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ が式： $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^c)=N-$ である[1]記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[6] R^e が水素原子である[1]～[5]のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[7]Yaが単結合である[1]～[6]のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[8]環B1が式：

[化17]

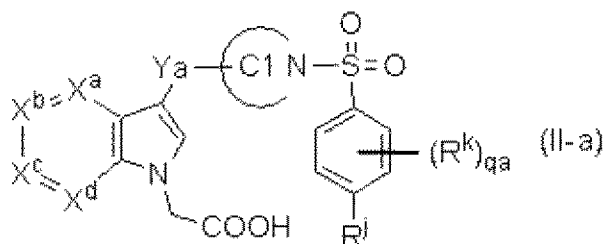


で表わされる環であり、naが0である[1]～[7]のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[9]環A1がベンゼン環であり、R^fがC2-C4アルキルオキシ、ハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキルオキシ、C2-C4アルキルチオ、ハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキルチオ、C3-C4シクロアルキルオキシ、C3-C4シクロアルキルメチルオキシ、又は置換されていてもよいフェノキシである[1]～[8]のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

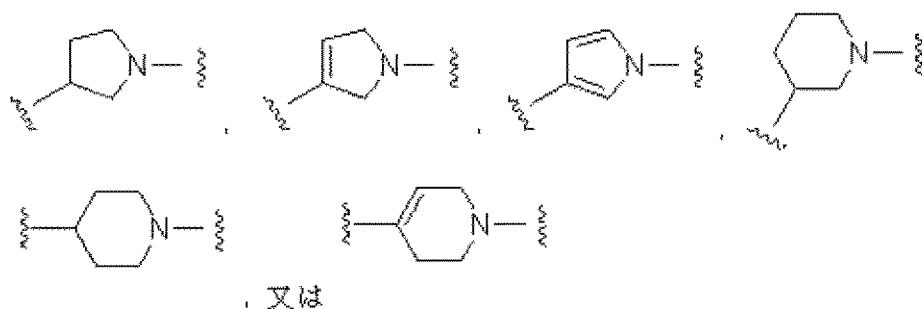
[10]一般式(II-a)：

[化18]



(式中、環C1は式：

[化19]



で表わされる環；

式： $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ は式： $-N=C(R^b)-C(R^c)=C(R^d)-$ 、 $-C(R^a)=$

$N-C(R^c)=C(R^d)-$ 、 $-C(R^a)=C(R^b)-N=C(R^d)-$ 、又は $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^c)=N-$;

R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基;

R^j はC2-C4アルキルオキシ、ハロゲンで置換されたC1-C4アルキルオキシ、C2-C4アルキルチオ、ハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキルチオ、C3-C4シクロアルキルオキシ、C3-C4シクロアルキルメチルオキシ、又は置換されていてもよいフェノキシ;

R^k はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基;

Yaは単結合又は置換されていてもよいC1-C2アルキレン;及び
qaは0、1、又は2)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[11]式: $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ は式: $-C(R^a)=N-C(R^c)=C(R^d)-$ である[10]
記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[12]式: $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ は式: $-C(R^a)=C(R^b)-N=C(R^d)-$ である[10]
記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[13]式: $-X^a=X^b-X^c=X^d-$ は式: $-C(R^a)=C(R^b)-C(R^c)=N-$ である[10]
記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物、

[14]Yaが単結合である[10]~[13]のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容
される塩、又はそれらの水和物、

[15]RⁱがC2-C4アルキルオキシ、ハロゲンで置換されたC1-C4アルキルオキシ
、C2-C4アルキルチオ、又はハロゲン原子で置換されたC1-C4アルキルチオで
ある[10]~[14]のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれ
らの水和物、

[16][1]~[15]のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれ
らの水和物を有効成分として含有する医薬組成物、

[17]アレルギー疾患治療剤である[16]記載の医薬組成物、

[18]アレルギー疾患治療剤が喘息治療剤である[17]記載の医薬組成物、

[19][1]~[15]のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれ
らの水和物を投与することを特徴とするDP受容体に関連する疾患の治療方法、

[20]DP受容体に関連する疾患が喘息である[19]記載の治療方法、

[21]DP受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための[1]~[15]のいずれか
に記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用、

[22]DP受容体に関連する疾患が喘息である[21]記載の化合物、その製薬上許容
される塩、又はそれらの水和物の使用。

[0007] 以下に各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、
単独で用いられる場合も、又は他の用語と組み合わされて用いられる場合も、同一の

意味で用いられる。

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。フッ素原子、塩素原子、および臭素原子が好ましい。

本明細書中、「ヘテロ原子」とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子を意味する。

本明細書中、「アルキル」とは、炭素原子数1～8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、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキル」を意味する。

本明細書中、「アルケニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の二重結合を有する、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、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-オクテニル等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルケニルが挙げられる。

本明細書中、「アルキニル」とは、炭素原子数が2～8個であり、1個もしくは2個以上の三重結合を有する、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、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、2-ヘキシニル、2-ヘプチニル、2-オクチニル等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルキニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルキルを包含する。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、シクロオクチルが挙げられる。好ましくはC3-C6シクロアルキルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニル」とは、炭素原子数が3～8個であるシクロアルケニルを包含する。例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。好ましくはC3-C6

シクロアルケニルが挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシ」とは、酸素原子に上記「アルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、*n*-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、*n*-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、*sec*-ブチルオキシ、*tert*-ブチルオキシ、*n*-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、2-ペンチルオキシ、3-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、2-ヘキシルオキシ、3-ヘキシルオキシ、*n*-ヘプチルオキシ、*n*-オクチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルオキシ」を意味する。

本明細書中、「アルケニルオキシ」とは、酸素原子に上記「アルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、2-ヘプテニルオキシ、2-オクテニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルケニルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルケニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルケニルオキシ」を意味する。

本明細書中、「アルキニルオキシ」とは、酸素原子に上記「アルキニル」が1個置換した基を包含する。例えば、エチニルオキシ、1-プロピニルオキシ、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、2-ペンチニルオキシ、2-ヘキシニルオキシ、2-ヘプチニルオキシ、2-オクチニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルキニルオキシが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルキニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキニルオキシ」を意味する。

本明細書中、「シクロアルキルオキシ」とは、酸素原子に上記「シクロアルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。好ましくはC3-C6シクロアルキルオキシが挙げられる。特に炭素

数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルキルオキシ」を意味する。

本明細書中、「シクロアルケニルオキシ」とは、酸素原子に上記「シクロアルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルオキシ、シクロブテニルオキシ、シクロペンテニルオキシ、シクロヘキセニルオキシ、シクロヘプテニルオキシ、シクロオクテニルオキシが挙げられる。好ましくはC3-C6シクロアルケニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルケニルオキシ」を意味する。

本明細書中、「アルキルチオ」とは、硫黄原子に上記「アルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-ペンチルチオ、3-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、2-ヘキシルチオ、3-ヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルチオが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルチオが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキルチオ」を意味する。

本明細書中、「アルケニルチオ」とは、硫黄原子に上記「アルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、ビニルチオ、アリルチオ、1-プロペニルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、2-ヘキセニルチオ、2-ヘプテニルチオ、2-オクテニルチオ等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルケニルチオが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルケニルチオが挙げられる。その数の範囲の炭素数を有する「アルケニルチオ」を意味する。

本明細書中、「アルキニルチオ」とは、硫黄原子に上記「アルキニル」が1個置換した基を包含する。例えば、エチニルチオ、1-プロピニルチオ、2-プロピニルチオ、2-ブチニルチオ、2-ペンチニルチオ、2-ヘキシニルチオ、2-ヘプチニルチオ、2-オクチニルチオ等が挙げられる。好ましくは、C2-C6アルキニルチオが挙げられる。さらに好ましくは、C2-C4アルキニルチオが挙げられる。その数の範囲の炭素数を有する「アルキニルチオ」を意味する。

本明細書中、「アルキルスルフィニル」とは、スルフィニルに上記「アルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、n-ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、2-ペンチルスルフィニル、3-ペンチルスルフィニル、n-ヘキシルスルフィニル、イソヘキシルスルフィニル、2-ヘキシルスルフィニル、3-ヘキシルスルフィニル、n-ヘプチルスルフィニル、n-オクチルスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルスルフィニルが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルスルフィニルが挙げられる。

本明細書中、「アルキルスルホニル」とは、スルホニルに上記「アルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、2-ペンチルスルホニル、3-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、2-ヘキシルスルホニル、3-ヘキシルスルホニル、n-ヘプチルスルホニル、n-オクチルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルスルホニルが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「アルキルスルホニルオキシ」とは、酸素原子に上記「アルキルスルホニル」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、n-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、n-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシ、n-ペンチルスルホニルオキシ、イソペンチルスルホニルオキシ、2-ペンチルスルホニルオキシ、3-ペンチルスルホニルオキシ、n-ヘキシルスルホニルオキシ、イソヘキシルスルホニルオキシ、2-ヘキシルスルホニルオキシ、3-ヘキシルスルホニルオキシ、n-ヘプチルスルホニルオキシ、n-オクチルスルホニルオキシ等が挙げられる。好ましくは、C1-C6アルキルスルホニルが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C4アルキルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキルチオ」とは、硫黄原子に上記「シクロアルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ、シクロヘプチルチオ、シクロオクチルチオが挙げられる。好ましくはC3－C6シクロアルキルチオが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルキルチオ」を意味する。

本明細書中、「シクロアルキルスルフィニル」とは、スルフィニルに上記「シクロアルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル、シクロヘプチルスルフィニル、シクロオクチルスルフィニルが挙げられる。好ましくはC3－C6シクロアルキルスルフィニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキルスルホニル」とは、スルホニルに上記「シクロアルキル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル、シクロヘプチルスルホニル、シクロオクチルスルホニルが挙げられる。好ましくはC3－C6シクロアルキルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキルスルホニルオキシ」とは、酸素原子に上記「シクロアルキルスルホニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロピルスルホニルオキシ、シクロブチルスルホニルオキシ、シクロペンチルスルホニルオキシ、シクロヘキシルスルホニルオキシ、シクロヘプチルスルホニルオキシ、シクロオクチルスルホニルオキシが挙げられる。好ましくはC3－C6シクロアルキルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニルチオ」とは、硫黄原子に上記「シクロアルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルチオ、シクロブテニルチオ、シクロペンテニルチオ、シクロヘキセニルチオ、シクロヘプテニルチオ、シクロオクテニルチオが挙げられる。好ましくはC3－C6シクロアルケニルオキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルケニルチオ」を意味する。

本明細書中、「シクロアルケニルスルフィニル」とは、スルフィニルに上記「シクロアルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルスルフィニル、シクロ

ブテニルスルフィニル、シクロペンテニルスルフィニル、シクロヘキセニルスルフィニル、シクロヘプテニルスルフィニル、シクロオクテニルスルフィニルが挙げられる。好ましくはC3－C6シクロアルケニルスルフィニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニルスルホニル」とは、スルホニルに上記「シクロアルケニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルスルホニル、シクロブテニルスルホニル、シクロペンテニルスルホニル、シクロヘキセニルスルホニル、シクロヘプテニルスルホニル、シクロオクテニルスルホニルが挙げられる。好ましくはC3－C6シクロアルケニルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニルスルホニルオキシ」とは、酸素原子に上記「シクロアルケニルスルホニル」が1個置換した基を包含する。例えば、シクロプロペニルスルホニルオキシ、シクロブテニルスルホニルオキシ、シクロペンテニルスルホニルオキシ、シクロヘキセニルスルホニルオキシ、シクロヘプテニルスルホニルオキシ、シクロオクテニルスルホニルオキシが挙げられる。好ましくはC3－C6シクロアルケニルスルホニルオキシが挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルキルオキシ」が1個置換した基を包含する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n－プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、n－ブチルオキシカルボニル、tert－ブチルオキシカルボニル、n－ペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、C1－C4アルキルオキシカルボニルが挙げられる。特に好ましくは、C1－C2アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「アルケニルオキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルケニルオキシ」が1個置換した基を包含する。例えば、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、1－プロペニルオキシカルボニル、2－ブテニルオキシカルボニル、2－ペンテニルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、C2－C4アルケニルオキシが挙げられる。

本明細書中、「アルキニルオキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルキニルオキシ」が1個置換した基を包含する。例えば、エチニルオキシカルボニル、1－プロピニルオキシカルボニル、2－プロピニルオキシカルボニル、2－ブチニルオキシカル

ボニル、2-ペンチニルオキシカルボニル等が挙げられる。好ましくは、C2-C4アルキニルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「アシル」とは、アルキル部分が前記「アルキル」であるアルキルカルボニル、アルケニル部分が前記「アルケニル」であるアルケニルカルボニル、アルキニル部分が前記「アルキニル」であるアルキニルカルボニル、シクロアルキル部分が前記「シクロアルキル」であるシクロアルキルカルボニル、アリール部分が後記「アリール」であるアリールカルボニル、ヘテロアリール部分が後記「ヘテロアリール」であるヘテロアリールカルボニル、または非芳香族複素環基部分が後記「非芳香族複素環基」である非芳香族複素環基カルボニルを包含する。「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「シクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、および「非芳香族複素環基」はそれぞれ後述の「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」において例示された置換基によって置換されていてもよい。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、シクロヘキシルカルボニル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、前記「アルキル」、前記「アルケニル」、前記「アルキニル」、前記「シクロアルキル」、前記「シクロアルキニル」、後記「アリール」、後記「ヘテロアリール」、前記「アシル」、前記「アルキルオキシカルボニル」、前記「アルケニルオキシカルボニル」、前記「アルキニルオキシカルボニル」、「アルキルスルホニル」、「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「アリールスルホニル」および／または前記「ヘテロアリールスルホニル」で1または2箇所置換されていてもよいアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、メチルオキシカルボニルアミノ、メタンスルホニルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノ、メタンスルホニルアミノ等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル」とは、置換されていてもよいアミ

ノ部分が前記「置換されていてもよいアミノ」である置換されていてもよいアミノカルボニルを包含する。例えば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-ベンジルカルバモイル、N-アセチルカルバモイル、N-メチルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。好ましくは、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-メチルスルホニルカルバモイル等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル」とは、置換されていてもよいアミノ部分が前記「置換されていてもよいアミノ」である置換されていてもよいアミノスルホニルを包含する。例えば、スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、N-エチル-N-メチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N-フェニルスルファモイル、N-ベンジルスルファモイル、N-アセチルスルファモイル、N-メチルスルホニルスルファモイル等が挙げられる。好ましくは、スルファモイル、N-メチルスルファモイル、N, N-ジメチルスルファモイル、N-メチルスルホニルスルファモイル等が挙げられる。

本明細書中、「アルキレン」とは、炭素原子数が1~8個の直鎖状または分枝状のアルキレンを包含する。例えば、メチレン、エチレン、1-メチルエチレン、トリメチレン、1-メチルトリメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、C1-C4アルキレンが挙げられる。さらに好ましくは、C1-C2アルキレンが挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「シクロアルケニル」、後記「非芳香族複素環基」と可能な全ての位置で縮合していてもよい。アリールが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、テトラヒドロナフチル、1, 3-ベンゾジオキサリル、1, 4-ベンゾジオキサニル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが挙げられる。さらに好ましくは、フェニルが挙げられる。

本明細書中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} における「非芳香族複

素環基」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、ピロリニル(例えば、3-ピロリニル)、イミダゾリジニル(例えば、2-イミダゾリジニル)、イミダゾリニル(例えば、イミダゾリニル)、ピラゾリジニル(例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル)、ピラゾリニル(例えば、ピラゾリニル)、ピペリジニル(例えば、ピペリジノ、2-ピペリジニル)、ピペラジニル(例えば、1-ピペラジニル)、インドリニル(例えば、1-インドリニル)、イソインドリニル(例えば、イソインドリニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ、3-モルホリニル)等が挙げられる。

本明細書中、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{20} 、および R^{21} における「非芳香族複素環基」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、ピペリジニル(例えば、ピペリジノ、2-ピペリジニル)、ピペラジニル(例えば、1-ピペラジニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ、3-モルホリニル)等が挙げられる。

本明細書中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} における「ヘテロアリアル」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「アリアル」、前記「非芳香族複素環基」、もしくは他のヘテロアリアルと可能な全ての位置で縮合していてもよい。ヘテロアリアルが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ピリジニル(例えば、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、テトラゾ

リル(例えば、1H-テトラゾリル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル)、インドリジニル(例えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル)、イソインドリル(例えば、2-イソインドリル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、インダゾリル(例えば、3-インダゾリル)、プリニル(例えば、8-プリニル)、キノリジニル(例えば、2-キノリジニル)、イソキノリル(例えば、3-イソキノリル)、キノリル(例えば、2-キノリル、5-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル)、ナフチリジニル(例えば、2-ナフチリジニル)、キノラニル(例えば、2-キノラニル)、キナゾリニル(例えば、2-キナゾリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル)、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル)、カルバゾリル(例えば、2-カルバゾリル、4-カルバゾリル)、フェナントリジニル(例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル)、アクリジニル(例えば、1-アクリニジル、2-アクリニジル)、ジベンゾフラニル(例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾオキサジアゾリル(例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル)、ベンゾイソチアゾリル(例えば、3-ベンゾイソチアゾリル)、ベンゾチアゾリル(例えば、2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)、ジベンゾチエニル(例えば、2-ジベンゾチエニル)、ベンゾジオキソリル(例えば、1, 3-ベンゾジオキソリル)等が挙げられる。

本明細書中、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{20} 、および R^{21} における「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子または窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含する。これは前記「シクロアルキル」、前記「アリール」、前記「非芳香族複素環基」、もしくは他のヘテロアリールと可能な全ての位置で縮合していてもよい。ヘテロアリールが単環および縮合環のいずれである場合も、すべての可能な位置で結合しうる。例えば、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル)、オキサゾリル

ル(例えば、2-オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル)、ベンゾイミダゾリル(例えば、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾイソキサゾリル(例えば、3-ベンゾイソキサゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾフリル(例えば、3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾチエニル)等が挙げられる。

本明細書中、「アリールオキシ」とは、酸素原子に前記「アリール」が1個置換した基を包含する。例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリールチオ」とは、硫黄原子に前記「アリール」が1個置換した基を包含する。例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「アリールスルフィニル」とは、スルフィニルに前記「アリール」が1個置換した基を包含する。例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

本明細書中、「アリールスルホニル」とは、スルホニルに前記「アリール」が1個置換した基を包含する。例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、「アリールスルホニルオキシ」としては、フェニルスルホニルオキシ、ナフチルスルホニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールオキシ」とは、酸素原子に前記「ヘテロアリール」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルオキシ、フリルオキシ、チエニルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イソキサゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、テトラゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、インドリジニルオキシ、イソインドリルオキシ、インドリルオキシ、インダゾリルオキシ、プリニルオキシ、キノリジニルオキシ、イソキノリルオキシ、キノリルオキシ、フタラジニルオキシ、ナフチリジニルオキシ、キノラニルオキシ、キナゾリニルオキシ、

シンノリニルオキシ、プテリジニルオキシ、カルバゾリルオキシ、フェナントリジニルオキシ、アクリジニルオキシ、ジベンゾフラニルオキシ、ベンゾイミダゾリルオキシ、ベンゾイソキサゾリルオキシ、ベンゾオキサゾリルオキシ、ベンゾオキサジアゾリルオキシ、ベンゾイソチアゾリルオキシ、ベンゾチアゾリルオキシ、ベンゾフリルオキシ、ベンゾチエニルオキシ、ジベンゾチエニルオキシ、ベンゾジオキソリルオキシ等が挙げられる。好ましくは、フリルオキシ、チエニルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、イソキサゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピリダジニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールチオ」とは、硫黄原子に前記「ヘテロアリール」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルチオ、フリルチオ、チエニルチオ、イミダゾリルチオ、ピラゾリルチオ、イソチアゾリルチオ、イソキサゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラジニルチオ、ピリミジニルチオ、ピリダジニルチオ、テトラゾリルチオ、オキサジアゾリルチオ、チアジアゾリルチオ、インドリジニルチオ、イソインドリルチオ、インドリルチオ、インダゾリルチオ、プリニルチオ、キノリジニルチオ、イソキノリルチオ、キノリルチオ、フタラジニルチオ、ナフチリジニルチオ、キノラニルチオ、キナゾリニルチオ、シンノリニルチオ、プテリジニルチオ、カルバゾリルチオ、フェナントリジニルチオ、アクリジニルチオ、ジベンゾフラニルチオ、ベンゾイミダゾリルチオ、ベンゾイソキサゾリルチオ、ベンゾオキサゾリルチオ、ベンゾオキサジアゾリルチオ、ベンゾイソチアゾリルチオ、ベンゾチアゾリルチオ、ベンゾフリルチオ、ベンゾチエニルチオ、ジベンゾチエニルチオ、ベンゾジオキソリルチオ等が挙げられる。好ましくは、フリルチオ、チエニルチオ、イミダゾリルチオ、ピラゾリルチオ、イソチアゾリルチオ、イソキサゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラジニルチオ、ピリミジニルチオ、ピリダジニルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールスルフィニル」とは、スルフィニルに前記「ヘテロアリール」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルスルフィニル、フリルスルフィニル、チエニルスルフィニル、イミダゾリルスルフィニル、ピラゾリルスルフィニル、イソチアゾリルスルフィニル、イソキサゾリルスルフィニル、オキサゾリルスルフィニル、チアゾリ

ルスルフィニル、ピリジルスルフィニル、ピラジニルスルフィニル、ピリミジニルスルフィニル、ピリダジニルスルフィニル、テトラゾリルスルフィニル、オキサジアゾリルスルフィニル、チアジアゾリルスルフィニル、インドリジニルスルフィニル、イソインドリルスルフィニル、インドリルスルフィニル、インダゾリルスルフィニル、プリニルスルフィニル、キノリジニルスルフィニル、イソキノリルスルフィニル、キノリルスルフィニル、フタラジニルスルフィニル、ナフチリジニルスルフィニル、キノラニルスルフィニル、キナゾリニルスルフィニル、シンノリニルスルフィニル、プテリジニルスルフィニル、カルバゾリルスルフィニル、フェナントリジニルスルフィニル、アクリジニルスルフィニル、ジベンゾフラニルスルフィニル、ベンゾイミダゾリルスルフィニル、ベンゾイソキサゾリルスルフィニル、ベンゾオキサゾリルスルフィニル、ベンゾオキサジアゾリルスルフィニル、ベンゾイソチアゾリルスルフィニル、ベンゾチアゾリルスルフィニル、ベンゾフリルスルフィニル、ベンゾチエニルスルフィニル、ジベンゾチエニルスルフィニル、ベンゾジオキサリルスルフィニル等が挙げられる。好ましくは、フリルスルフィニル、チエニルスルフィニル、イミダゾリルスルフィニル、ピラゾリルスルフィニル、イソチアゾリルスルフィニル、イソキサゾリルスルフィニル、オキサゾリルスルフィニル、チアゾリルスルフィニル、ピリジルスルフィニル、ピラジニルスルフィニル、ピリミジニルスルフィニル、ピリダジニルスルフィニル等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールスルホニル」とは、スルホニルに前記「ヘテロアリール」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルスルホニル、フリルスルホニル、チエニルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、イソチアゾリルスルホニル、イソキサゾリルスルホニル、オキサゾリルスルホニル、チアゾリルスルホニル、ピリジルスルホニル、ピラジニルスルホニル、ピリミジニルスルホニル、ピリダジニルスルホニル、テトラゾリルスルホニル、オキサジアゾリルスルホニル、チアジアゾリルスルホニル、インドリジニルスルホニル、イソインドリルスルホニル、インドリルスルホニル、インダゾリルスルホニル、プリニルスルホニル、キノリジニルスルホニル、イソキノリルスルホニル、キノリルスルホニル、フタラジニルスルホニル、ナフチリジニルスルホニル、キノラニルスルホニル、キナゾリニルスルホニル、シンノリニルスルホニル、プテリジニルスルホニル、カルバゾリルスルホニル、フェナントリジニルスルホニル、アクリジニルス

ルホニル、ジベンゾフラニルスルホニル、ベンゾイミダゾリルスルホニル、ベンゾイソキサゾリルスルホニル、ベンゾオキサゾリルスルホニル、ベンゾオキサジアゾリルスルホニル、ベンゾイソチアゾリルスルホニル、ベンゾチアゾリルスルホニル、ベンゾフリルスルホニル、ベンゾチエニルスルホニル、ジベンゾチエニルスルホニル、ベンゾジオキサソリルスルホニル等が挙げられる。好ましくは、フリルスルホニル、チエニルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、イソチアゾリルスルホニル、イソキサゾリルスルホニル、オキサゾリルスルホニル、チアゾリルスルホニル、ピリジルスルホニル、ピラジニルスルホニル、ピリミジニルスルホニル、ピリダジニルスルホニル等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールスルホニルオキシ」とは、酸素原子に前記「ヘテロアリールスルホニル」が1個置換した基を包含する。例えば、ピロリルスルホニルオキシ、フリルスルホニルオキシ、チエニルスルホニルオキシ、イミダゾリルスルホニルオキシ、ピラゾリルスルホニルオキシ、イソチアゾリルスルホニルオキシ、イソキサゾリルスルホニルオキシ、オキサゾリルスルホニルオキシ、チアゾリルスルホニルオキシ、ピリジルスルホニルオキシ、ピラジニルスルホニルオキシ、ピリミジニルスルホニルオキシ、ピリダジニルスルホニルオキシ、テトラゾリルスルホニルオキシ、オキサジアゾリルスルホニルオキシ、チアジアゾリルスルホニルオキシ、インドリジニルスルホニルオキシ、イソインドリルスルホニルオキシ、インドリルスルホニルオキシ、インダゾリルスルホニルオキシ、プリニルスルホニルオキシ、キノリジニルスルホニルオキシ、イソキノリルスルホニルオキシ、キノリルスルホニルオキシ、フタラジニルスルホニルオキシ、ナフチリジニルスルホニルオキシ、キノラニルスルホニルオキシ、キナゾリニルスルホニルオキシ、シンノリニルスルホニルオキシ、プテリジニルスルホニルオキシ、カルバゾリルスルホニルオキシ、フェナントリジニルスルホニルオキシ、アクリジニルスルホニルオキシ、ジベンゾフラニルスルホニルオキシ、ベンゾイミダゾリルスルホニルオキシ、ベンゾイソキサゾリルスルホニルオキシ、ベンゾオキサゾリルスルホニルオキシ、ベンゾオキサジアゾリルスルホニルオキシ、ベンゾイソチアゾリルスルホニルオキシ、ベンゾチアゾリルスルホニルオキシ、ベンゾフリルスルホニルオキシ、ベンゾチエニルスルホニルオキシ、ジベンゾチエニルスルホニルオキシ、ベンゾジオキサソリルスルホニルオキシ等が挙げら

れる。好ましくは、フリルスルホニルオキシ、チエニルスルホニルオキシ、イミダゾリルスルホニルオキシ、ピラゾリルスルホニルオキシ、イソチアゾリルスルホニルオキシ、イソキサゾリルスルホニルオキシ、オキサゾリルスルホニルオキシ、チアゾリルスルホニルオキシ、ピリジリルスルホニルオキシ、ピラジニルスルホニルオキシ、ピリミジニルスルホニルオキシ、ピリダジニルスルホニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「芳香族炭素環」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭素環を包含する。例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環等が挙げられる。好ましくは、ベンゼン環が挙げられる。

本明細書中、「芳香族複素環」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族複素環を包含する。例えば、ピロール環、フラン環、チオフェン環、ピラゾール環、イミダゾール環、イソチアゾール環、イソキサゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、テトラゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、インドリジン環、イソインドール環、インドール環、インダゾール環、プリン環、キノリン環、イソキノリン環、キノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノラン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、カルバゾール環、フェナントリジン環、アクリジン環、ジベンゾフラン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾイソキサゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾオキサジアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ジベンゾチオフェン環、ベンゾジオキサソラン環等が挙げられる。好ましくは、ピリジン環、フラン環、チオフェン環が挙げられる。

本明細書中、「C1-C6アルキレン」とは、炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロ原子が1~2個介在してもよいアルキレン」とは、上記「アルキル」で置換されていてもよいヘテロ原子が、1~2個介在してもよい炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含し、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2$

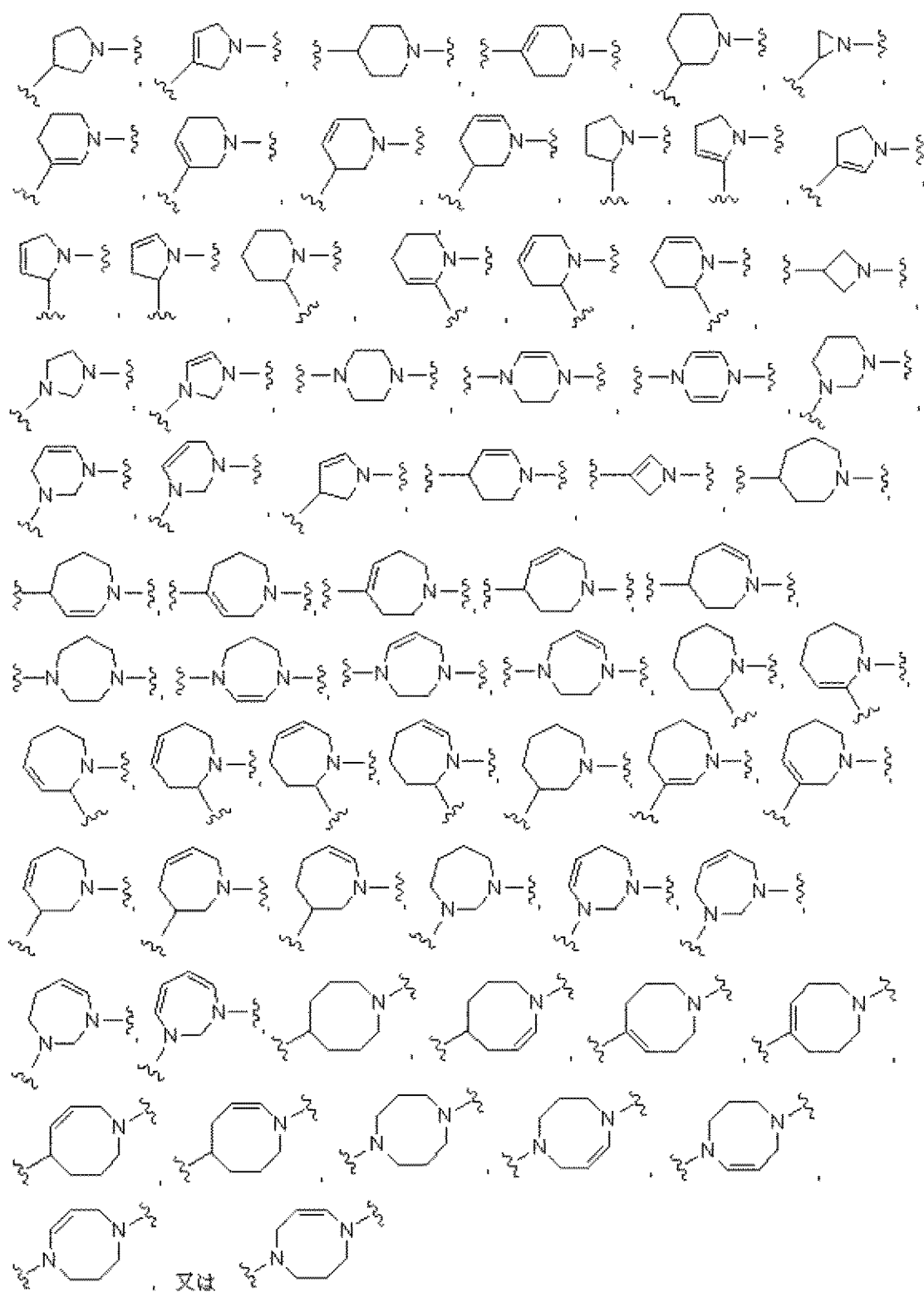
CH_2CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$
 $\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2$
 CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2$
 CH_2CH_2- 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルケニレン」とは、上記「アルキル」で置換されていてもよいヘテロ原子が、1～2個介在してもよい炭素数2～6の直鎖状又は分枝状のアルケニレンを包含し、例えば、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHO}-$ 、 $-\text{OCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHS}-$ 、 $-\text{SCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHNH}-$ 、 $-\text{NHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CHCH}=\text{CH}-$ である。

本明細書中、「ヘテロ原子が1～2個介在してもよいアルキニレン」とは、上記「アルキル」で置換されていてもよいヘテロ原子が、1～2個介在してもよい炭素数2～6の直鎖状又は分枝状のアルキニレンを包含し、例えば、 $-C\equiv CCH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2O-$ 、 $-OCH_2C\equiv CH-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2S-$ 、 $-SCCH_2C\equiv CH-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2NH-$ 、 $-NHCH_2C\equiv CH-$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_2N(CH_3)-$ 、 $-N(CH_3)CH_2C\equiv CH-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-CH_2C\equiv CCH_2-$ 、 $-OCH_2C\equiv CH-$ である。

本明細書中、「3～8員の含窒素非芳香族複素環」とは、例えば式：

[化20]



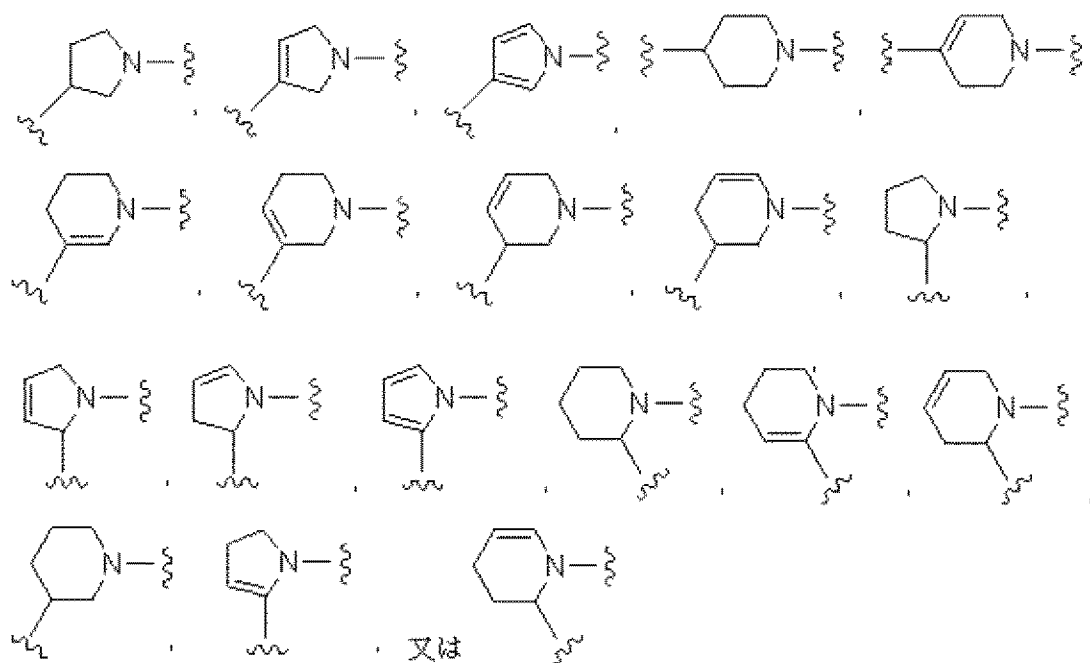
で表わされる環等が挙げられる。

本明細書中、「3～8員の含窒素芳香族複素環」とは、窒素原子を環内に1個以上、さらに酸素原子および／または硫黄原子を含んでいてもよい3～8員の芳香族複素

環を包含する。例えば、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル)、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル)、テトラゾリル(例えば、1H-テトラゾリル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル)、チアジアゾリル(例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル)等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロ原子として窒素原子を1個のみ含有する5～6員の含窒素複素環」とは、例えば式：

[化21]



で表わされる環等が挙げられる。

[0008] 本明細書中、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルキルオキシ」、「置換されていてもよいアルキルチオ」、「置換されていてもよいアルキルスルフィニル」、「置換されていてもよいアルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ」、および「置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル」

における置換基としては、シクロアルキル、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよいアルキレン、ヒドロキシ、オキソ、置換基群Aにより1～3箇所置換されていてもよいアルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、アシル、置換基群Bにより1～3箇所置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてもよいヘテロアリール(例えば、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてもよい置換されていてもよい非芳香族複素環基(例えば、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル)、置換基群Bにより1～3箇所置換されていてもよいアリールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、アルキルスルホニル等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1～3個置換しうる。

本明細書中、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアルケニルオキシ」、「置換されていてもよいアルキニルオキシ」、「置換されていてもよいアルケニルチオ」、「置換されていてもよいアルキニルチオ」、「置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル」、「置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいシクロアルキルオキシ」、「置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ」、「置換されていてもよいシクロアルキルチオ」、「置換されていてもよいシクロアルケニルチオ」、「置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル」、「置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル」、「置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル」、「置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル」、「置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルオキシ」、「置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ」、「置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル」、「置換されていてもよいC1－C6アルキレン」、「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、および「置換されていてもよいアルキニレン」における置換基としては、置換基群Dにより1～3箇所置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよいアルキレン、ヒドロキシ、オキソ、置換基群Aにより1～3箇所置換されていてもよい

いアルキルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、置換されていてよいアミノ、置換されていてよいカルバモイル、アシル、アシルオキシ、置換基群Bにより1～3箇所置換されていてよいアリール(例えば、フェニル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてよいヘテロアリール(例えば、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてよい非芳香族複素環基(例えば、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてよいアリールオキシ(例えば、フェニルオキシ)、アルキルスルホニル等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

本明細書中、「置換されていてよいアリール」、「置換されていてよいフェノキシ」、「置換されていてよいアリールオキシ」、「置換されていてよいフェニルチオ」、「置換されていてよいアリールチオ」、「置換されていてよいアリールスルフィニル」、「置換されていてよいアリールスルホニル」、「置換されていてよいアリールスルホニルオキシ」、「置換されていてよいヘテロアリール」、「置換されていてよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてよいヘテロアリールスルフィニル」、「置換されていてよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてよいヘテロアリールスルホニルオキシ」、および「置換されていてよい非芳香族複素環基」における置換基としては、置換基群Dにより1～3箇所置換されていてよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、置換基群Aにより1～3箇所置換されていてよいアルキルオキシ、置換基群Bにより1～3箇所アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、メルカプト、アルキルチオ、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、アシル、アルキルスルホニル、置換されていてよいアミノ、置換されていてよいカルバモイル、置換基群Bにより1～3箇所置換されていてよいアリール(例えば、フェニル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてよいヘテロアリール(例えば、ピリジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル)、置換基群Cにより1～3箇所置換されていてよい非芳香族複素環基(例えば、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル)等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

置換基群Aは、ハロゲン原子および置換基群Bにより1～3箇所置換されていてもよいフェニル。

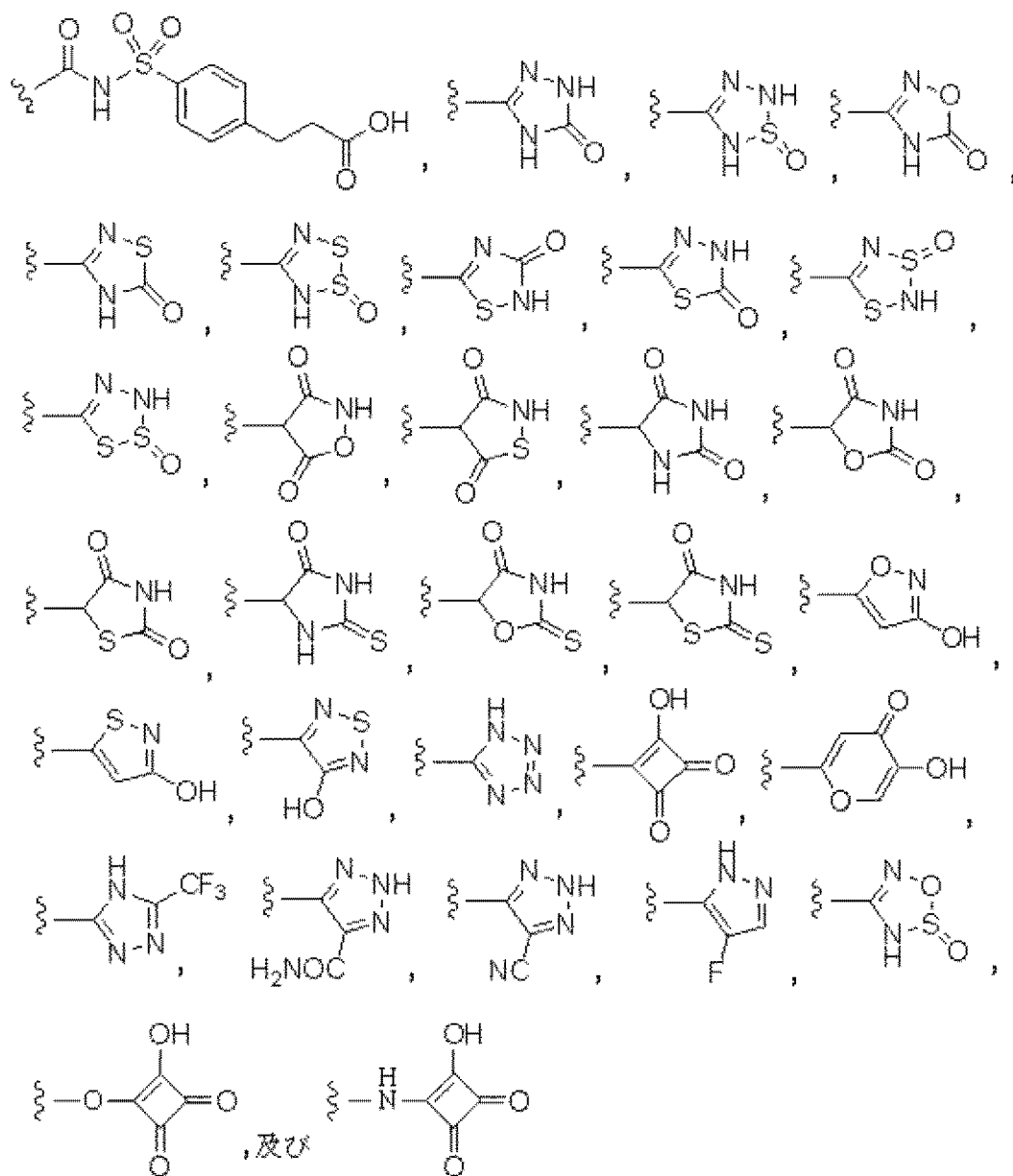
置換基群Bは、ハロゲン原子、アルキル、アルキルオキシ、シアノおよびニトロ。

置換基群Cは、ハロゲン原子およびアルキル。

置換基群Dは、ハロゲン原子およびアルキルオキシ。

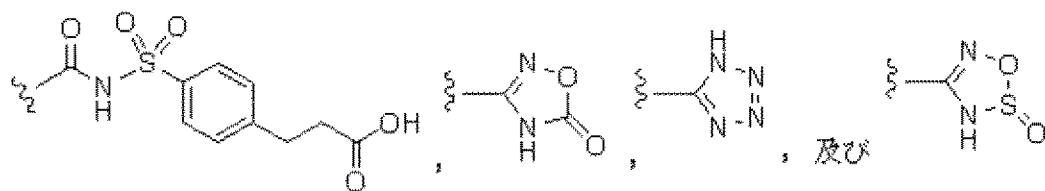
本明細書中、「カルボキシ等価体」とは、生物学的等価体を意味し、カルボキシと同様の極性効果を持つ置換基を包含する。例えば、 $-\text{CONHCN}$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{CONHOMe}$ 、 $-\text{CONHOT}-\text{Bu}$ 、 $-\text{CONHOCH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONMe}_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})(\text{OEt})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})\text{NHMe}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOPh}$ 、式：

[化22]



等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CONH}(\text{O}t\text{-Bu})$ 、 $-\text{CONH}(\text{OCH}_2\text{Ph})$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOMe}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCOPh}$ 、式：

[化23]



等が挙げられる。

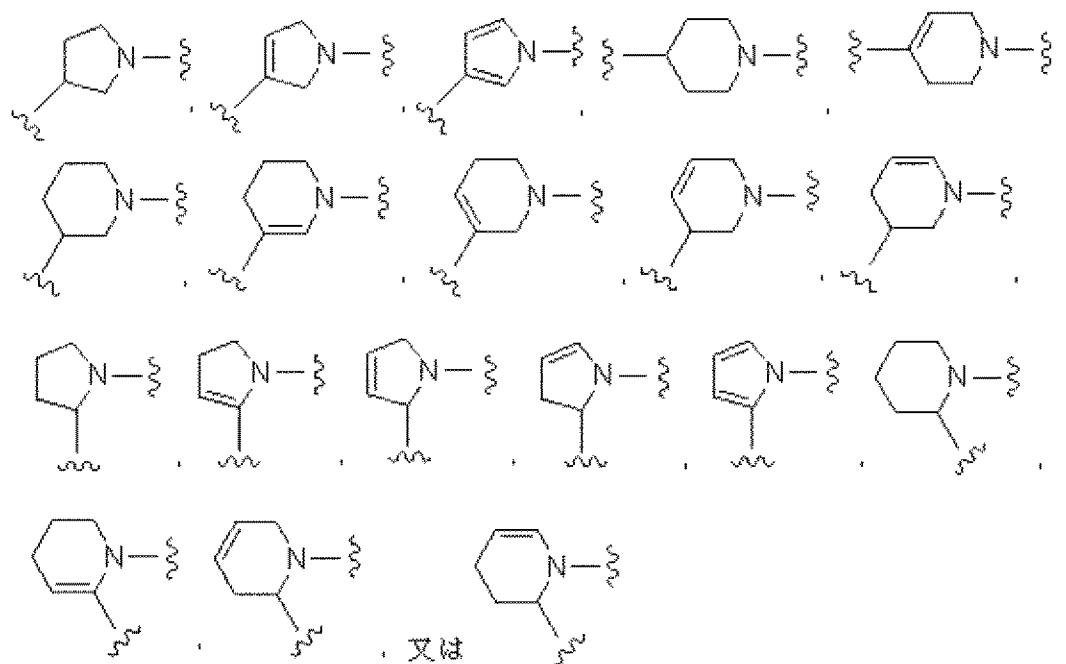
[0009] 一般式(I)で示される化合物の環A、環B、式： $-\text{X}^1=\text{X}^2-\text{X}^3=\text{X}^4-$ 、 $\text{R}^1\sim\text{R}^9$ 、M

、Y、 L^1 、 L^2 、 L^3 、n、およびqの好ましい置換基の群を(Ia)～(IIIk)で示す。それらの可能な組合せの化合物が好ましい。上記一般式(I)における置換基は一般式(I-a)および一般式(I-b)における該当する各置換基にも適用できる。

環Aは、(Ia)ベンゼン環、フラン環、チオフェン環、又はピリジン環が好ましく、さらに、(Ib)ベンゼン環又はピリジン環が好ましい。

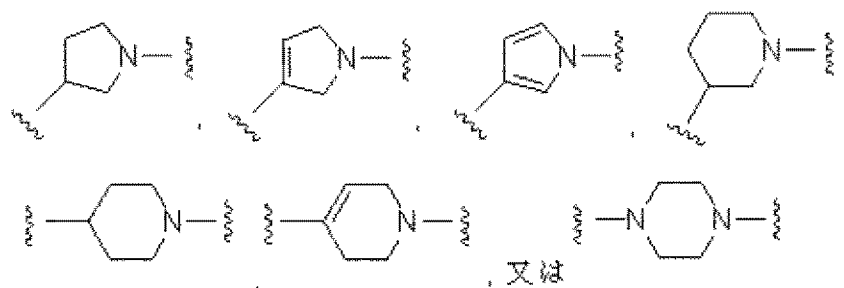
環Bは、(Ic)式：

[化24]



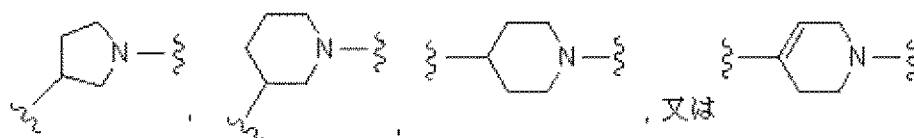
で表わされる環が好ましく、さらに、(Id)式：

[化25]



で表わされる環が好ましく、さらに、(Ie)式：

[化26]



で表わされる環が好ましく、(If) 式:

[化27]



で表わされる環がもっとも好ましい。

式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は、(Ig) 式: $-N=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=C(R^2)-N=C(R^4)-$ 、又は $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ が好ましく、さらに、(Ih) 式: $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ が好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立して、(Ii) 水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールが好ましく、さらに、(Ij) 水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリール、が好ましく、(Ik) 水素原子がもっとも好ましい。

R^3 は、(II) 水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましく、さらに、(Im) 水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましく、(In) ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基がもっとも好ましい。

R^6 は、(Io)置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシ、又は置換されていてもよいアリールチオが好ましく、さらに、(Ip)置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ又は置換されていてもよいC1-C6アルキルチオが好ましく、(Iq)C2-C4アルキルオキシがもっとも好ましい。

R^7 は、(Ir)ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールが好ましく、さらに、(Is)ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールが好ましく、(It)ハロゲン原子又は置換されていてもよいアルキルがもっとも好ましい。

R^8 は、(Iu)置換されていてもよいアルキル又はオキシが好ましく、さらに、(Iv)置換されていてもよいアルキルが好ましい。

R^9 は、(Iw)カルボキシ又はカルボキシ等価体が好ましく、さらに、(Ix)カルボキシが好ましい。

Mは、(Iy)スルホニルが好ましく、さらに、(Iz)スルホニルが好ましい。

Yは、(IIa)単結合又はヘテロ原子が1~2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレンが好ましく、さらに、(IIb)単結合が好ましい。

L^1 は、(IIc)単結合が好ましい。

L^2 は、(IId)単結合が好ましい。

L^3 は、(IIe)ヘテロ原子が1~2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレンが好ましく、さらに、(IIf)置換されていてもよいアルキレンが好ましく、(IIg)メチレンがもっとも好ましく。

nは、(IIh)0又は1が好ましく、さらに、(IIi)0が好ましい。

qは、(IIj)0、1、又は2が好ましく、さらに、(IIk)0又は1が好ましい。

また、一般式(II)で示される化合物の環C、式： $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ 、 $R^1\sim R^5$ 、 $R^{12}\sim R^{14}$ 、Y、Z、 L^4 、n、およびqの好ましい置換基の群を上記(Id)~上記(Iv)、上記(Iy)~上記(IIb)、上記(IIh)~上記(IIk)、および(III)~(IIIm)で示す。それらの可

能な組合せの化合物が好ましい。上記一般式(II)における置換基は一般式(II-a)および一般式(II-b)における該当する各置換基にも適用できる。

環Cは、上記(Id)が好ましく、さらに、上記(Ie)が好ましく、上記(If)がもっとも好ましい。

式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は、上記(Ig)が好ましく、さらに、上記(Ih)が好ましい。

R^1 、 R^2 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立して、上記(Ii)が好ましく、さらに、上記(Ij)が好ましく、上記(Ik)がもっとも好ましい。

R^3 は、上記(II)が好ましく、さらに、上記(Im)が好ましく、記(In)がもっとも好ましい。

R^{12} は、上記(Io)が好ましく、さらに、上記(Ip)が好ましく、上記(Iq)がもっとも好ましい。

R^{13} は、上記(Ir)が好ましく、さらに、上記(Is)が好ましく、上記(It)がもっとも好ましい。

R^{14} は、上記(Iu)が好ましく、さらに、上記(Iv)が好ましい。

Mは、上記(Iy)が好ましく、さらに、上記(Iz)が好ましい。

Yは、上記(IIa)が好ましく、さらに、上記(IIb)が好ましい。

Zは、(III)CH、 $C(R^{14})$ 、又はNが好ましく、さらに、(IIm)CHが好ましい。

nは、上記(IIh)が好ましく、さらに、上記(IIi)が好ましい。

qは、上記(IIj)が好ましく、さらに、上記(IIk)が好ましい。

また、一般式(III)で示される化合物の環D、 $R^{15} \sim R^{21}$ 、M、Z、n、およびqの好ましい置換基の群を上記(Ie)～上記(If)、上記(Ii)～上記(It)、上記(Iy)～上記(Iz)、および上記(IIh)～上記(IIm)で示す。それらの可能な組合せの化合物が好ましい。上記一般式(III)における置換基は一般式(III-b)における該当する各置換基にも適用できる。

環Dは、上記(Ie)が好ましく、さらに、(If)が好ましい。

R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{18} はそれぞれ独立して、上記(Ii)が好ましく、さらに、上記(Ij)が好ましく、上記(Ik)がもっとも好ましい。

R^{17} は、上記(II)が好ましく、さらに、上記(Im)が好ましく、上記(In)がもっとも好ま

しい。

R^{19} は、上記(Io)が好ましく、さらに、上記(Ip)が好ましく、上記(Iq)がもっとも好ましい。

R^{20} は、上記(Ir)が好ましく、さらに、上記(Is)が好ましく、上記(It)がもっとも好ましい。

Mは、上記(Iy)CH、 $C(R^{14})$ 、又はNが好ましく、さらに、上記(Iz)CHが好ましい。

Zは、上記(III)CH、 $C(R^{14})$ 、又はNが好ましく、さらに、上記(IIIm)CHが好ましい。

nは、上記(IIh)が好ましく、さらに、上記(IIi)が好ましい。

qは、上記(IIj)が好ましく、さらに、上記(IIk)が好ましい。

発明の効果

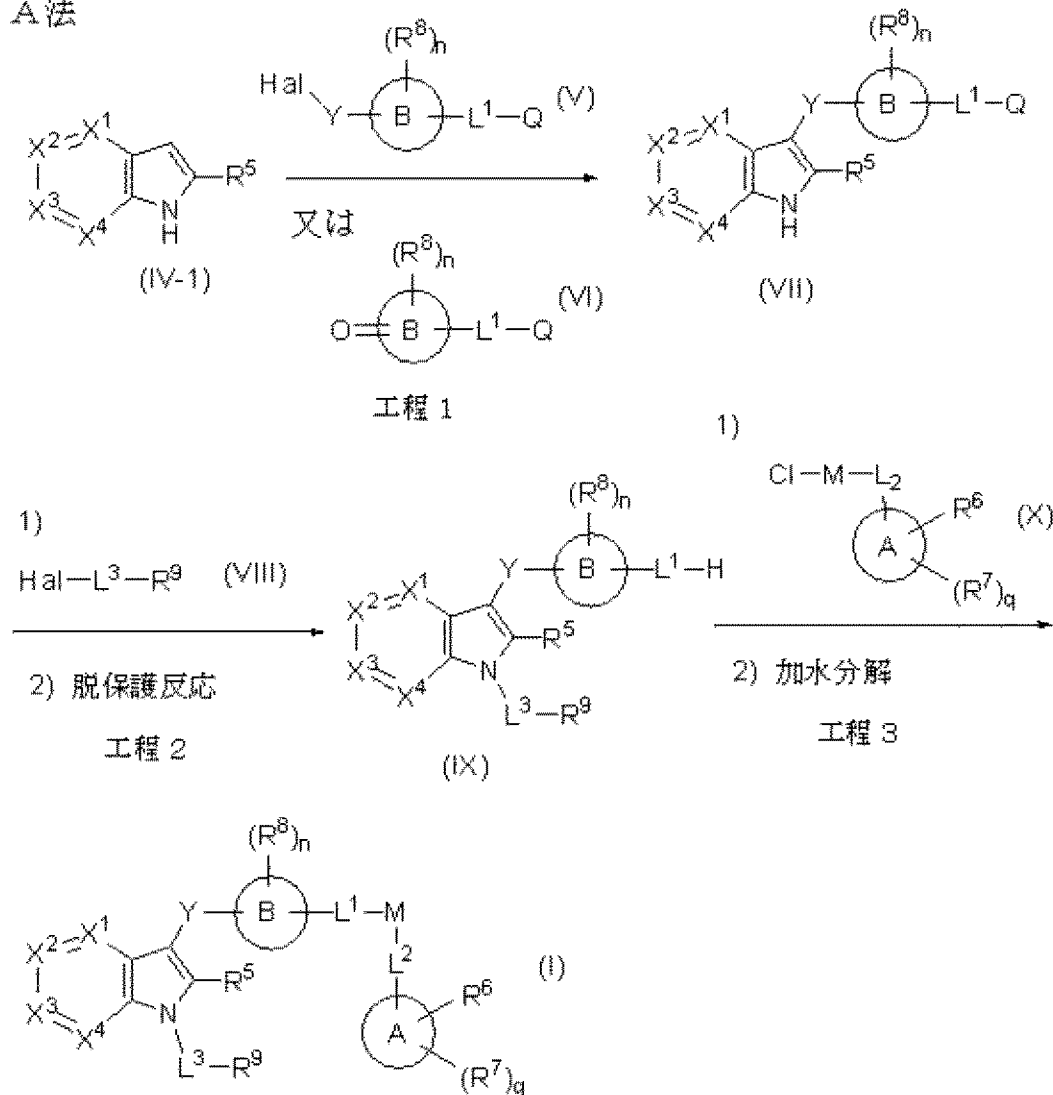
[0010] 本発明化合物は、優れたDP受容体アンタゴニスト活性を有し、安全性も高いことから、医薬品、とりわけアレルギー疾患治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 本発明に係る化合物は、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1992, 2, 1053、Journal of Medicinal Chemistry (1963), 6(5), 480-3、J. Org. Chem., 1991, 56, 4481、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodor a W Green (John Wiley & Sons)記載の方法に準じて、以下のA法、B法、C法またはD法によって製造することができる。なお、一般式(I)～一般式(XXII)、一般式(IV-1)、一般式(I-a)、一般式(II-a)、一般式(I-b)、一般式(II-b)、および一般式(III-b)の構造式は、ラセミ体または光学活性体を包含している。

[化28]

A法



(式中、環A、環B、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、Y、M、 L^1 、 L^2 、 L^3 、n及びqは前記1)と同意義; Halはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ、又はアリールスルホニルオキシ; Qは保護基)

工程1は式(IV)で表される化合物と式(V)または式(VI)で表される化合物とを縮合させ、式(VII)で表される化合物を製造する工程である。

溶媒中、塩基存在下、反応温度25℃～溶媒還流温度で、反応時間は5分～48時間、式(V)または式(VI)で表される化合物は式(IV)で表される化合物に対して0.5～5当量用いて反応することができる。

塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが好ましい。塩基は式(IV)で表される化合物に対して0.5～5当量用いること

ができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが好ましく、これらを単独あるいは混合溶媒として用いることができる。

必要であれば、触媒存在下(例えば、10%パラジウム炭素)水素添加を行い、還元することができる。

工程2は式(VII)で表される化合物と式(VIII)で表される化合物とを縮合後、脱保護することにより式(IX)で表される化合物を製造する工程である。

縮合反応は、溶媒中、塩基存在下、反応温度0℃～100℃で、反応時間は5分～48時間、式(VIII)で表される化合物は式(VII)で表される化合物に対して0.5～5当量用いて反応することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。塩基は式(VII)で表される化合物に対して0.5～5当量用いることができる。

また、0.1当量から1当量の相関移動触媒、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリブチルアンモニウム等を用いてもよい。

溶媒としては、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

脱保護反応は、通常の脱保護条件下、保護基であるQを除去する。

工程3は式(IX)で表される化合物と式(X)で表される化合物とを縮合後、加水分解して式(I)で表される化合物を製造する工程である。

縮合反応は、溶媒中、反応温度0℃～80℃で、反応時間は5分～48時間、式(X)で表される化合物は式(IX)で表される化合物に対して0.5～5当量用いて反応することができる。

1当量から5当量の塩基の存在下に反応を行ってもよい。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム

、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどが好ましい。

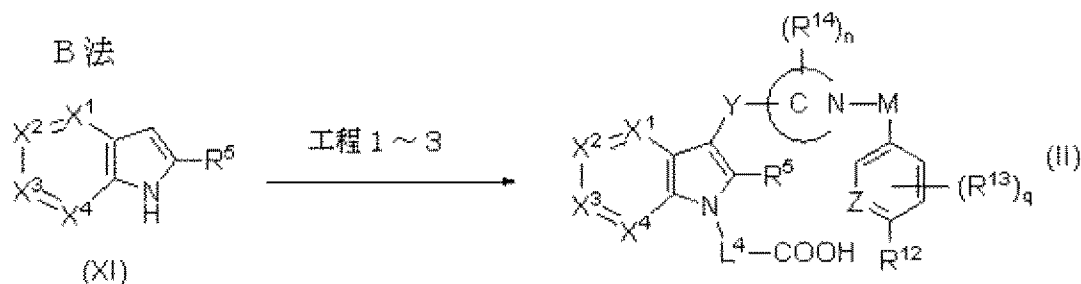
溶媒としては、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

加水分解反応は、塩基を式(IX)で表される化合物に対して0.5～5当量用い、溶媒中で、反応温度0℃～100℃で、反応時間は5分～48時間で行うことができる。

塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましい。

溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

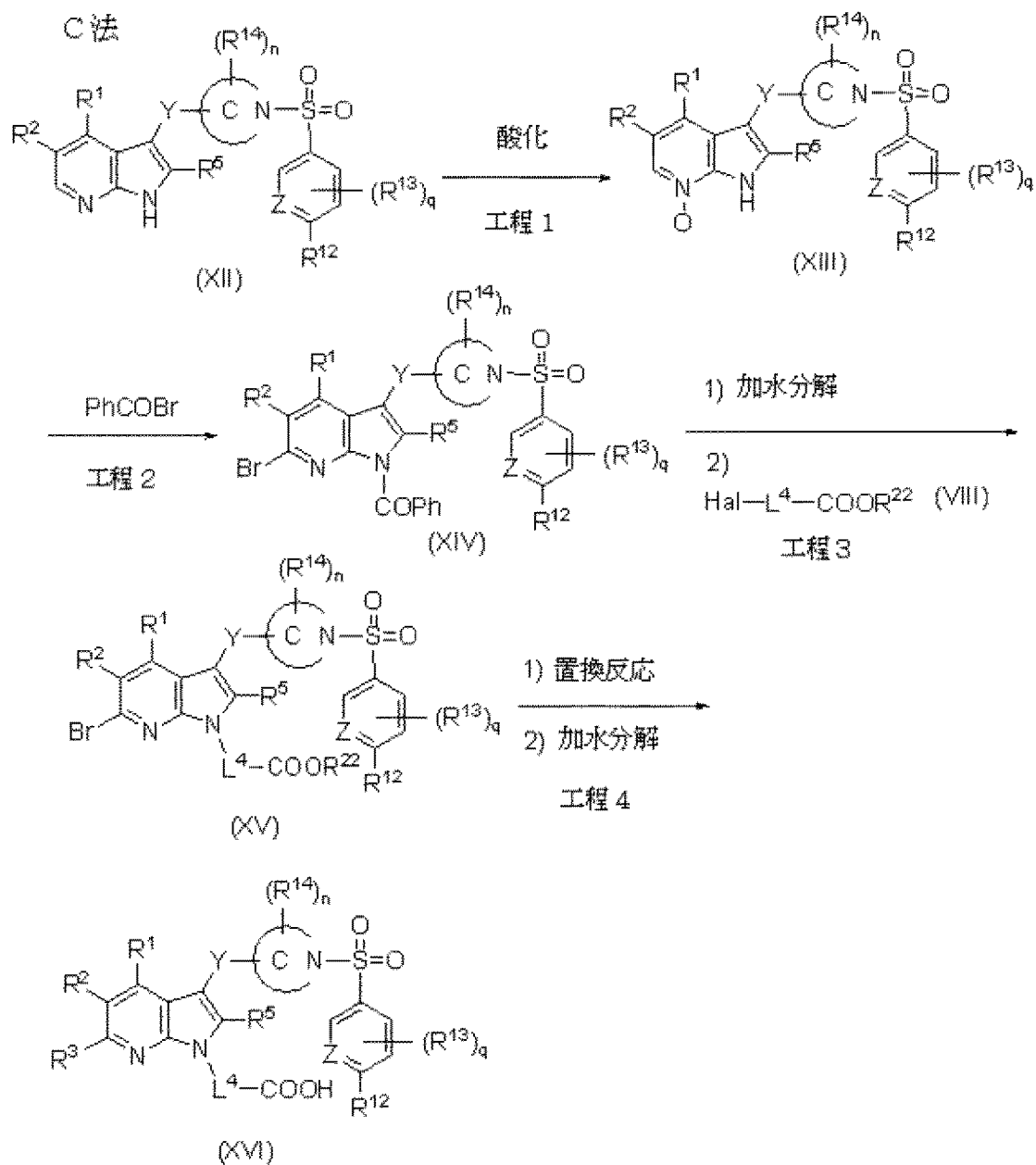
[化29]



(式中、環C、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、n、及びqは前記2)と同意義)

A法の工程1～3に準じて、式(XI)で表わされる化合物から式(II)で表わされる化合物を製造することができる。

[化30]



(式中、環C、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、Y、n、及びZは前記2)と同意義; R^{22} はC1-C6アルキル;Halはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ、又はアリールスルホニルオキシ)

式(XI)で表わされる化合物をA法の工程1と同様の方法で得た式(XII)で表わされる化合物を用いることができる。

工程1は式(XII)で表わされる化合物を酸化して、(XIII)で表わされる化合物を製造する工程である。

溶媒中、酸化試薬存在化、反応温度 -20°C ～溶媒還流温度で、反応時間は5分

～48時間、酸化試薬は式(XII)で表される化合物に対して0.5～5当量用いて反応することができる。

酸化試薬としては、*m*-クロロ過安息香酸などが好ましい。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、トルエンなどが好ましく、これらを単独あるいは混合溶媒として用いることができる。

工程2は式(XIII)で表わされる化合物を臭化ベンゾイルと反応させて、(XIV)で表わされる化合物を製造する工程である。

溶媒中、反応温度0℃～溶媒還流温度で、反応時間は5分～48時間、臭化ベンゾイルは式(XIII)で表される化合物に対して0.5～5当量用いて反応することができる。

溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミドなどが好ましく、これらを単独あるいは混合溶媒として用いることができる。

工程3は式(XIV)で表わされる化合物を加水分解後、(VIII)で表わされる化合物と縮合させて、(XV)で表わされる化合物を製造する工程である。

加水分解反応は、塩基を式(XIV)で表される化合物に対して0.5～5当量用い、溶媒中で、反応温度0℃～100℃で、反応時間は5分～48時間で行うことができる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましい。

溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

縮合反応は、溶媒中、塩基存在下、反応温度0℃～100℃で、反応時間は5分～48時間、式(VIII)で表される化合物は式(VII)で表される化合物に対して0.5～5当量用いて反応することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、*t*-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。塩基は式(VII)で表される化合物に対して0.5～5当量用いることができる。

また、0.1当量から1当量の相関移動触媒、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリ

エチルアンモニウム、塩化ベンジルトリブチルアンモニウム等を用いてもよい。

溶媒としては、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

工程4は式(XV)で表わされる化合物のBrを R^3 に置換させた後、加水分解させて(XVI)で表わされる化合物を製造する工程である。

置換反応において、 R^3 がアリールまたはヘテロアリールの場合は、通常のリントウカップリング反応を用いて置換することができる。

置換反応において、 R^3 がアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノなど電子供与基の場合は、求核剤としてアルコール類(メタノール、エタノールなど)の金属塩、置換されていてもよいアミノまたはその金属塩などを用いて、溶媒中で、反応温度 0°C ～ 200°C で、反応時間は5分～48時間で置換することができる。溶媒としては、アルコール類(メタノール、エタノールなど)、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、トルエンなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。必要であれば、封管、マイクロウェーブなどを用いて反応することができる。

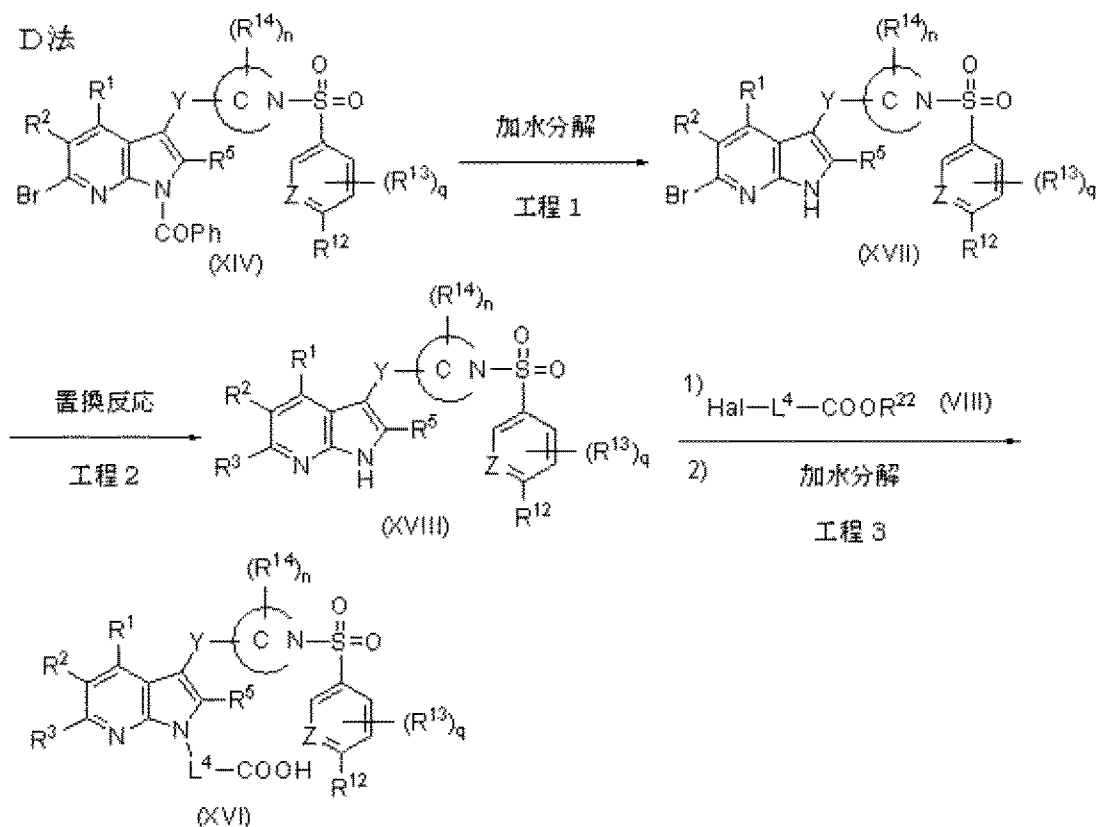
また置換反応において、 R^3 がアルキル、アルコキシカルボニルなど求核剤として用いることができない場合は、 $n\text{-BuLi}$ などを用いてリチオ体とした後、アルキルハライド、シュウ酸ジアルキルなどと反応することにより置換することができる。

加水分解反応は、塩基を式(XIV)で表される化合物に対して0.5～5当量用い、溶媒中で、反応温度 0°C ～ 100°C で、反応時間は5分～48時間で行うことができる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましい。

溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

[化31]



(式中、環C、R¹、R²、R³、R⁵、R¹²、R¹³、R¹⁴、Y、Z、L⁴、n、及びqは前記2)と同意義；R²²はC1-C6アルキル；Halはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ、又はアリールスルホニルオキシ)

工程1は式(XIV)で表される化合物を加水分解して、式(XVII)で表される化合物を製造する工程である。

加水分解反応は、塩基を式(XIV)で表される化合物に対して0.5～5当量用い、溶媒中で、反応温度0℃～100℃で、反応時間は5分～48時間で行うことができる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましい。

溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

工程2は式(XVII)で表される化合物のBrをR³に置換させ、式(XVIII)で表される化合物を製造する工程である。

置換反応において、R³がアリールまたはヘテロアリールの場合は、通常の鈴木カップリング反応を用いて置換することができる。

置換反応において、R³がアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノなど電子供

与基の場合は、求核剤としてアルコール類(メタノール、エタノールなど)の金属塩、置換されていてもよいアミノまたはその金属塩などを用いて、溶媒中で、反応温度0℃～200℃で、反応時間は5分～48時間で置換することができる。溶媒としては、アルコール類(メタノール、エタノールなど)、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、トルエンなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。必要であれば、封管、マイクロウェーブなどを用いて反応することができる。

また置換反応において、R³がアルキル、アルコキシカルボニルなど求核剤として用いることができない場合は、n-BuLiなどを用いてでリチオ体とした後、アルキルハライド、シュウ酸ジアルキルなどと反応することにより置換することができる。

工程3は式(XVIII)で表される化合物と式(VIII)で表される化合物を縮合後、加水分解して(XVI)で表わされる化合物を製造する工程である。

縮合反応は、溶媒中、塩基存在下、反応温度0℃～100℃で、反応時間は5分～48時間、式(VIII)で表される化合物は式(XVIII)で表される化合物に対して0.5～5当量用いて反応することができる。

塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好ましい。塩基は式(XVIII)で表される化合物に対して0.5～5当量用いることができる。

また、0.1当量から1当量の相関移動触媒、例えば、塩化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、塩化ベンジルトリブチルアンモニウム等を用いてもよい。

溶媒としては、ピリジン、アセトニトリル、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

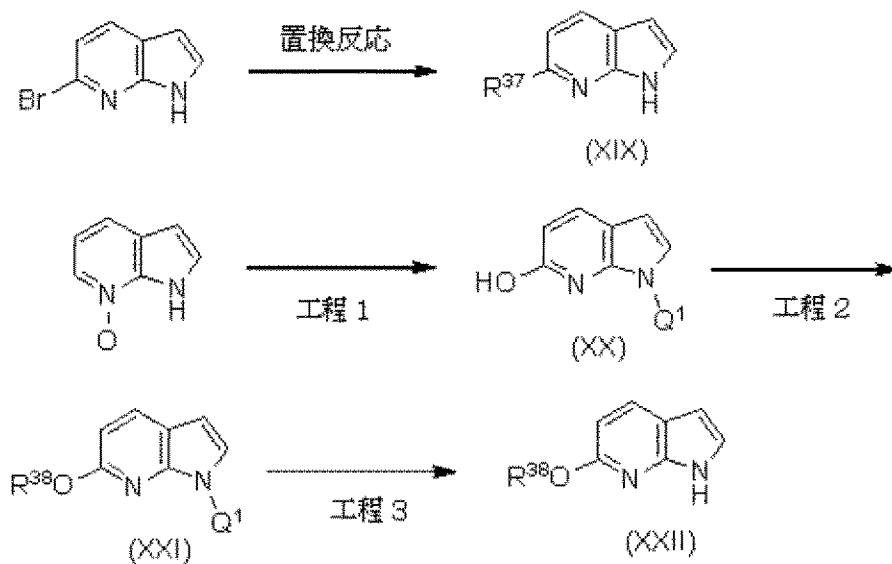
加水分解反応は、塩基を式(XVIII)で表される化合物に対して0.5～5当量用い、溶媒中で、反応温度0℃～100℃で、反応時間は5分～48時間で行うことができる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が好ましい。

溶媒としては、メタノール、テトラヒドロフランなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。

6-置換-7-アザインドールは、公知化合物または以下の方法で製造した化合物を用いることができる。

[化32]



(式中、 R^{37} は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基; R^{38} は置換されていてもよいアルキル; Q^1 はアシル)

6-ブロモ-7-アザインドールのブロモを R^{37} に置換させ、式(XIX)で表わされる化合物を製造することができる。

R^{37} がアリールまたはヘテロアリールの場合は、通常、鈴木カップリング反応を用いて置換することができる。

R^{37} がアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノなど電子供与基の場合は、求核剤としてアルコール類(メタノール、エタノールなど)の金属塩、置換されていてもよいアミノまたはその金属塩などを用いて、溶媒中で、反応温度 0°C ~ 200°C で、反応時間は5分~48時間で置換することができる。溶媒としては、アルコール類(メタノール

、エタノールなど)、N, N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、トルエンなどが好ましく、これらを単独あるいは水との混合溶媒として用いることができる。必要であれば、触媒(パラジウム触媒、銅触媒など)および/mまたは塩基を加え、封管、マイクロウェーブなどを用いて反応することができる。

またはR³⁷がアルキル、アルコキシカルボニルなど求核剤として用いることができない場合は、n-BuLiなどを用いてでリチオ体とした後、アルキルハライド、シュウ酸ジアルキルなどと反応することにより置換することができる。

工程1は7-アザインドール-7-オキシドの転位反応により、式(XX)で表される化合物を製造する工程である。

転位反応は、溶媒中で、反応温度0℃～250℃で、反応時間は1～48時間で行うことができる。

溶媒としては、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水安息香酸などが好ましい。

必要であれば、トリフルオロ酢酸を用いて、アシル化されたヒドロキシを脱アシル化することができる。

工程2は式(XX)で表される化合物をアルキル化反応により、式(XXI)で表される化合物を製造する工程である。

アルキル化反応は、溶媒中、塩基存在化、反応温度0℃～250℃で、反応時間は1～48時間で行うことができる。

溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランなどが好ましい。

塩基としては、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどが好ましく、式(XX)で表される化合物に対して、1～3当量用いることができる。

アルキル化剤としては、臭化メチル、ヨウ化メチル、メチルトシレート、メチルメシレート、メチルトリフレート、ジメチル硫酸、ヨウ化エチル、1-ヨードプロパン、2-ヨードプロパン、1-ヨードブタン、2-ヨードブタン、2-メチル-1-ヨードプロパン、臭化ベンジル、2-メチルオキシ-1-ブromoエタンなどが好ましく、式(XX)で表される化合物に対して、0.8～2当量用いることができる。

工程3は式(XXI)で表される化合物を脱アシル化反応により、式(XXII)で表される

化合物を製造する工程である。

脱アシル化反応は、溶媒中、塩基存在化、反応温度0℃～250℃で、反応時間は5分～48時間で行うことができる。

溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランなどの有機溶媒を単独あるいは混合し、さらに水を混合した混合溶媒が好ましい。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましく、式(XX)で表される化合物に対して、1～3当量用いることができる。

[0012] 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。有機溶媒との溶媒和物を形成する時は、任意の数の有機溶媒分子と配位していてもよい。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。水和物が好ましい。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその溶媒和物も包含される。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸等)との塩が挙げられる。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。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、優れたDP受容体拮抗作用を示す。したがって、本発明医薬組成物は、アレルギー性疾患(例えば喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、食物アレルギーなど)、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、肺気腫、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、痒みを伴う疾患(例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹等)、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患(白内障、網膜剥離等)、脳障害(例えば脳血管障害、退行性脳障害、脱髄疾患など)、睡眠覚醒障害、チャージ・ストラウス症候群、丘疹性皮膚炎(糸状虫症など)、脈管炎、多発性動脈炎、皮膚好酸性肉芽腫、自己免疫疾患(例えば多発性硬化症、移植片拒絶など)、好酸球性肺症、組織球増殖症(Histiocytosis)

、肺炎、肺糸子菌(アスペルギルス)症、胸膜炎、サルコイドーシス、肺線維症、好酸球増多症、皮膚潮紅(例えばニコチン酸による顔面紅潮など)、フィラリア症、住血吸虫症、旋毛虫症、コクシジオイデス症、結核、気管支癌、リンパ腫、ホジキン病等の疾患の予防および／または治療剤として使用しうる。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

上記PGD2の関わる疾患の治療において、他の治療薬との併用または合剤として使用しうる。アレルギー疾患を含む炎症疾患においては、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト(例えば、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカスト、プラナルカスト水和物、ロイコトリエンB₄受容体拮抗薬)、ロイコトリエン合成阻害薬(例えばジリュートン)、PDE IV抑制剤(例えば、テオフィリン、シロミラスト、ロフルミラスト)、コルチコステロイド(例えば、プレドニゾロン、フルチカゾン、ブデソニド、シクレソニド)、 β 2アゴニスト(例えば、サルブタモール、サルメテロール、フォルメテロール)、抗IgE抗体製剤(例えば、オマリズマブ)、ヒスタミンH₁受容体アンタゴニスト(例えば、クロルフェニラミン、ロラタジン、セチリジン)、免疫抑制薬(例えば、プロトピック、シクロスポリン等)、トロンボキサンA₂受容体拮抗薬(例えば、ラマトロバン)、ケモカイン受容体(特に、CCR-1、CCR-2、CCR-3)拮抗薬、他のプロスタノイド受容体拮抗薬(例えば、CRTH2拮抗薬)、接着分子拮抗薬(例えば、VLA-4拮抗薬)、サイトカイン拮抗薬(例えば、抗IL-4抗体、抗IL-3抗体)、非ステロイド性抗炎症薬(例えば、プロピオン酸誘導体;イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン等、酢酸誘導体;インドメタシン、ジクロフェナク等、サリチル酸;アセチルサリチル酸等、シクロオキシゲナーゼ2阻害薬;セレコキシブ、エトリコキシブ等)との併用または合剤として使用されうる。さらに、鎮咳薬(例えば、コデイン、ヒドロコデイン等)、コレステロール低下薬(例えば、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、ロスバスタチン等)、抗コリン薬(例えば、チオトロピ

ウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、オキシトロピウム等)との併用または合剤としても使用されうる。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20mg/kg/日である。

実施例

[0013] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

Me:メチル

Et:エチル

n-Pr:n-プロピル

i-Pr:イソプロピル

n-Bu:n-ブチル

i-Bu:i-ブチル

s-Bu:s-ブチル

Ph:フェニル

Ac:アセチル

Boc:t-ブトキシカルボニル

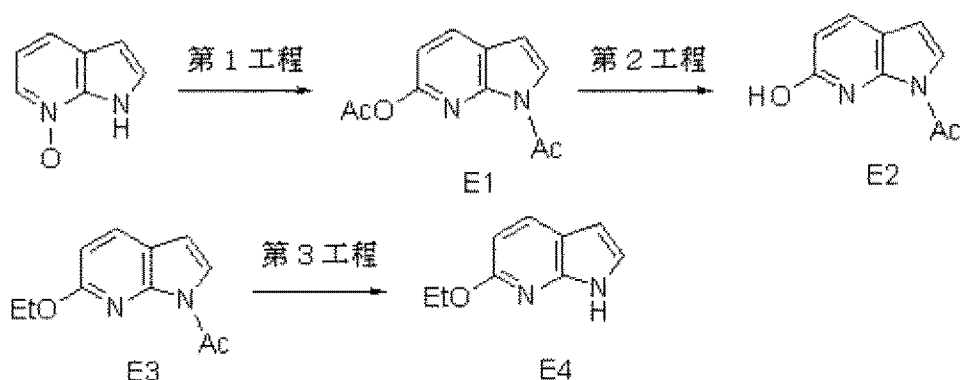
SEM:2-(トリメチルシリル)エトキシメチル

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

THF:テトラヒドロフラン

実施例1 化合物E4の合成

[化33]



第1工程

7-アザインドール-7-オキシド (1.00 g, 7.45 mmol) の無水酢酸 (20 mL) 溶液を4時間加熱還流し、無水酢酸を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、化合物E1 (609mg; 収率37%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.38 (3H, s), 3.00 (3H, s), 6.62 (1H, d, $J = 4.1$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 4.1$ Hz).

第2工程

化合物E1 (437 mg, 2.00 mmol) の塩化メチレン (5 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌した。更に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH9とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水乾燥した後に減圧濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製し、化合物E2 (156mg; 収率44%)、及び未反応の化合物E1 (164mg, 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.69 (3H, s), 6.47 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.12 (1H, br s), 7.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

第3工程

化合物E2 (281 mg, 1.6 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、ヨウ化エチル (300 mg, 1.6 mmol) および炭酸セシウム (780 mg, 1.92 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に1Mのクエン酸水溶液 (4 mL, 4 mmol) を加え、pH4とした。反応液に水 (30 mL) を加え、析出した結晶をろ過し、水洗し、乾燥して化合

物E3(277 mg;収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1. 44(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3. 00(3H, s), 4. 39(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6. 51(1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 6. 67(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 75(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7. 77(1H, d, $J=3.9\text{Hz}$).

第4工程

化合物E3(190 mg, 1 mmol)のMeOH(2 mL)とTHF(2 mL)溶液に、1MのLiOH水溶液(1.5 mL, 1.5 mmol)を加え、室温で15分攪拌した。反応液に1Mのクエン酸水溶液(2 mL)を加え、pH4とした。反応液を減圧濃縮し、残渣に水(20 mL)を加えた。析出した結晶をろ過し、水洗し、乾燥して化合物E4(146 mg; 収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1. 44(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4. 38(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6. 41–6. 43(1H, m), 6. 58(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7. 06–7. 08(1H, m), 7. 82(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8. 95(1H, br).

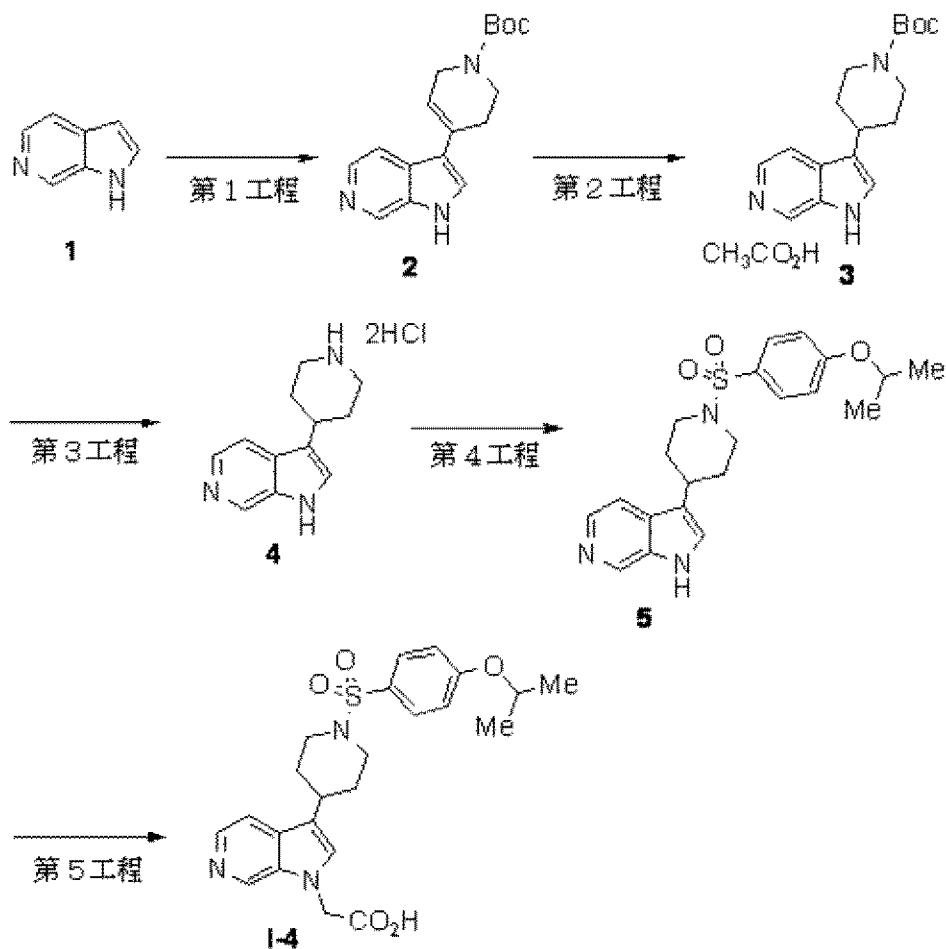
上記と同様の方法を用いて、化合物E5～E12を合成することができる。

[表1]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
E 5		E 6	
E 7		E 8	
E 9		E 10	
E 11		E 12	

実施例2 化合物I-4の合成

[化34]



第1工程

化合物(1) (2.0 g, 16.9 mmol)のメタノール(20 mL)溶液に、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(6.73 g, 33.8 mmol)、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(20 mL, 0.1 mol)を加え、7時間加熱還流した。反応液を氷水100 mLに注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから結晶化し、化合物2(2.47 g; 収率49%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm: 1.51 (s, 9H), 2.58 (m, 2H), 3.69 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 4.15 (d, 2H, J = 2.7 Hz), 6.16 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.86 (s, 1H).

第2工程

化合物(2) (1.05 g, 3.5 mmol)を20 mLのメタノール、1 mLの酢酸に溶解し、10%パラジウム炭素300 mgを加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応液

をセライトろ過後、濃縮し、得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物(3) (1.18 g; 収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.49 (s, 9H), 1.61–2.02 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.85–3.04 (m, 3H), 4.26 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 9.20 (s, 1H).

第3工程

化合物(3) (1.16 g, 3.22 mmol) に5規定塩酸 (3.2 mL) を加え、1時間攪拌した。氷冷下、反応液に2規定水酸化ナトリウム (10 mL) を加え、油状物を得た。油状物に酢酸エチルを加え、得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物(4) (0.7 g; 収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.53–1.88 (m, 4H), 2.61–3.11 (m, 5H), 7.32 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.68 (s, 1H), 11.54 (brs, 1H).

第4工程

化合物(4) (564 mg, 2.0 mmol) のピリジン (3 mL) 溶液に、塩化4-イソプロポキシベンゼンスルホン (326 mg, 1.39 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、有機層を希塩酸、水で順次洗浄、乾燥、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 (ヘキサン–酢酸エチル、2:1) で精製、濃縮後、得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物(5) (256 mg; 収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (d, 6H, $J = 6.3$ Hz), 1.81–1.96 (m, 2H), 2.08 (brd, 2H), 2.48 (brt, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.92 (brd, 2H), 4.65 (m, 1H), 6.97 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.77 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.17 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.87 (s, 1H).

第5工程

化合物(5) (251 mg, 0.62 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、炭酸セシウム (0.41 g, 1.26 mmol)、ブロモ酢酸メチル (119 μL , 1.26 mmol) を加え1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出、抽出液を水で洗浄、乾燥、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 (ヘキサン

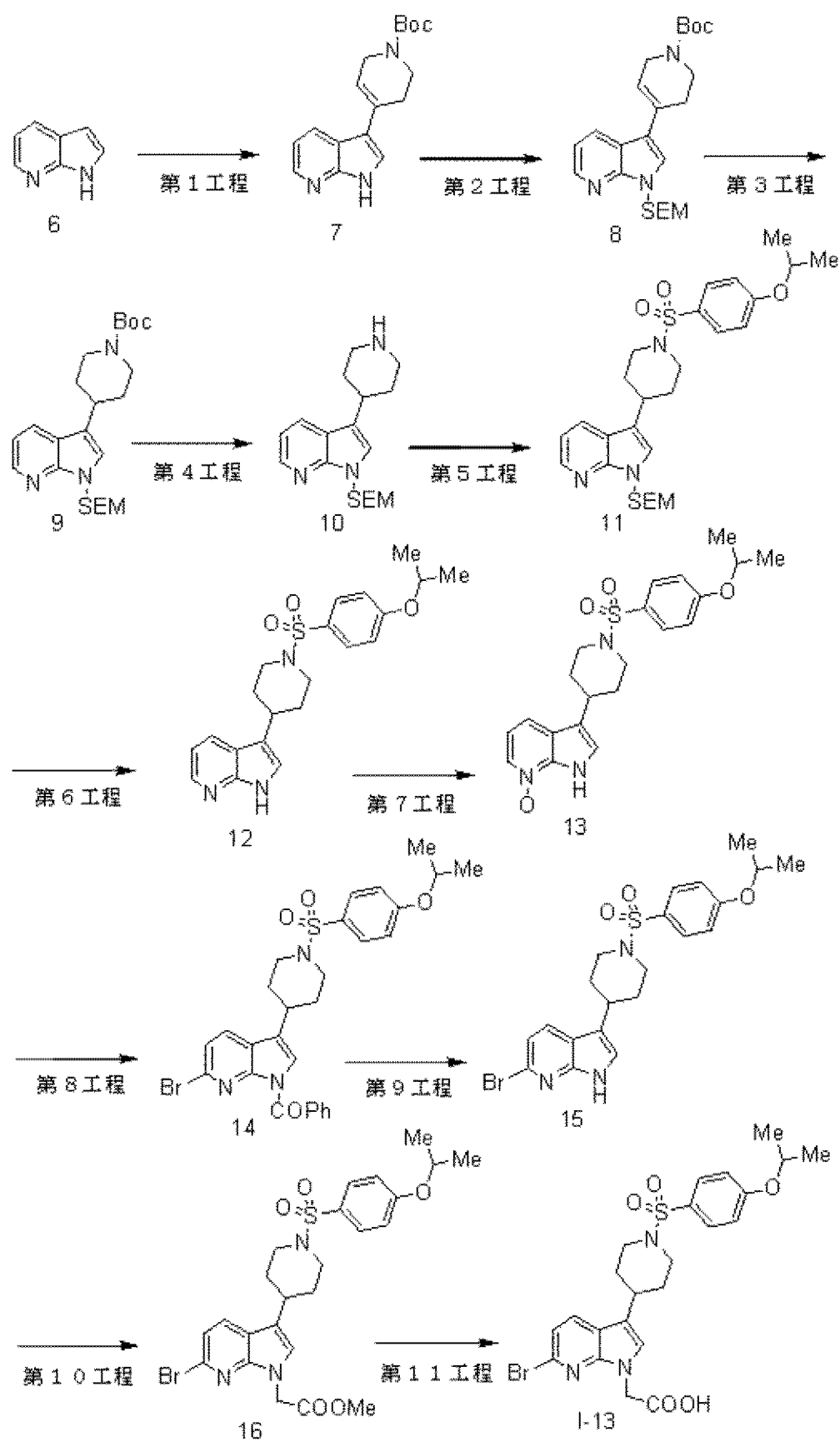
酢酸エチル、2:1)で精製した。生成物をメタノール(1.0 mL)–テトラヒドロフラン(0.5 mL)に溶解した。1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.49 mL、0.49 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣をヘキサン–酢酸エチルから結晶化し、化合物I-4(57 mg;収率21%)を得た。

融点:262–266°C

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.32 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz), 1.58–1.74 (m, 2H), 2.00 (brd, 2H), 2.37 (brt, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.76 (brd, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.35 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.72 (s, 1H).

実施例3 化合物I-13の合成

[化35]



第1工程

化合物(6) (5.0 g, 42.3 mmol)のメタノール(50 mL)溶液に、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン16.9 g (84.6 mmol)と28%ナトリウムメキシドのメタノール溶液(50 mL, 0.25 mol)を加え、2.5時間加熱還流した。反応液を氷水100 mLに注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた残渣へキサン-酢酸エチルから結晶化し、化合物(7) (9.23 g; 収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.51 (s, 9H), 2.57 (s, 2H), 3.61–3.71 (m, 2H), 4.14–4.24 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.13–7.18 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz), 8.32–8.34 (m, 1H), 10.2 (br, 1H).

第2工程

60%水素化ナトリウム1.7 g (42.5 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)溶液に、化合物(7) 10.5 g (35.1 mmol)を0°Cで加え、窒素雰囲気下で0.5時間攪拌した。その反応液に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド6.43 g (38.5 mmol)を-10°Cで加え、室温で45分間攪拌した。反応液を水100 mLに注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄、乾燥、濃縮し、化合物(8) (15.05 g; 収率99.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.96–1.01 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 2.62 (br, 2H), 3.58–3.63 (m, 2H), 3.75 (t, 2H, $J = 6$ Hz), 5.74 (s, 2H), 6.20 (br, 2H), 7.17–7.22 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 8.40 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz).

第3工程

化合物(8) 20.08 g (46.8 mmol)をメタノール(250 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素2.5 gを加え、水素雰囲気下で18時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、濃縮し、化合物(9) (20.18 g; 収率99.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.95–1.00 (m, 2H), 1.56 (s, 9H), 1.65–1.80 (m, 4H), 2.07–2.12 (m, 2H), 3.61 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.35–4.80 (br, 2H), 5.71 (s, 2H), 7.12–7.17 (m, 3H), 7.98 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.38 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz).

第4工程

化合物(9) 37.47 g (86.9 mmol)に、100 mLの4規定塩酸1,4-ジオキサ

ン溶液を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥、濃縮した。油状物にジエチルエーテルを加え得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物(10) (15 g; 収率50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.18–3.21 (m, 2H), 3.59–3.66 (m, 4H), 5.76 (s, 2H), 7.28–7.31 (m, 2H), 8.28 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.40 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz).

第5工程

化合物(10) (3.45 g, 10.0 mmol) とトリエチルアミン (2.02 g, 20.0 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、塩化4-プロポキシベンゼンシルホニル (2.46 g, 10.5 mmol) を加え、室温で0.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、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 (ヘキサン-酢酸エチル、2:1) で精製し、濃縮後、得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物化合物(11) (3.2 g; 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz), 1.47 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.90–2.05 (m, 2H), 2.12–2.15 (m, 2H), 2.47–2.53 (m, 2H), 4.70–4.76 (m, 1H), 5.70 (s, 2H), 7.05–7.16 (m, 4H), 7.79–7.82 (m, 2H), 7.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.38 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz).

第6工程

化合物(11) 20.0 g (36.8 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、1 mol/L テトラ-N-ブチルアンモニウムフルオリド (270 mL) を加え、8時間加熱攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。油状物に酢酸エチルを加え得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物(12) (11.9 g; 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (d, 6H, $J = 5.7$ Hz), 1.65–1.75 (m, 2H), 1.98–2.01 (m, 2H), 2.33–2.38 (m, 2H), 2.65–2.70 (m, 1H), 3.72 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 4.73–4.78 (m, 1H), 6.65–6.99 (m, 1H), 7.14–7.21 (m, 3H), 7.67–7.70 (m, 2H), 7.90 (d, 1H,

J = 8.1 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 11.34 (s, 1H).

第7工程

化合物(12) (665 mg, 1.67 mmol)の塩化メチレン(30 mL)溶液に、 α -クロ過安息香酸(0.43 g, 2.51 mmol)を -5°C で加え、そのまま1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄後、乾燥、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-メタノール、9:1)で精製し、濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え結晶化させ化合物(13) (520 mg; 収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (d, 6H, J = 6.3 Hz), 1.83–2.05 (m, 6H), 2.38–2.46 (m, 2H), 2.62–2.72 (m, 1H), 3.80 (d, 2H, J = 12.3 Hz), 4.60–4.67 (m, 1H), 6.96–7.05 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.69–7.72 (m, 2H), 8.18 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 12.40 (br, 1H).

第8工程

化合物(13) (6.2 g, 14.85 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50 mL)溶液に、臭化ベンゾイル(8.5 g, 44.55 mmol)を加え 80°C で45分間攪拌した。反応液に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。有機層を飽和食塩水、水で順次洗浄後、乾燥、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(ヘキサン-酢酸エチル、2:1)で精製し、濃縮後、得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物(14) (3.0 g; 収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.80–2.00 (m, 2H), 2.10–2.15 (m, 2H), 2.40–2.50 (m, 2H), 2.70–2.78 (m, 1H), 3.90–4.00 (m, 2H), 4.60–4.70 (m, 1H), 6.96–7.06 (m, 2H), 7.30–7.35 (m, 1H), 7.40–7.60 (m, 3H), 7.65–7.80 (m, 5H).

第9工程

化合物(14) (3.0 g, 5.15 mmol)のテトラヒドロフラン(60 mL)とメタノール(20 mL)の混合溶液に、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(15.45 mL, 15.45 mmol)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を濃縮後、クエン酸水溶液と酢酸エチルを加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、乾燥、濃

縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、化合物(15) (2.5 g; 収率99.9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.09 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.43–1.54 (m, 2H), 1.72–1.77 (m, 2H), 2.09–2.18 (m, 2H), 2.50–2.55 (m, 1H), 3.50 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 4.50–4.56 (m, 1H), 6.91–6.94 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 11.41 (br, 1H).

第10工程

化合物(15) (200 mg, 0.42 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL) 溶液に、ブromo酢酸メチル(96 mg, 0.84 mmol) および炭酸セシウム(136 mg, 0.42 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(20 mL)で抽出、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥、濃縮した。有機層を濃縮後、得られた結晶を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ化合物(16) (190 mg; 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.83–1.92 (m, 2H), 2.36–2.42 (m, 2H), 2.65–2.75 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz), 4.60–4.70 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.96–7.00 (m, 2H), 7.18 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.69–7.73 (m, 2H).

第11工程

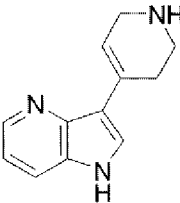
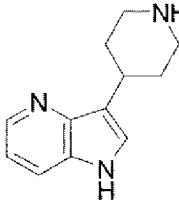
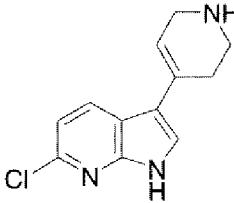
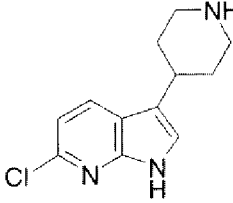
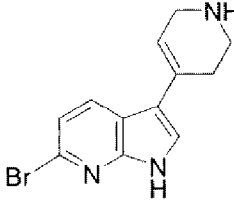
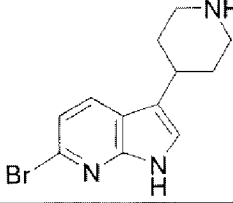
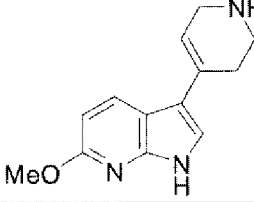
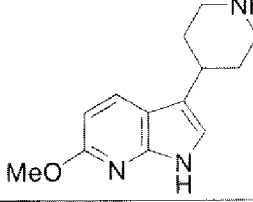
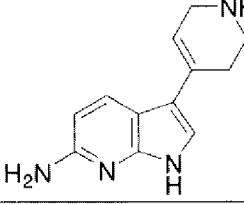
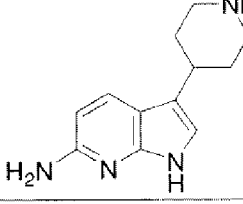
化合物(16) (70 mg, 0.127 mmol) のメタノール(1.0 mL) とテトラヒドロフラン(4.0 mL) の混合溶液に、2mol/L水酸化リチウム水溶液(0.4 mL, 0.8 mmol) を加え、室温で35分間攪拌した。反応液を水で希釈し希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、化合物I-13 (154 mg; 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.80–1.90 (m, 2H), 1.99–2.31 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, $J = 11.1$ Hz), 2.70–2.80 (m, 1H), 3.73 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 4.70–4.80 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz).

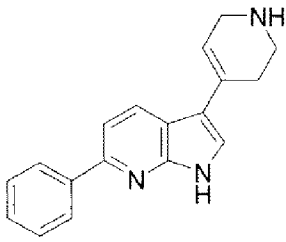
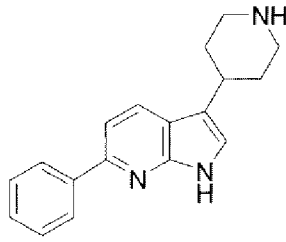
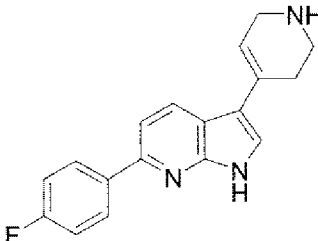
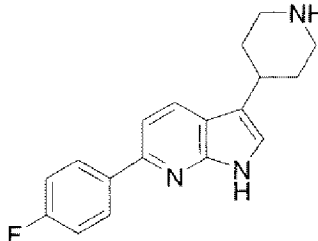
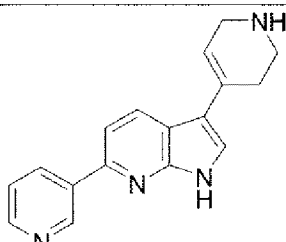
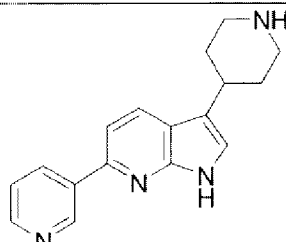
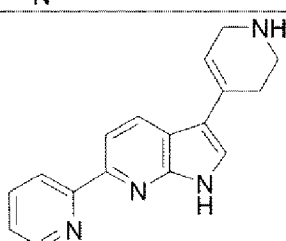
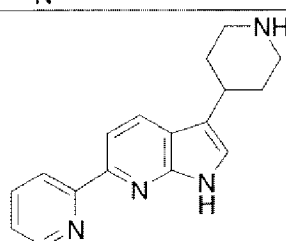
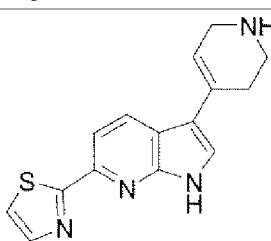
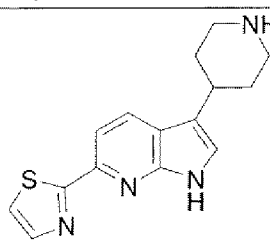
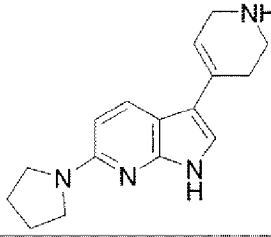
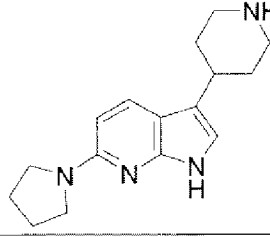
実施例2および3と同様の方法を用いて、表2～5で示した化合物F-1～F-を合成

することができる。

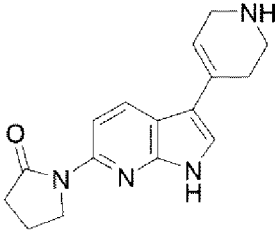
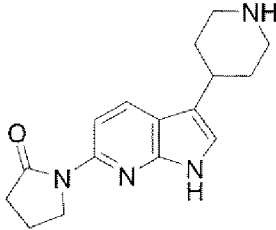
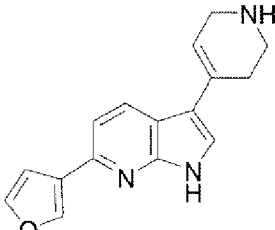
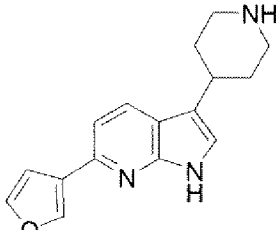
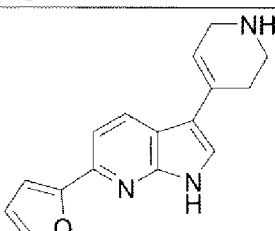
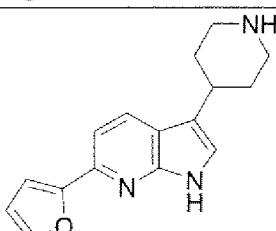
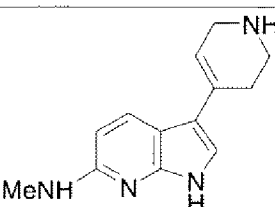
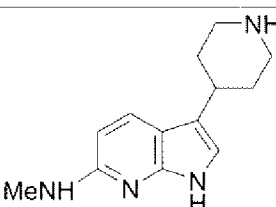
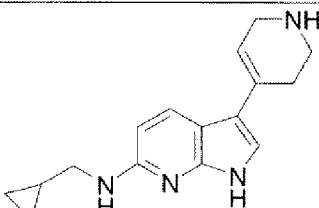
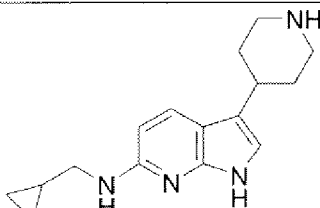
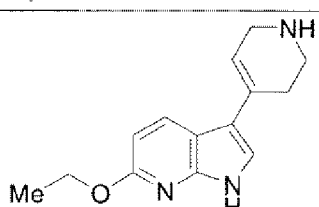
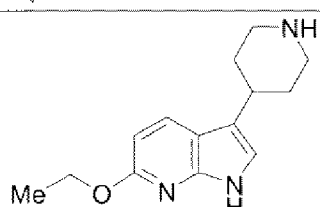
[表2]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
F 1		F 2	
F 3		F 4	
F 5		F 6	
F 7		F 8	
F 9		F 10	

[表3]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
F 1 1		F 1 2	
F 1 3		F 1 4	
F 1 5		F 1 6	
F 1 7		F 1 8	
F 1 9		F 2 0	
F 2 1		F 2 2	

[表4]

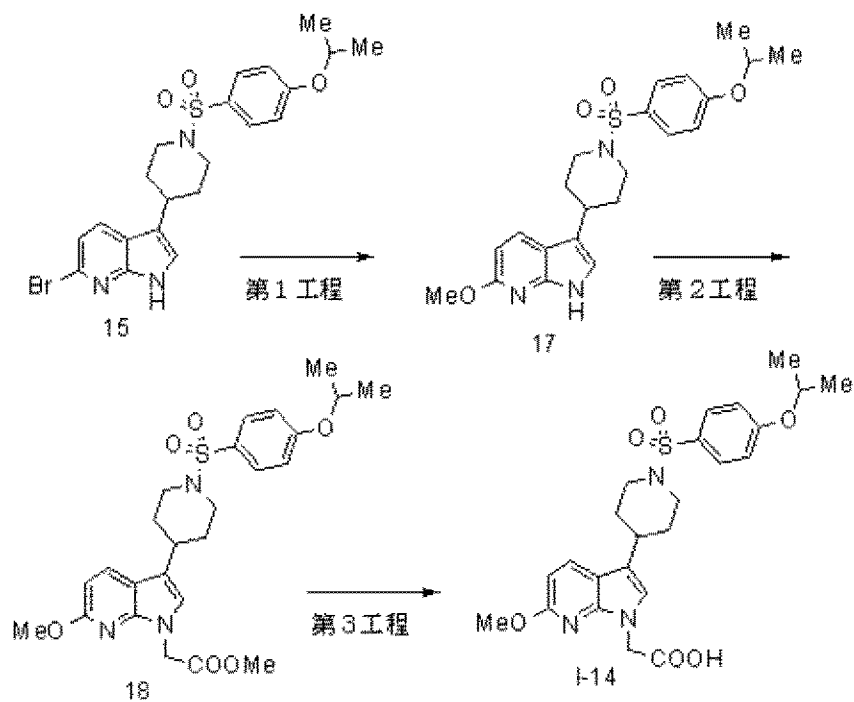
化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
F 2 3		F 2 4	
F 2 5		F 2 6	
F 2 7		F 2 8	
F 2 9		F 3 0	
F 3 1		F 3 2	
F 3 3		F 3 4	

[表5]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
F 3 5		F 3 6	
F 3 7		F 3 8	
F 3 9		F 4 0	

実施例4 化合物I-14の合成

[化36]



第1工程

化合物(15) (60 mg、0.125 mmol)と28%ナトリウムメキシドのメタノール溶

液(3 mL)に、臭化第一銅(6 mg、0.04 mmol)を加え、マイクロウェーブで140℃、10分間加熱攪拌した。反応液を、クエン酸水溶液(クエン酸4 g、水25 mL)に加えたあと溶液を重曹で中和後

酢酸エチル(30 mL)で抽出、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥、濃縮した。得られた残渣をクロロホルムから結晶化し、乾燥させ化合物(17)(31 mg; 収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.65–1.70 (m, 2H), 1.94–1.99 (m, 2H), 2.30–2.40 (m, 2H), 2.65–2.75 (m, 1H), 3.70 (d, 2H, $J = 11.7$ Hz), 4.73–4.79 (m, 1H), 6.43 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.12–7.18 (m, 2H), 7.65–7.70 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 11.17 (s, 1H).

第2工程

化合物(17)(150 mg、0.35 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液に、ブromo酢酸メチル(97 mg、0.63 mmol)および炭酸セシウム(228 mg、0.70 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水(200 mL)を加え、酢酸エチル(20 mL)で抽出、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥、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(クロロホルム–EtOH、9:1)で精製し、濃縮後、得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物(18)(115 mg; 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.03–2.07 (br, 2H), 2.36–2.46 (m, 2H), 2.60–2.70 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.62–4.67 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 6.51 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.73 (s, 1H), 6.96–6.99 (m, 2H), 7.67–7.74 (m, 3H).

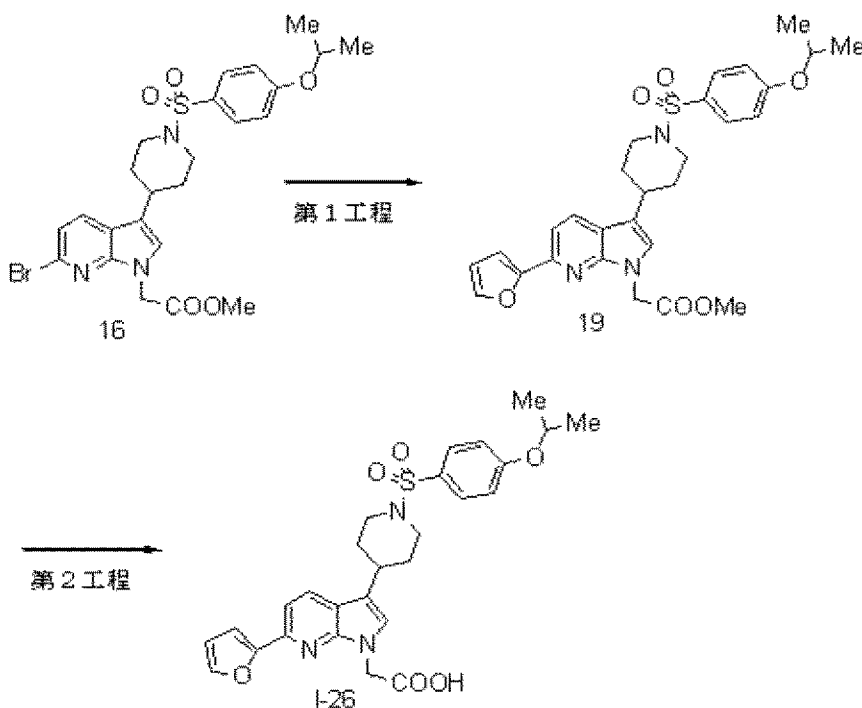
第3工程

化合物(18)(161 mg、0.32 mmol)のメタノール(3.0 mL)とテトラヒドロフラン(5.0 mL)の混合溶液に、2mol/L水酸化リチウム水溶液(0.48 mL、0.96 mmol)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を水で希釈し希塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、化合物I-14(136 mg; 収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.55–1.70 (m, 2H), 1.97–2.01 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, $J = 11.4$ Hz), 2.65–2.75 (m, 1H), 3.72 (d, 2H, $J = 11.4$ Hz), 3.83 (s, 3H), 4.73–4.80 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 6.47 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.14 (s, 1H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz).

実施例5 化合物I-26の合成

[化37]



第1工程

化合物(16) 55 mg (0.100 mmol) と2-フランボロン酸 34 mg (0.304 mmol)、酢酸パラジウム 2.2 mg (0.01 mmol) およびトリフェニルホスフィン 5.2 mg (0.02 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 溶液に、2 mol/L炭酸カリウム水溶液 (0.2 mL) を加え、窒素雰囲気下で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、水で順次洗浄後、乾燥、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 (ヘキサン-酢酸エチル、1:2) で精製し、濃縮後、得られた結晶を濾過し、乾燥させ化合物(19) (32 mg; 収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.82–1.99 (2H, m), 2.02–2.15 (2H, m), 2.35–2.50 (2H, m), 2.64–2.80 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.87–3.97 (2H, m), 4.

66 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz), 6.93–7.03 (3H, m), 7.11 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.47–7.53 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

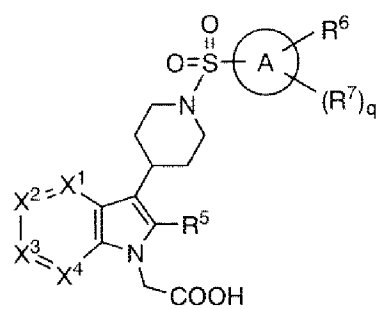
第2工程

化合物(19) (32 mg, 0.060 mmol) のメタノール (1.0 mL) とテトラヒドロフラン (1.0 mL) の混合懸濁溶液に、2mol/L 水酸化リチウム水溶液 (0.06 mL, 0.120 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した後、更に2mol/L 水酸化リチウム水溶液 (0.06 mL, 0.120 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を水で希釈し0.5mol/L クエン酸水溶液を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水で洗浄、乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチルから結晶化し、化合物I-26 (23 mg; 収率74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.79–1.95 (2H, m), 1.96–2.10 (2H, m), 2.35–2.49 (2H, m), 2.62–2.76 (1H, m), 3.87–3.96 (2H, m), 4.65 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz), 6.90 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.50–7.56 (2H, m), 7.71 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

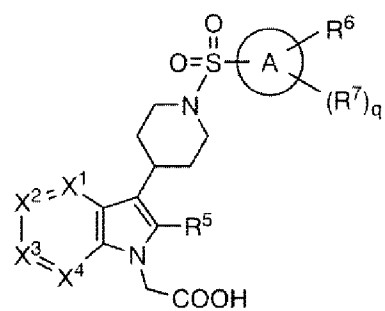
[0014] 上記と同様の方法を用いて、化合物I-1～I-3、I-5～I-12、I-15～I-25、およびI-27～I-32を合成した。構造式および物性は表6～16に示した。また、上記と同様の方法を用いて、化合物II-1～II-59、II-61～II-74、II-76～II-80、II-82～II-93、II-95、II-97～II-105、およびII-110～II-149を合成することができる。構造式を表17～29に示す。

[表6]



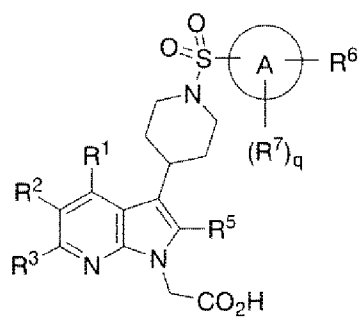
化合物 番号		
I-1		
I-2		
I-3		
I-4		
I-6		
I-7		

[表7]



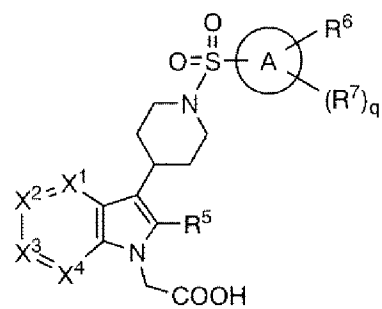
化合物 番号		
I-8		
I-11		
I-12		
I-13		
I-14		
I-15		

[表8]



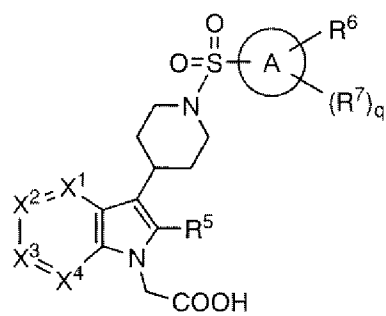
化合物 番号		
I-16		
I-17		
I-18		
I-19		
I-20		
I-21		

[表9]



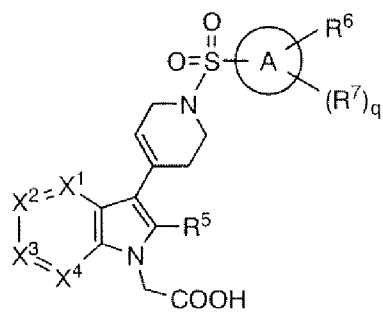
化合物 番号		
I-22		
I-23		
I-24		
I-25		
I-26		
I-27		

[表10]



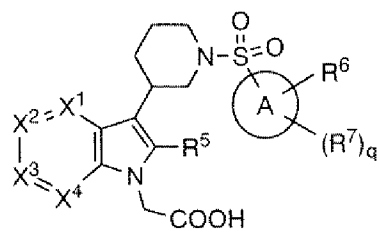
化合物 番号		
I-28		
I-29		
I-30		
I-31		
I-32		

[表11]



化合物 番号		
I-5		
I-9		

[表12]



化合物 番号		
I-10		

[表13]

化合物 番号	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm
I-1	1.32 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.59-1.73 (m, 2H), 2.01 (brd, 2H), 2.37 (brt, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.74 (brd, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.04 (dd, 1H, J = 4.5, 7.8 Hz), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H, J = 1.8, 7.8 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 1.8, 4.5 Hz), 12.91 (brs, 1H)
I-2	1.59-1.78 (m, 2H), 2.02 (brd, 2H), 2.36 (brt, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.75 (brd, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 7.04 (dd, 1H, J = 4.5, 7.8 Hz), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 1.5, 4.5 Hz), 12.94 (br, 1H)
I-3	1.73 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.59-1.73 (m, 2H), 2.02 (brd, 2H), 2.36 (brt, 2H), 2.77 (m, 1H), 3.74 (brd, 2H), 4.15 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 4.94 (s, 2H), 7.04 (dd, 1H, J = 4.5, 7.8 Hz), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H, J = 1.2, 7.8 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 1.2, 4.5 Hz), 12.94 (br, 1H)
I-4	1.32 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.58-1.74 (m, 2H), 2.00 (brd, 2H), 2.37 (brt, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.76 (brd, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.15 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.68 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.07 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.72 (s, 1H)
I-5	1.27 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 2.56 (brs, 2H), 3.22 (t-like, 2H), 3.69 (brs, 2H), 4.72 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.15 (brs, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.20-8.25 (m, 2H), 13.00 (br, 1H)
I-6	0.94 (t, 3H, J = 7.7 Hz), 1.28 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.55-1.78 (m, 4H), 2.02 (brd, 2H), 2.38 (brt, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.74 (brd, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 7.04 (dd, 1H, J = 4.8, 7.8 Hz), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.19 (dd, 1H, J = 1.5, 4.8 Hz), 12.91 (brs, 1H)
I-7	1.33 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.79 (q, 2H, J = 12.3 Hz), 2.11 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 2.36 (t, 2H, J = 11.4 Hz), 2.85 (t, 1H, J = 11.4 Hz), 3.73 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 4.76 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.09-7.16 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.68 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.79 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 4.5 Hz)
I-8	1.37 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.78 (q, 2H, J = 12.3 Hz), 2.10 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.35 (t, 2H, J = 11.4 Hz), 2.84 (t, 1H, J = 11.4 Hz), 3.73 (d, 2H, J = 11.1 Hz), 4.14 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 5.00 (s, 2H), 7.14-7.17 (m, 3H), 7.42 (brs, 1H), 7.69 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.31 (d, 1H, J = 3.9 Hz)
I-9	1.28 (d, 6H, J = 6.3 Hz), 2.58 (brs, 2H), 3.22 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.71 (brs, 2H), 4.69-4.77 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 1.2, 8.4 Hz), 8.37 (dd, 1H, J = 1.5, 4.5 Hz)
I-10	1.29 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.44-2.00 (m, 4H), 2.27-2.39 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 3.63 (brd, 1H), 3.76 (brd, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 7.07-7.12 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.22 (dd, 1H, J = 1.5, 4.8 Hz), 12.94 (br, 1H)

[表14]

化合物 番号	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm
I-11	1.35 (d, 6H, J = 6.0 Hz), 1.61-1.75 (m, 2H), 2.04 (brd, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.77 (brd, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.36 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 0.6, 9.0 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 4.5, 7.8 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 2.7, 9.0 Hz), 8.19 (dd, 1H, J = 1.5, 4.5 Hz), 8.56 (dd, 1H, J = 0.6, 2.7 Hz), 12.90 (br, 1H)
I-12	1.31 (6H, d, J = 6 Hz), 1.60-1.70 (2H, m), 2.07 (2H, d, J = 11.4 Hz), 2.31 (2H, t, J = 11.7 Hz), 3.0-3.5 (1H, m), 3.76 (2H, d, J = 10.8 Hz), 4.71 (2H, s), 4.71-4.77 (1H, m), 7.09 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.1 Hz)
I-13	1.31 (6H, d, J = 6 Hz), 1.80-1.90 (2H, m), 1.99-2.31 (2H, m), 2.35 (2H, t, J = 11.1 Hz), 2.70-2.80 (1H, m), 3.73 (2H, d, J = 12 Hz), 4.70-4.80 (1H, m), 4.89 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz)
I-14	1.31 (6H, d, J = 6 Hz), 1.55-1.70 (2H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.36 (2H, t, J = 11.4 Hz), 2.65-2.75 (2H, m), 3.73 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.83 (3H, s), 4.70-4.80 (1H, m), 4.85 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.01 (1H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz)
I-15	1.31 (2H, d, J = 6 Hz), 1.55-1.65 (2H, m), 1.96 (2H, d, J = 14.4 Hz), 2.32 (2H, t, J = 11.4 Hz), 2.69 (1H, brs), 4.75 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.10-8.15 (1H, m)
I-16	1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.69 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.80 (1H, m), 3.75 (2H, m), 4.77 (1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 5.02 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.44-7.49 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.08-8.11 (2H, m)
I-17	1.30 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.68 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.80 (1H, m), 3.75 (2H, m), 4.77 (1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 5.02 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14 (2H, m)
I-18	1.32 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.69 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.76 (2H, m), 4.77 (1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 5.07 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.67-7.75 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.69 (1H, m), 8.72 (1H, m), 9.38 (1H, m)
I-19	1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.72 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.83 (1H, m), 3.77 (2H, m), 4.77 (1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 5.10 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.44 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.05 (1H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.50 (1H, m), 8.69 (1H, m), 13.10 (1H, br)

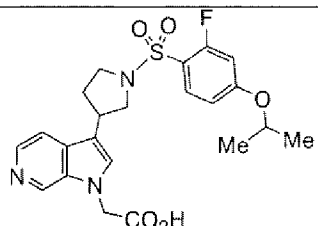
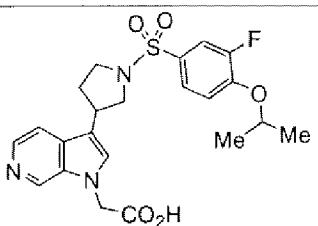
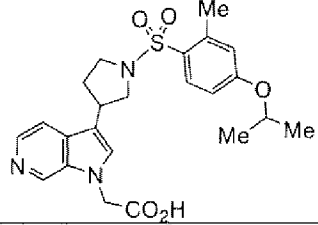
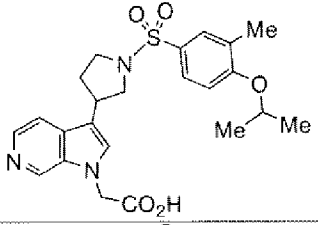
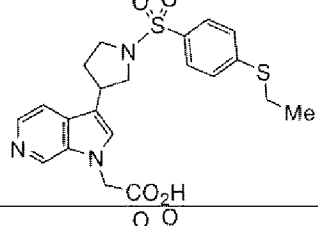
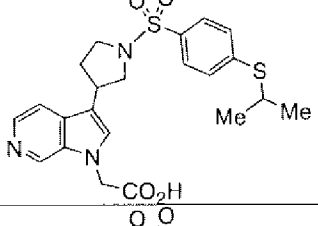
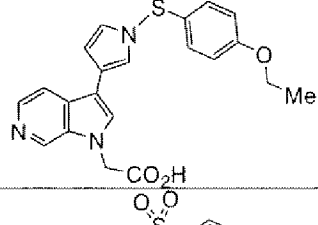
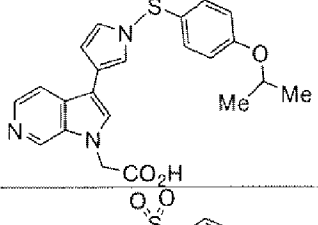
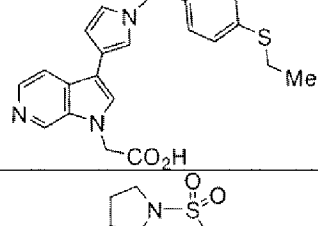
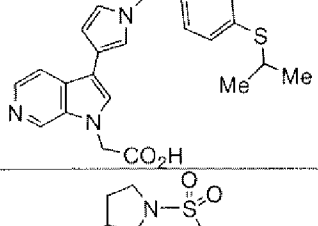
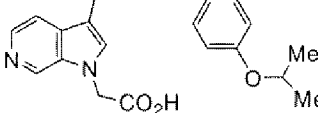
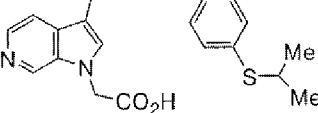
[表15]

化合物 番号	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ ppm
I-20	1.33 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.70 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.39 (2H, m), 2.82 (1H, m), 3.76 (2H, m), 4.77 (1H, tt, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz), 5.00 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.43 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.1 Hz), 13.00 (1H, br).
I-21	1.39 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.80-1.85 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 2.38-2.42 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 1H), 3.90 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.69-7.82 (m, 4H).
I-22	1.39 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.76-2.12 (m, 7H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.52-2.67 (m, 1H), 3.40-3.60 (m, 4H), 3.89 (brd, J = 11.7 Hz, 2H), 4.65 (tt, J = 6.1, 6.1 Hz, 1H), 4.90 (brs, 2H), 6.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65-7.31 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H)
I-23	1.39 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.34-2.45 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 3H), 3.90 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.65 (tt, J = 5.9, 5.9 Hz, 1H), 4.94(s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H)
I-24	1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.53-1.74 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.28-2.43 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 2H), 4.76 (tt, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.87 (brs, 2H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (br-d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 2H)
I-25	1.39 (6H, d, J = 5.6 Hz), 1.55-1.75 (2H, m), 1.95-2.09 (2H, m), 2.27-2.45 (2H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.67-4.85 (1H, m), 4.97 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.16 (2H, J = 7.2 Hz), 7.25 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.63-7.77 (3H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.28 (1H, s), 12.90 (1H, brs).
I-26	1.39 (1H, d, J = 6.1Hz), 1.79-1.95 (2H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.35-2.49 (2H, m), 2.62-2.76 (1H, m), 3.87-3.96 (2H, m), 4.65 (1H, tt, J = 6.1, 6.1Hz), 5.08 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J = 3.5, 1.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 3.8Hz), 7.50-7.56 (2H, m), 7.71 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.2 Hz).

[表16]

化合物 番号	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm
I-27	1.31 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.96 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2.33 (2H, t, $J = 11.7$ Hz), 2.63-2.73 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.65-3.73 (2H, m), 4.71-4.80 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.86 (1H, br).
I-28	0.26-0.28 (2H, m), 0.47-0.50 (2H, m), 1.06-1.10 (1H, m), 1.72 (6H, d, $J = 6$ Hz), 1.55-1.65 (2H, m), 1.96-1.99 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2.63-2.73 (1H, m), 3.20 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.73-4.78 (1H, m), 4.92 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.90 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.90-7.95 (1H, m).
I-29	1.39 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.77-1.94 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 2H), 3.82-3.95 (1H, m), 4.34 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.65 (qq, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 6.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).
I-30	1.41 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.78-1.94 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.42 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 2.61-2.74 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.78 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.92 (2H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.49 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 4.67 (1H, tt, $J = 12.1, 6.1$ Hz), 4.94 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.74 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.70-7.77 (3H, m).
I-31	1.39 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.75-1.93 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.32-2.45 (2H, m), 2.59-2.71 (1H, m), 3.89 (2H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.65 (1H, tt, $J = 12.0, 6.0$ Hz), 4.93 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27-7.38 (3H, m), 7.45 (2H, dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz), 7.68-7.74 (3H, m).
I-32	1.34 (5H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.55-1.71 (2H, m), 1.93-2.05 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J = 11.3$ Hz), 2.62-2.78 (1H, m), 3.75 (2H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.73-4.84 (3H, m), 6.33 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

[0015] [表17]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-1		II-2	
II-3		II-4	
II-5		II-6	
II-7		II-8	
II-9		II-10	
II-11		II-12	

[表18]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-13		II-14	
II-15		II-16	
II-17		II-18	
II-19		II-20	
II-21		II-22	
II-23		II-24	

[表19]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-25		II-26	
II-27		II-28	
II-29		II-30	
II-31		II-32	
II-33		II-34	

[表20]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-35		II-36	
II-37		II-38	
II-39		II-40	
II-41		II-42	
II-43		II-44	

[表21]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-45		II-46	
II-47		II-48	
II-49		II-50	
II-51		II-52	
II-53		II-54	
II-55		II-56	

[表22]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-57		II-58	
II-59		II-61	
II-62		II-63	
II-64		II-65	
II-66		II-67	
II-68		II-69	

[表23]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-70		II-71	
II-72		II-73	
II-74		II-76	
II-77		II-78	
II-79		II-80	
II-82		II-83	

[表24]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-84		II-85	
II-86		II-87	
II-88		II-89	
II-90		II-91	
II-92		II-93	

[表25]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II-95		II-97	
II-98		II-99	
II-100		II-101	
II-102		II-103	
II-104		II-105	

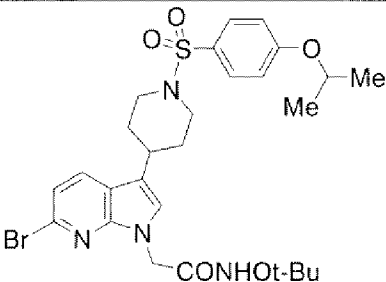
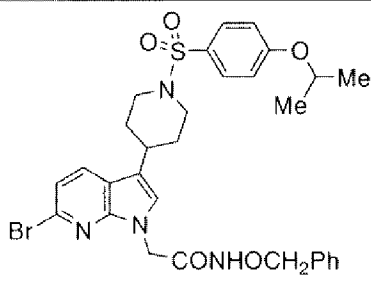
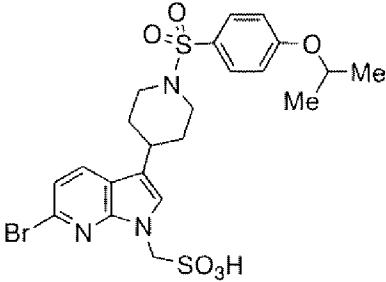
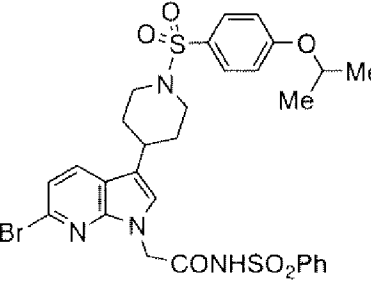
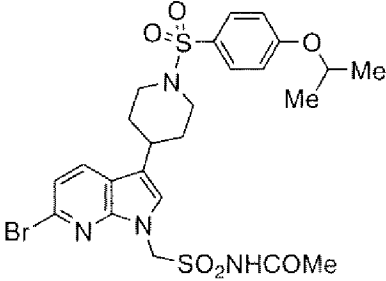
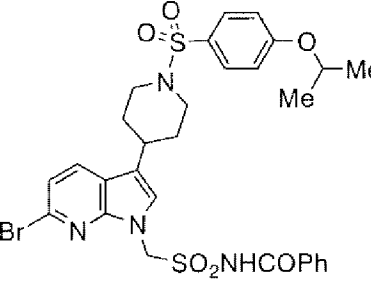
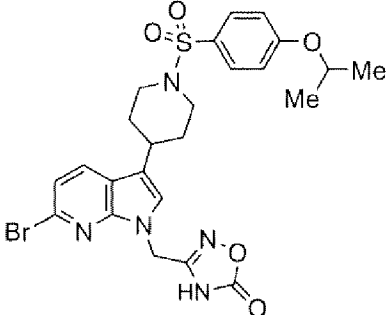
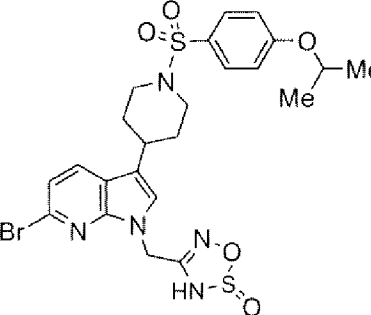
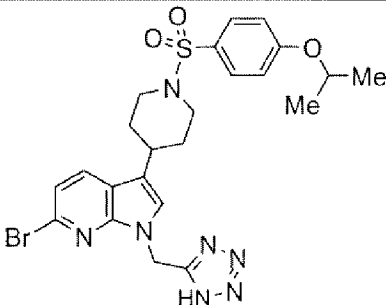
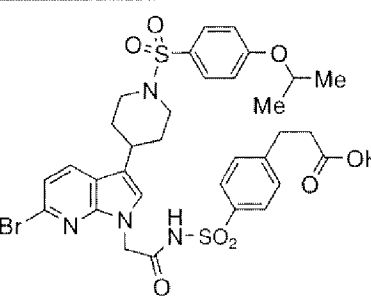
[表26]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II- 110		II- 111	
II- 112		II- 113	
II- 114		II- 115	
II- 116		II- 117	
II- 118		II- 119	

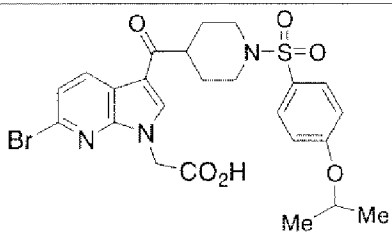
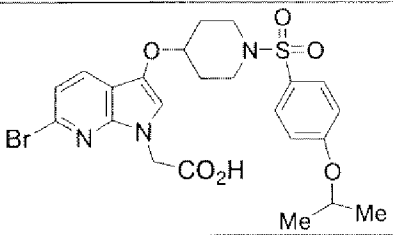
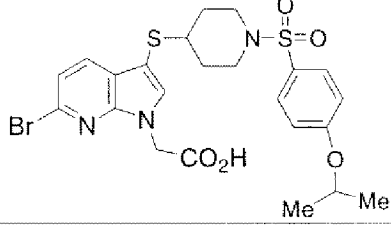
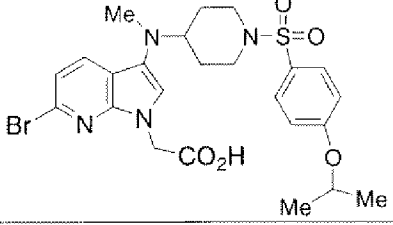
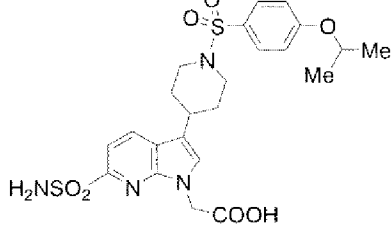
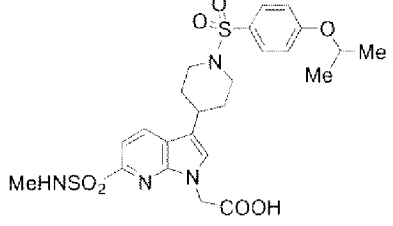
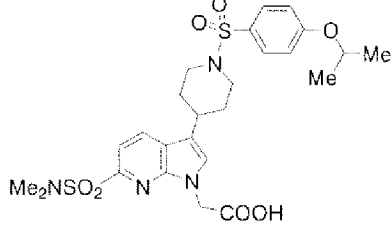
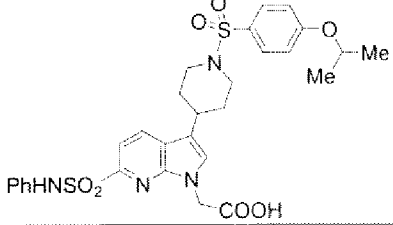
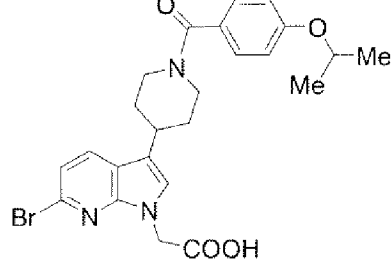
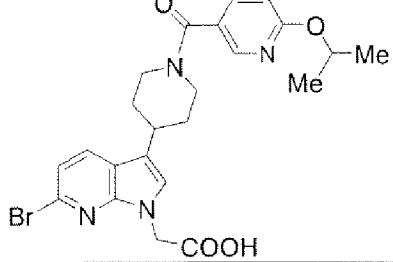
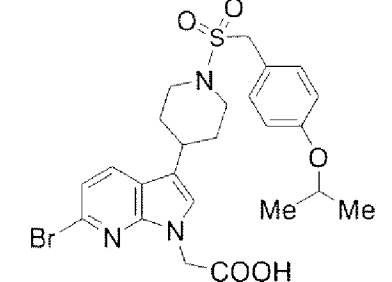
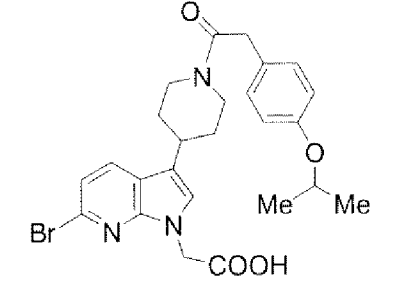
[表27]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II- 120		II- 121	
II- 121		II- 123	
II- 124		II- 125	
II- 126		II- 127	
II- 128		II- 129	
II- 130		II- 131	

[表28]

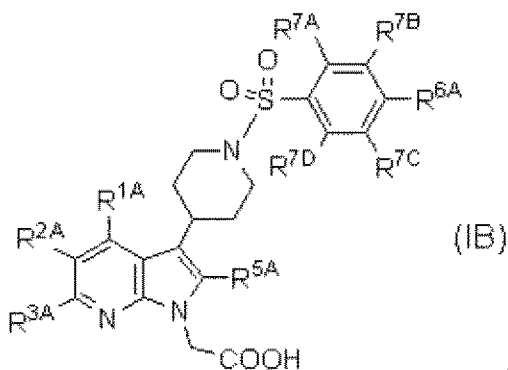
化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II- 132		II- 133	
II- 134		II- 135	
II- 136		II- 137	
II- 138		II- 139	
II- 140		II- 141	

[表29]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
II- 142		II- 143	
II- 144		II- 145	
II- 146		II- 147	
II- 148		II- 149	
II- 150		II- 151	
II- 152		II- 153	

[0016] さらに、上記と同様の方法を用いて、以下の式(IB)で表わされる化合物を合成することができる。

[化38]



(式中、 R^{1A} 及び R^{2A} はそれぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メチルオキシ、エチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、アセチルアミノ、シアノ、ニトロ、フェニル、2-ピリジル、2-フリル、2-チエニル、2-オキサゾリル、2-チアゾリル、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、又はモルホリノ； R^{3A} は水素原子、塩素原子、臭素原子、メチル、メチルオキシ、エチルオキシ、アリルオキシ、プロパルギルオキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、アセチル、メチルオキシカルボニル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、フェニル、4-フルオロフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-オキサゾリル、2-チアゾリル、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、シクロプロピルメチルアミノ、t-ブトキシカルボニルアミノ、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、5-オキサゾリル、フッ素原子、フェノキシ、シアノ、ニトロ、カルバモイル、N-n-プロピルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、メチルオキシカルボニルアミノ、i-プロピルオキシカルボニルアミノ、3-ピリジルカルボニルアミノ、2-フリルカルボニルアミノ、3-メチルオキシフェニル、4-メチルオキシフェニル、4-シアノフェニル、4-オキサゾリル、5-メチル-2-オキサゾリル、3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-メチル-3, 4-オキサジアゾール-2-イル、3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-メチル-3, 4-チアジアゾール-2-イル、4-ピリジル、4-メチルオキシ-3-ピリジル、ヒドラジノカルボニル、1-ピラゾリル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、N-シクロプロピルカルバモイル、4-イソオキサゾリルカルボニルアミノ、5-メチル

イソオキサゾールー3-イルカルボニルアミノ、トリフルオロメチル、又は3-メチルオキシプロパルギル; R^{5A} は水素原子又はメチル; R^{6A} はエチルオキシ、イソプロピルオキシ、2, 2-ジフルオロメチルオキシ、又はイソプロピルチオ; R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 及び R^{7D} はそれぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、又はメチル)

R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} および R^{5A} の組合せ(部分A)を表30～35に示す。 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^{7C} 及び R^{7D} はの組合せ(部分B)を表36～37に示す。

[表30]

No.	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{5A}
A-1	H	H	H	H
A-2	F	H	H	H
A-3	Cl	H	H	H
A-4	Br	H	H	H
A-5	Me	H	H	H
A-6	Et	H	H	H
A-7	CF ₃	H	H	H
A-8	OMe	H	H	H
A-9	OEt	H	H	H
A-10	OCHF ₂	H	H	H
A-11	SMe	H	H	H
A-12	SOMe	H	H	H
A-13	SO ₂ Me	H	H	H
A-14	NH ₂	H	H	H
A-15	NHMe	H	H	H
A-16	NHAc	H	H	H
A-17	CN	H	H	H
A-18	NO ₂	H	H	H
A-19	Ph	H	H	H
A-20	2-pyridyl	H	H	H
A-21	2-furyl	H	H	H
A-22	2-thienyl	H	H	H
A-23	pyrrolidino	H	H	H
A-24	piperidino	H	H	H
A-25	piperazino	H	H	H
A-26	morpholino	H	H	H
A-27	H	F	H	H
A-28	H	Cl	H	H
A-29	H	Br	H	H
A-30	H	Me	H	H
A-31	H	Et	H	H
A-32	H	CF ₃	H	H
A-33	H	OMe	H	H
A-34	H	OEt	H	H
A-35	H	OCHF ₂	H	H
A-36	H	SMe	H	H
A-37	H	SOMe	H	H
A-38	H	SO ₂ Me	H	H
A-39	H	NH ₂	H	H
A-40	H	NHMe	H	H
A-41	H	NHAc	H	H
A-42	H	CN	H	H
A-43	H	NO ₂	H	H
A-44	H	Ph	H	H
A-45	H	2-pyridyl	H	H
A-46	H	2-furyl	H	H
A-47	H	2-thienyl	H	H
A-48	H	pyrrolidino	H	H

[表31]

No.	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{5A}
A-49	H	piperidino	H	H
A-50	H	piperazino	H	H
A-51	H	morpholino	H	H
A-52	H	H	H	Me
A-53	F	H	H	Me
A-54	Cl	H	H	Me
A-55	Br	H	H	Me
A-56	Me	H	H	Me
A-57	Et	H	H	Me
A-58	CF ₃	H	H	Me
A-59	OMe	H	H	Me
A-60	OEt	H	H	Me
A-61	OCHF ₂	H	H	Me
A-62	SMe	H	H	Me
A-63	SOMe	H	H	Me
A-64	SO ₂ Me	H	H	Me
A-65	NH ₂	H	H	Me
A-66	NHMe	H	H	Me
A-67	NHAc	H	H	Me
A-68	CN	H	H	Me
A-69	NO ₂	H	H	Me
A-70	Ph	H	H	Me
A-71	2-pyridyl	H	H	Me
A-72	2-furyl	H	H	Me
A-73	2-thienyl	H	H	Me
A-74	pyrrolidino	H	H	Me
A-75	piperidino	H	H	Me
A-76	piperazino	H	H	Me
A-77	morpholino	H	H	Me
A-78	H	F	H	Me
A-79	H	Cl	H	Me
A-80	H	Br	H	Me
A-81	H	Me	H	Me
A-82	H	Et	H	Me
A-83	H	CF ₃	H	Me
A-84	H	OMe	H	Me
A-85	H	OEt	H	Me
A-86	H	OCHF ₂	H	Me
A-87	H	SMe	H	Me
A-88	H	SOMe	H	Me
A-89	H	SO ₂ Me	H	Me
A-90	H	NH ₂	H	Me
A-91	H	NHMe	H	Me
A-92	H	NHAc	H	Me
A-93	H	CN	H	Me
A-94	H	NO ₂	H	Me
A-95	H	Ph	H	Me
A-96	H	2-pyridyl	H	Me

[表32]

No.	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{5A}
A-97	H	2-furyl	H	Me
A-98	H	2-thienyl	H	Me
A-99	H	pyrrolidino	H	Me
A-100	H	piperidino	H	Me
A-101	H	piperazino	H	Me
A-102	H	morpholino	H	Me
A-103	F	H	Cl	H
A-104	F	H	Br	H
A-105	F	H	Me	H
A-106	F	H	Et	H
A-107	F	H	OMe	H
A-108	F	H	OEt	H
A-109	F	H	allyloxy	H
A-110	F	H	propargyloxy	H
A-111	F	H	SMe	H
A-112	F	H	SOMe	H
A-113	F	H	SO ₂ Me	H
A-114	F	H	NH ₂	H
A-115	F	H	NHMe	H
A-116	F	H	NMe ₂	H
A-117	F	H	NHAc	H
A-118	F	H	Ac	H
A-119	F	H	COOMe	H
A-120	F	H	CONHMe	H
A-121	F	H	CONMe ₂	H
A-122	F	H	Ph	H
A-123	F	H	4-F-phenyl	H
A-124	F	H	2-pyridyl	H
A-125	F	H	3-pyridyl	H
A-126	F	H	2-oxazolyl	H
A-127	F	H	2-thiazolyl	H
A-128	F	H	pyrrolidino	H
A-129	F	H	piperidino	H
A-130	F	H	piperazino	H
A-131	Cl	H	morpholino	H
A-132	Cl	H	Cl	H
A-133	Cl	H	Br	H
A-134	Cl	H	Me	H
A-135	Cl	H	Et	H
A-136	Cl	H	OMe	H
A-137	Cl	H	OEt	H
A-138	Cl	H	allyloxy	H
A-139	Cl	H	propargyloxy	H
A-140	Cl	H	SMe	H
A-141	Cl	H	SOMe	H
A-142	Cl	H	SO ₂ Me	H
A-143	Cl	H	NH ₂	H
A-144	Cl	H	NHMe	H

[表33]

No.	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{5A}
A-145	Cl	H	NMe ₂	H
A-146	Cl	H	NHAc	H
A-147	Cl	H	Ac	H
A-148	Cl	H	COOMe	H
A-149	Cl	H	CONHMe	H
A-150	Cl	H	CONMe ₂	H
A-151	Cl	H	Ph	H
A-152	Cl	H	4-F-phenyl	H
A-153	Cl	H	2-pyridyl	H
A-154	Cl	H	3-pyridyl	H
A-155	Cl	H	2-oxazolyl	H
A-156	Cl	H	2-thiazolyl	H
A-157	Cl	H	pyrrolidino	H
A-158	Cl	H	piperidino	H
A-159	Cl	H	piperazino	H
A-160	Cl	H	morpholino	H
A-161	H	Cl	OMe	H
A-162	Br	H	Cl	H
A-163	Br	H	Br	H
A-164	Br	H	Me	H
A-165	Br	H	Et	H
A-166	Br	H	OMe	H
A-167	Br	H	OEt	H
A-168	Br	H	allyloxy	H
A-169	Br	H	propargyloxy	H
A-170	Br	H	SMe	H
A-171	Br	H	SOMe	H
A-172	Br	H	SO ₂ Me	H
A-173	Br	H	NH ₂	H
A-174	Br	H	NHMe	H
A-175	Br	H	NMe ₂	H
A-176	Br	H	NHAc	H
A-177	Br	H	Ac	H
A-178	Br	H	COOMe	H
A-179	Br	H	CONHMe	H
A-180	Br	H	CONMe ₂	H
A-181	Br	H	Ph	H
A-182	Br	H	4-F-phenyl	H
A-183	Br	H	2-pyridyl	H
A-184	Br	H	3-pyridyl	H
A-185	Br	H	2-oxazolyl	H
A-186	Br	H	2-thiazolyl	H
A-187	Br	H	pyrrolidino	H
A-188	Br	H	piperidino	H
A-189	Br	H	piperazino	H
A-190	Br	H	morpholino	H
A-191	H	Br	OMe	H
A-192	Me	H	Cl	H
A-193	Me	H	Br	H

[表34]

No.	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{5A}
A-194	Me	H	Me	H
A-195	Me	H	Et	H
A-196	Me	H	OMe	H
A-197	Me	H	OEt	H
A-198	Me	H	allyloxy	H
A-199	Me	H	propargyloxy	H
A-200	Me	H	SMe	H
A-201	Me	H	SOMe	H
A-202	Me	H	SO ₂ Me	H
A-203	Me	H	NH ₂	H
A-204	Me	H	NHMe	H
A-205	Me	H	NMe ₂	H
A-206	Me	H	NHAc	H
A-207	Me	H	Ac	H
A-208	Me	H	COOMe	H
A-209	Me	H	CONHMe	H
A-210	Me	H	CONMe ₂	H
A-211	Me	H	Ph	H
A-212	Me	H	4-F-phenyl	H
A-213	Me	H	2-pyridyl	H
A-214	Me	H	3-pyridyl	H
A-215	Me	H	2-oxazolyl	H
A-216	Me	H	2-thiazolyl	H
A-217	Me	H	pyrrolidino	H
A-218	Me	H	piperidino	H
A-219	Me	H	piperazino	H
A-220	Me	H	morpholino	H
A-221	H	H	Cl	H
A-222	H	H	Br	H
A-223	H	H	Me	H
A-224	H	H	Et	H
A-225	H	H	OMe	H
A-226	H	H	OEt	H
A-227	H	H	allyloxy	H
A-228	H	H	propargyloxy	H
A-229	H	H	SMe	H
A-230	H	H	SOMe	H
A-231	H	H	SO ₂ Me	H
A-232	H	H	NH ₂	H
A-233	H	H	NHMe	H
A-234	H	H	NMe ₂	H
A-235	H	H	NHAc	H
A-236	H	H	Ac	H
A-237	H	H	COOMe	H
A-238	H	H	CONHMe	H
A-239	H	H	CONMe ₂	H
A-240	H	H	Ph	H
A-241	H	H	4-F-phenyl	H

[表35]

No.	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	R ^{5A}
A-242	H	H	2-pyridyl	H
A-243	H	H	3-pyridyl	H
A-244	H	H	2-oxazolyl	H
A-245	H	H	2-thiazolyl	H
A-246	H	H	pyrrolidino	H
A-247	H	H	piperidino	H
A-248	H	H	piperazino	H
A-249	H	H	morpholino	H
A-250	H	H	NH(cyclopropylmethyl)	H
A-251	H	H	NHBoc	H
A-252	H	H	2-furyl	H
A-253	H	H	3-furyl	H
A-254	H	H	2-thienyl	H
A-255	H	H	3-thienyl	H
A-256	H	H	5-oxazolyl	H
A-257	H	F	OMe	H
A-258	H	Me	OMe	H
A-259	H	H	F	H
A-260	H	H	OPh	H
A-261	H	H	CN	H
A-262	H	H	NO ₂	H
A-263	H	H	CONH ₂	H
A-264	H	H	CONHn-Pr	H
A-265	H	H	CONHPh	H
A-266	H	H	NHCOOMe	H
A-267	H	H	NHCOOi-Pr	H
A-268	H	H	NHCO(3-pyridyl)	H
A-269	H	H	NHCO(2-furyl)	H
A-270	H	H	3-methyloxyphenyl	H
A-271	H	H	4-methyloxyphenyl	H
A-272	H	H	4-cyanophenyl	H
A-273	H	H	4-oxazolyl	H
A-274	H	H	5-Me-2-oxazolyl	H
A-275	H	H	3,4-oxadiazol-2yl	H
A-276	H	H	5-Me-3,4-oxadiazol-2yl	H
A-277	H	H	3,4-thiadiazol-2yl	H
A-278	H	H	5-Me-3,4-thiadiazol-2yl	H
A-279	H	H	4-pyridyl	H
A-280	H	H	4-methyloxy-3-pyridyl	H
A-281	H	H	CONHNH ₂	H
A-282	H	H	1-pyrazolyl	H
A-283	H	H	3,4-methylenedioxy-phenyl	H
A-284	H	H	CONH(cyclopropyl)	H
A-285	H	H	NHCO(4-isoxazolyl)	H
A-286	H	H	NHCO(5-Me-isoxazol-3-yl)	H
A-287	H	H	CF ₃	H
A-288	H	H	3-methyloxypropargyl	H

[表36]

No.	R ^{6A}	R ^{7A}	R ^{7B}	R ^{7C}	R ^{7D}
B-1	OEt	H	H	H	H
B-2	OCHMe ₂	H	H	H	H
B-3	OCHF ₂	H	H	H	H
B-4	SCHMe ₂	H	H	H	H
B-5	OEt	F	H	H	H
B-6	OEt	Me	H	H	H
B-7	OEt	H	F	H	H
B-8	OEt	H	Me	H	H
B-9	OEt	F	F	H	H
B-10	OEt	F	H	F	H
B-11	OEt	F	H	H	F
B-12	OEt	F	Me	H	H
B-13	OEt	F	H	Me	H
B-14	OEt	F	H	H	Me
B-15	OEt	Me	F	H	H
B-16	OEt	Me	H	F	H
B-17	OEt	Me	H	H	F
B-18	OEt	Me	Me	H	H
B-19	OEt	Me	H	Me	H
B-20	OEt	Me	H	H	Me
B-21	OCHMe ₂	F	H	H	H
B-22	OCHMe ₂	Me	H	H	H
B-23	OCHMe ₂	H	F	H	H
B-24	OCHMe ₂	H	Me	H	H
B-25	OCHMe ₂	F	F	H	H
B-26	OCHMe ₂	F	H	F	H
B-27	OCHMe ₂	F	H	H	F
B-28	OCHMe ₂	F	Me	H	H
B-29	OCHMe ₂	F	H	Me	H
B-30	OCHMe ₂	F	H	H	Me
B-31	OCHMe ₂	Me	F	H	H
B-32	OCHMe ₂	Me	H	F	H
B-33	OCHMe ₂	Me	H	H	F
B-34	OCHMe ₂	Me	Me	H	H
B-35	OCHMe ₂	Me	H	Me	H
B-36	OCHMe ₂	Me	H	H	Me
B-37	OCHF ₂	F	H	H	H
B-38	OCHF ₂	Me	H	H	H
B-39	OCHF ₂	H	F	H	H
B-40	OCHF ₂	H	Me	H	H
B-41	OCHF ₂	F	F	H	H
B-42	OCHF ₂	F	H	F	H

[表37]

No.	R ^{6A}	R ^{7A}	R ^{7B}	R ^{7C}	R ^{7D}
B-43	OCHF ₂	F	H	H	F
B-44	OCHF ₂	F	Me	H	H
B-45	OCHF ₂	F	H	Me	H
B-46	OCHF ₂	F	H	H	Me
B-47	OCHF ₂	Me	F	H	H
B-48	OCHF ₂	Me	H	F	H
B-49	OCHF ₂	Me	H	H	F
B-50	OCHF ₂	Me	Me	H	H
B-51	OCHF ₂	Me	H	Me	H
B-52	OCHF ₂	Me	H	H	Me
B-53	SCHMe ₂	F	H	H	H
B-54	SCHMe ₂	Me	H	H	H
B-55	SCHMe ₂	H	F	H	H
B-56	SCHMe ₂	H	Me	H	H
B-57	SCHMe ₂	F	F	H	H
B-58	SCHMe ₂	F	H	F	H
B-59	SCHMe ₂	F	H	H	F
B-60	SCHMe ₂	F	Me	H	H
B-61	SCHMe ₂	F	H	Me	H
B-62	SCHMe ₂	F	H	H	Me
B-63	SCHMe ₂	Me	F	H	H
B-64	SCHMe ₂	Me	H	F	H
B-65	SCHMe ₂	Me	H	H	F
B-66	SCHMe ₂	Me	Me	H	H
B-67	SCHMe ₂	Me	H	Me	H
B-68	SCHMe ₂	Me	H	H	Me

[0017] 式(IB)で表わされる化合物を以下に示す。

(化合物番号,部分A,部分B),(IB-2,A-2,B-2),(IB-3,A-3,B-2),(IB-4,A-4,B-2),(IB-5,A-5,B-2),(IB-6,A-6,B-2),(IB-7,A-7,B-2),(IB-8,A-8,B-2),(IB-9,A-9,B-2),(IB-10,A-10,B-2),(IB-11,A-11,B-2),(IB-12,A-12,B-2),(IB-13,A-13,B-2),(IB-14,A-14,B-2),(IB-15,A-15,B-2),(IB-16,A-16,B-2),(IB-17,A-17,B-2),(IB-18,A-18,B-2),(IB-19,A-19,B-2),(IB-20,A-20,B-2),(IB-21,A-21,B-2),(IB-22,A-22,B-2),(IB-23,A-23,B-2),(IB-24,A-24,B-2),(IB-25,A-25,B-2),(IB-26,A-26,B-2),(IB-27,A-27,B-2),(IB-28,

A-28,B-2),(IB-29,A-29,B-2),(IB-30,A-30,B-2),(IB-31,A-31,B-2),(IB-32,A-32,B-2),
(IB-33,A-33,B-2),(IB-34,A-34,B-2),(IB-35,A-35,B-2),(IB-36,A-36,B-2),(IB-37,
A-37,B-2),(IB-38,A-38,B-2),(IB-39,A-39,B-2),(IB-40,A-40,B-2),(IB-41,A-41,B-2
(IB-42,A-42,B-2),(IB-43,A-43,B-2),(IB-44,A-44,B-2),(IB-45,A-45,B-2),(IB-46,
A-46,B-2),(IB-47,A-47,B-2),(IB-48,A-48,B-2),(IB-49,A-49,B-2),(IB-50,A-50,B-2
(IB-51,A-51,B-2),(IB-52,A-52,B-2),(IB-53,A-53,B-2),(IB-54,A-54,B-2),(IB-55,
A-55,B-2),(IB-56,A-56,B-2),(IB-57,A-57,B-2),(IB-58,A-58,B-2),(IB-59,A-59,B-2
(IB-60,A-60,B-2),(IB-61,A-61,B-2),(IB-62,A-62,B-2),(IB-63,A-63,B-2),(IB-64,
A-64,B-2),(IB-65,A-65,B-2),(IB-66,A-66,B-2),(IB-67,A-67,B-2),(IB-68,A-68,B-2
(IB-69,A-69,B-2),(IB-70,A-70,B-2),(IB-71,A-71,B-2),(IB-72,A-72,B-2),(IB-73,
A-73,B-2),(IB-74,A-74,B-2),(IB-75,A-75,B-2),(IB-76,A-76,B-2),(IB-77,A-77,B-2
(IB-78,A-78,B-2),(IB-79,A-79,B-2),(IB-80,A-80,B-2),(IB-81,A-81,B-2),(IB-82,
A-82,B-2),(IB-83,A-83,B-2),(IB-84,A-84,B-2),(IB-85,A-85,B-2),(IB-86,A-86,B-2
(IB-87,A-87,B-2),(IB-88,A-88,B-2),(IB-89,A-89,B-2),(IB-90,A-90,B-2),(IB-91,
A-91,B-2),(IB-92,A-92,B-2),(IB-93,A-93,B-2),(IB-94,A-94,B-2),(IB-95,A-95,B-2
(IB-96,A-96,B-2),(IB-97,A-97,B-2),(IB-98,A-98,B-2),(IB-99,A-99,B-2),(IB-100
,A-100,B-2),(IB-101,A-101,B-2),(IB-102,A-102,B-2),(IB-103,A-103,B-2),(IB-104
,A-104,B-2),(IB-105,A-105,B-2),(IB-106,A-106,B-2),(IB-107,A-107,B-2),(IB-108
,A-108,B-2),(IB-109,A-109,B-2),(IB-110,A-110,B-2),(IB-111,A-111,B-2),(IB-112
,A-112,B-2),(IB-113,A-113,B-2),(IB-114,A-114,B-2),(IB-115,A-115,B-2),(IB-116
,A-116,B-2),(IB-117,A-117,B-2),(IB-118,A-118,B-2),(IB-119,A-119,B-2),(IB-120
,A-120,B-2),(IB-121,A-121,B-2),(IB-122,A-122,B-2),(IB-123,A-123,B-2),(IB-124
,A-124,B-2),(IB-125,A-125,B-2),(IB-126,A-126,B-2),(IB-127,A-127,B-2),(IB-128
,A-128,B-2),(IB-129,A-129,B-2),(IB-130,A-130,B-2),(IB-131,A-131,B-2),(IB-132
,A-132,B-2),(IB-133,A-133,B-2),(IB-134,A-134,B-2),(IB-135,A-135,B-2),(IB-136
,A-136,B-2),(IB-137,A-137,B-2),(IB-138,A-138,B-2),(IB-139,A-139,B-2),(IB-140
,A-140,B-2),(IB-141,A-141,B-2),(IB-142,A-142,B-2),(IB-143,A-143,B-2),(IB-144
,A-144,B-2),(IB-145,A-145,B-2),(IB-146,A-146,B-2),(IB-147,A-147,B-2),(IB-148

,A-148,B-2),(IB-149,A-149,B-2),(IB-150,A-150,B-2),(IB-151,A-151,B-2),(IB-152,A-152,B-2),(IB-153,A-153,B-2),(IB-154,A-154,B-2),(IB-155,A-155,B-2),(IB-156,A-156,B-2),(IB-157,A-157,B-2),(IB-158,A-158,B-2),(IB-159,A-159,B-2),(IB-160,A-160,B-2),(IB-161,A-161,B-2),(IB-162,A-162,B-2),(IB-163,A-163,B-2),(IB-164,A-164,B-2),(IB-165,A-165,B-2),(IB-166,A-166,B-2),(IB-167,A-167,B-2),(IB-168,A-168,B-2),(IB-169,A-169,B-2),(IB-170,A-170,B-2),(IB-171,A-171,B-2),(IB-172,A-172,B-2),(IB-173,A-173,B-2),(IB-174,A-174,B-2),(IB-175,A-175,B-2),(IB-176,A-176,B-2),(IB-177,A-177,B-2),(IB-178,A-178,B-2),(IB-179,A-179,B-2),(IB-180,A-180,B-2),(IB-181,A-181,B-2),(IB-182,A-182,B-2),(IB-183,A-183,B-2),(IB-184,A-184,B-2),(IB-185,A-185,B-2),(IB-186,A-186,B-2),(IB-187,A-187,B-2),(IB-188,A-188,B-2),(IB-189,A-189,B-2),(IB-190,A-190,B-2),(IB-191,A-191,B-2),(IB-192,A-192,B-2),(IB-193,A-193,B-2),(IB-194,A-194,B-2),(IB-195,A-195,B-2),(IB-196,A-196,B-2),(IB-197,A-197,B-2),(IB-198,A-198,B-2),(IB-199,A-199,B-2),(IB-200,A-200,B-2),(IB-201,A-201,B-2),(IB-202,A-202,B-2),(IB-203,A-203,B-2),(IB-204,A-204,B-2),(IB-205,A-205,B-2),(IB-206,A-206,B-2),(IB-207,A-207,B-2),(IB-208,A-208,B-2),(IB-209,A-209,B-2),(IB-210,A-210,B-2),(IB-211,A-211,B-2),(IB-212,A-212,B-2),(IB-213,A-213,B-2),(IB-214,A-214,B-2),(IB-215,A-215,B-2),(IB-216,A-216,B-2),(IB-217,A-217,B-2),(IB-218,A-218,B-2),(IB-219,A-219,B-2),(IB-220,A-220,B-2),(IB-224,A-224,B-2),(IB-226,A-226,B-2),(IB-233,A-233,B-2),(IB-238,A-238,B-2),(IB-239,A-239,B-2),(IB-244,A-244,B-2),(IB-246,A-246,B-2),(IB-247,A-247,B-2),(IB-248,A-248,B-2),(IB-251,A-2,B-21),(IB-252,A-3,B-21),(IB-253,A-4,B-21),(IB-254,A-5,B-21),(IB-255,A-6,B-21),(IB-256,A-7,B-21),(IB-257,A-8,B-21),(IB-258,A-9,B-21),(IB-259,A-10,B-21),(IB-260,A-11,B-21),(IB-261,A-12,B-21),(IB-262,A-13,B-21),(IB-263,A-14,B-21),(IB-264,A-15,B-21),(IB-265,A-16,B-21),(IB-266,A-17,B-21),(IB-267,A-18,B-21),(IB-268,A-19,B-21),(IB-269,A-20,B-21),(IB-270,A-21,B-21),(IB-271,A-22,B-21),(IB-272,A-23,B-21),(IB-273,A-24,B-21),(IB-274,A-25,B-21),(IB-275,A-26,B-21),(IB-276,A-27,B-21),(IB-277,A-28,B-21),(IB-278,A-29,B-21),(IB-279,A-30,B-21),(IB-280,A-31,B-21),(IB-281,A-32,B-

21),(IB-282,A-33,B-21),(IB-283,A-34,B-21),(IB-284,A-35,B-21),(IB-285,A-36,B-21),(IB-286,A-37,B-21),(IB-287,A-38,B-21),(IB-288,A-39,B-21),(IB-289,A-40,B-21),(IB-290,A-41,B-21),(IB-291,A-42,B-21),(IB-292,A-43,B-21),(IB-293,A-44,B-21),(IB-294,A-45,B-21),(IB-295,A-46,B-21),(IB-296,A-47,B-21),(IB-297,A-48,B-21),(IB-298,A-49,B-21),(IB-299,A-50,B-21),(IB-300,A-51,B-21),(IB-301,A-52,B-21),(IB-302,A-53,B-21),(IB-303,A-54,B-21),(IB-304,A-55,B-21),(IB-305,A-56,B-21),(IB-306,A-57,B-21),(IB-307,A-58,B-21),(IB-308,A-59,B-21),(IB-309,A-60,B-21),(IB-310,A-61,B-21),(IB-311,A-62,B-21),(IB-312,A-63,B-21),(IB-313,A-64,B-21),(IB-314,A-65,B-21),(IB-315,A-66,B-21),(IB-316,A-67,B-21),(IB-317,A-68,B-21),(IB-318,A-69,B-21),(IB-319,A-70,B-21),(IB-320,A-71,B-21),(IB-321,A-72,B-21),(IB-322,A-73,B-21),(IB-323,A-74,B-21),(IB-324,A-75,B-21),(IB-325,A-76,B-21),(IB-326,A-77,B-21),(IB-327,A-78,B-21),(IB-328,A-79,B-21),(IB-329,A-80,B-21),(IB-330,A-81,B-21),(IB-331,A-82,B-21),(IB-332,A-83,B-21),(IB-333,A-84,B-21),(IB-334,A-85,B-21),(IB-335,A-86,B-21),(IB-336,A-87,B-21),(IB-337,A-88,B-21),(IB-338,A-89,B-21),(IB-339,A-90,B-21),(IB-340,A-91,B-21),(IB-341,A-92,B-21),(IB-342,A-93,B-21),(IB-343,A-94,B-21),(IB-344,A-95,B-21),(IB-345,A-96,B-21),(IB-346,A-97,B-21),(IB-347,A-98,B-21),(IB-348,A-99,B-21),(IB-349,A-100,B-21),(IB-350,A-101,B-21),(IB-351,A-102,B-21),(IB-352,A-103,B-21),(IB-353,A-104,B-21),(IB-354,A-105,B-21),(IB-355,A-106,B-21),(IB-356,A-107,B-21),(IB-357,A-108,B-21),(IB-358,A-109,B-21),(IB-359,A-110,B-21),(IB-360,A-111,B-21),(IB-361,A-112,B-21),(IB-362,A-113,B-21),(IB-363,A-114,B-21),(IB-364,A-115,B-21),(IB-365,A-116,B-21),(IB-366,A-117,B-21),(IB-367,A-118,B-21),(IB-368,A-119,B-21),(IB-369,A-120,B-21),(IB-370,A-121,B-21),(IB-371,A-122,B-21),(IB-372,A-123,B-21),(IB-373,A-124,B-21),(IB-374,A-125,B-21),(IB-375,A-126,B-21),(IB-376,A-127,B-21),(IB-377,A-128,B-21),(IB-378,A-129,B-21),(IB-379,A-130,B-21),(IB-380,A-131,B-21),(IB-381,A-132,B-21),(IB-382,A-133,B-21),(IB-383,A-134,B-21),(IB-384,A-135,B-21),(IB-385,A-136,B-21),(IB-386,A-137,B-21),(IB-387,A-138,B-21),(IB-388,A-139,B-21),(IB-389,A-140,B-21),(IB-390,A-141,B-21),(IB-391,

A-142,B-21),(IB-392,A-143,B-21),(IB-393,A-144,B-21),(IB-394,A-145,B-21),(IB-395,A-146,B-21),(IB-396,A-147,B-21),(IB-397,A-148,B-21),(IB-398,A-149,B-21),(IB-399,A-150,B-21),(IB-400,A-151,B-21),(IB-401,A-152,B-21),(IB-402,A-153,B-21),(IB-403,A-154,B-21),(IB-404,A-155,B-21),(IB-405,A-156,B-21),(IB-406,A-157,B-21),(IB-407,A-158,B-21),(IB-408,A-159,B-21),(IB-409,A-160,B-21),(IB-410,A-161,B-21),(IB-411,A-162,B-21),(IB-412,A-163,B-21),(IB-413,A-164,B-21),(IB-414,A-165,B-21),(IB-415,A-166,B-21),(IB-416,A-167,B-21),(IB-417,A-168,B-21),(IB-418,A-169,B-21),(IB-419,A-170,B-21),(IB-420,A-171,B-21),(IB-421,A-172,B-21),(IB-422,A-173,B-21),(IB-423,A-174,B-21),(IB-424,A-175,B-21),(IB-425,A-176,B-21),(IB-426,A-177,B-21),(IB-427,A-178,B-21),(IB-428,A-179,B-21),(IB-429,A-180,B-21),(IB-430,A-181,B-21),(IB-431,A-182,B-21),(IB-432,A-183,B-21),(IB-433,A-184,B-21),(IB-434,A-185,B-21),(IB-435,A-186,B-21),(IB-436,A-187,B-21),(IB-437,A-188,B-21),(IB-438,A-189,B-21),(IB-439,A-190,B-21),(IB-440,A-191,B-21),(IB-441,A-192,B-21),(IB-442,A-193,B-21),(IB-443,A-194,B-21),(IB-444,A-195,B-21),(IB-445,A-196,B-21),(IB-446,A-197,B-21),(IB-447,A-198,B-21),(IB-448,A-199,B-21),(IB-449,A-200,B-21),(IB-450,A-201,B-21),(IB-451,A-202,B-21),(IB-452,A-203,B-21),(IB-453,A-204,B-21),(IB-454,A-205,B-21),(IB-455,A-206,B-21),(IB-456,A-207,B-21),(IB-457,A-208,B-21),(IB-458,A-209,B-21),(IB-459,A-210,B-21),(IB-460,A-211,B-21),(IB-461,A-212,B-21),(IB-462,A-213,B-21),(IB-463,A-214,B-21),(IB-464,A-215,B-21),(IB-465,A-216,B-21),(IB-466,A-217,B-21),(IB-467,A-218,B-21),(IB-468,A-219,B-21),(IB-469,A-220,B-21),(IB-470,A-221,B-21),(IB-471,A-222,B-21),(IB-472,A-223,B-21),(IB-473,A-224,B-21),(IB-474,A-225,B-21),(IB-475,A-226,B-21),(IB-476,A-227,B-21),(IB-477,A-228,B-21),(IB-478,A-229,B-21),(IB-479,A-230,B-21),(IB-480,A-231,B-21),(IB-481,A-232,B-21),(IB-482,A-233,B-21),(IB-483,A-234,B-21),(IB-484,A-235,B-21),(IB-485,A-236,B-21),(IB-486,A-237,B-21),(IB-487,A-238,B-21),(IB-488,A-239,B-21),(IB-489,A-240,B-21),(IB-490,A-241,B-21),(IB-491,A-242,B-21),(IB-492,A-243,B-21),(IB-493,A-244,B-21),(IB-494,A-245,B-21),(IB-495,A-246,B-21),(IB-496,A-247,B-21),(IB

-497,A-248,B-21),(IB-498,A-249,B-21),(IB-500,A-2,B-22),(IB-501,A-3,B-22),(IB-502,A-4,B-22),(IB-503,A-5,B-22),(IB-504,A-6,B-22),(IB-505,A-7,B-22),(IB-506,A-8,B-22),(IB-507,A-9,B-22),(IB-508,A-10,B-22),(IB-509,A-11,B-22),(IB-510,A-12,B-22),(IB-511,A-13,B-22),(IB-512,A-14,B-22),(IB-513,A-15,B-22),(IB-514,A-16,B-22),(IB-515,A-17,B-22),(IB-516,A-18,B-22),(IB-517,A-19,B-22),(IB-518,A-20,B-22),(IB-519,A-21,B-22),(IB-520,A-22,B-22),(IB-521,A-23,B-22),(IB-522,A-24,B-22),(IB-523,A-25,B-22),(IB-524,A-26,B-22),(IB-525,A-27,B-22),(IB-526,A-28,B-22),(IB-527,A-29,B-22),(IB-528,A-30,B-22),(IB-529,A-31,B-22),(IB-530,A-32,B-22),(IB-531,A-33,B-22),(IB-532,A-34,B-22),(IB-533,A-35,B-22),(IB-534,A-36,B-22),(IB-535,A-37,B-22),(IB-536,A-38,B-22),(IB-537,A-39,B-22),(IB-538,A-40,B-22),(IB-539,A-41,B-22),(IB-540,A-42,B-22),(IB-541,A-43,B-22),(IB-542,A-44,B-22),(IB-543,A-45,B-22),(IB-544,A-46,B-22),(IB-545,A-47,B-22),(IB-546,A-48,B-22),(IB-547,A-49,B-22),(IB-548,A-50,B-22),(IB-549,A-51,B-22),(IB-550,A-52,B-22),(IB-551,A-53,B-22),(IB-552,A-54,B-22),(IB-553,A-55,B-22),(IB-554,A-56,B-22),(IB-555,A-57,B-22),(IB-556,A-58,B-22),(IB-557,A-59,B-22),(IB-558,A-60,B-22),(IB-559,A-61,B-22),(IB-560,A-62,B-22),(IB-561,A-63,B-22),(IB-562,A-64,B-22),(IB-563,A-65,B-22),(IB-564,A-66,B-22),(IB-565,A-67,B-22),(IB-566,A-68,B-22),(IB-567,A-69,B-22),(IB-568,A-70,B-22),(IB-569,A-71,B-22),(IB-570,A-72,B-22),(IB-571,A-73,B-22),(IB-572,A-74,B-22),(IB-573,A-75,B-22),(IB-574,A-76,B-22),(IB-575,A-77,B-22),(IB-576,A-78,B-22),(IB-577,A-79,B-22),(IB-578,A-80,B-22),(IB-579,A-81,B-22),(IB-580,A-82,B-22),(IB-581,A-83,B-22),(IB-582,A-84,B-22),(IB-583,A-85,B-22),(IB-584,A-86,B-22),(IB-585,A-87,B-22),(IB-586,A-88,B-22),(IB-587,A-89,B-22),(IB-588,A-90,B-22),(IB-589,A-91,B-22),(IB-590,A-92,B-22),(IB-591,A-93,B-22),(IB-592,A-94,B-22),(IB-593,A-95,B-22),(IB-594,A-96,B-22),(IB-595,A-97,B-22),(IB-596,A-98,B-22),(IB-597,A-99,B-22),(IB-598,A-100,B-22),(IB-599,A-101,B-22),(IB-600,A-102,B-22),(IB-601,A-103,B-22),(IB-602,A-104,B-22),(IB-603,A-105,B-22),(IB-604,A-106,B-22),(IB-605,A-107,B-22),(IB-606,A-108,B-22),(IB-607,A-109,B-22),(IB-608,A-110,B-2

2),(IB-609,A-111,B-22),(IB-610,A-112,B-22),(IB-611,A-113,B-22),(IB-612,A-114,B-22),(IB-613,A-115,B-22),(IB-614,A-116,B-22),(IB-615,A-117,B-22),(IB-616,A-118,B-22),(IB-617,A-119,B-22),(IB-618,A-120,B-22),(IB-619,A-121,B-22),(IB-620,A-122,B-22),(IB-621,A-123,B-22),(IB-622,A-124,B-22),(IB-623,A-125,B-22),(IB-624,A-126,B-22),(IB-625,A-127,B-22),(IB-626,A-128,B-22),(IB-627,A-129,B-22),(IB-628,A-130,B-22),(IB-629,A-131,B-22),(IB-630,A-132,B-22),(IB-631,A-133,B-22),(IB-632,A-134,B-22),(IB-633,A-135,B-22),(IB-634,A-136,B-22),(IB-635,A-137,B-22),(IB-636,A-138,B-22),(IB-637,A-139,B-22),(IB-638,A-140,B-22),(IB-639,A-141,B-22),(IB-640,A-142,B-22),(IB-641,A-143,B-22),(IB-642,A-144,B-22),(IB-643,A-145,B-22),(IB-644,A-146,B-22),(IB-645,A-147,B-22),(IB-646,A-148,B-22),(IB-647,A-149,B-22),(IB-648,A-150,B-22),(IB-649,A-151,B-22),(IB-650,A-152,B-22),(IB-651,A-153,B-22),(IB-652,A-154,B-22),(IB-653,A-155,B-22),(IB-654,A-156,B-22),(IB-655,A-157,B-22),(IB-656,A-158,B-22),(IB-657,A-159,B-22),(IB-658,A-160,B-22),(IB-659,A-161,B-22),(IB-660,A-162,B-22),(IB-661,A-163,B-22),(IB-662,A-164,B-22),(IB-663,A-165,B-22),(IB-664,A-166,B-22),(IB-665,A-167,B-22),(IB-666,A-168,B-22),(IB-667,A-169,B-22),(IB-668,A-170,B-22),(IB-669,A-171,B-22),(IB-670,A-172,B-22),(IB-671,A-173,B-22),(IB-672,A-174,B-22),(IB-673,A-175,B-22),(IB-674,A-176,B-22),(IB-675,A-177,B-22),(IB-676,A-178,B-22),(IB-677,A-179,B-22),(IB-678,A-180,B-22),(IB-679,A-181,B-22),(IB-680,A-182,B-22),(IB-681,A-183,B-22),(IB-682,A-184,B-22),(IB-683,A-185,B-22),(IB-684,A-186,B-22),(IB-685,A-187,B-22),(IB-686,A-188,B-22),(IB-687,A-189,B-22),(IB-688,A-190,B-22),(IB-689,A-191,B-22),(IB-690,A-192,B-22),(IB-691,A-193,B-22),(IB-692,A-194,B-22),(IB-693,A-195,B-22),(IB-694,A-196,B-22),(IB-695,A-197,B-22),(IB-696,A-198,B-22),(IB-697,A-199,B-22),(IB-698,A-200,B-22),(IB-699,A-201,B-22),(IB-700,A-202,B-22),(IB-701,A-203,B-22),(IB-702,A-204,B-22),(IB-703,A-205,B-22),(IB-704,A-206,B-22),(IB-705,A-207,B-22),(IB-706,A-208,B-22),(IB-707,A-209,B-22),(IB-708,A-210,B-22),(IB-709,A-211,B-22),(IB-710,A-212,B-22),(IB-711,A-213,B-22),(IB-712,A-214,B-22),(IB-713,A-215,B-22),(IB-714,A-216

,B-22),(IB-715,A-217,B-22),(IB-716,A-218,B-22),(IB-717,A-219,B-22),(IB-718,A-220,B-22),(IB-719,A-221,B-22),(IB-720,A-222,B-22),(IB-721,A-223,B-22),(IB-722,A-224,B-22),(IB-723,A-225,B-22),(IB-724,A-226,B-22),(IB-725,A-227,B-22),(IB-726,A-228,B-22),(IB-727,A-229,B-22),(IB-728,A-230,B-22),(IB-729,A-231,B-22),(IB-730,A-232,B-22),(IB-731,A-233,B-22),(IB-732,A-234,B-22),(IB-733,A-235,B-22),(IB-734,A-236,B-22),(IB-735,A-237,B-22),(IB-736,A-238,B-22),(IB-737,A-239,B-22),(IB-738,A-240,B-22),(IB-739,A-241,B-22),(IB-740,A-242,B-22),(IB-741,A-243,B-22),(IB-742,A-244,B-22),(IB-743,A-245,B-22),(IB-744,A-246,B-22),(IB-745,A-247,B-22),(IB-746,A-248,B-22),(IB-747,A-249,B-22),(IB-749,A-2,B-23),(IB-750,A-3,B-23),(IB-751,A-4,B-23),(IB-752,A-5,B-23),(IB-753,A-6,B-23),(IB-754,A-7,B-23),(IB-755,A-8,B-23),(IB-756,A-9,B-23),(IB-757,A-10,B-23),(IB-758,A-11,B-23),(IB-759,A-12,B-23),(IB-760,A-13,B-23),(IB-761,A-14,B-23),(IB-762,A-15,B-23),(IB-763,A-16,B-23),(IB-764,A-17,B-23),(IB-765,A-18,B-23),(IB-766,A-19,B-23),(IB-767,A-20,B-23),(IB-768,A-21,B-23),(IB-769,A-22,B-23),(IB-770,A-23,B-23),(IB-771,A-24,B-23),(IB-772,A-25,B-23),(IB-773,A-26,B-23),(IB-774,A-27,B-23),(IB-775,A-28,B-23),(IB-776,A-29,B-23),(IB-777,A-30,B-23),(IB-778,A-31,B-23),(IB-779,A-32,B-23),(IB-780,A-33,B-23),(IB-781,A-34,B-23),(IB-782,A-35,B-23),(IB-783,A-36,B-23),(IB-784,A-37,B-23),(IB-785,A-38,B-23),(IB-786,A-39,B-23),(IB-787,A-40,B-23),(IB-788,A-41,B-23),(IB-789,A-42,B-23),(IB-790,A-43,B-23),(IB-791,A-44,B-23),(IB-792,A-45,B-23),(IB-793,A-46,B-23),(IB-794,A-47,B-23),(IB-795,A-48,B-23),(IB-796,A-49,B-23),(IB-797,A-50,B-23),(IB-798,A-51,B-23),(IB-799,A-52,B-23),(IB-800,A-53,B-23),(IB-801,A-54,B-23),(IB-802,A-55,B-23),(IB-803,A-56,B-23),(IB-804,A-57,B-23),(IB-805,A-58,B-23),(IB-806,A-59,B-23),(IB-807,A-60,B-23),(IB-808,A-61,B-23),(IB-809,A-62,B-23),(IB-810,A-63,B-23),(IB-811,A-64,B-23),(IB-812,A-65,B-23),(IB-813,A-66,B-23),(IB-814,A-67,B-23),(IB-815,A-68,B-23),(IB-816,A-69,B-23),(IB-817,A-70,B-23),(IB-818,A-71,B-23),(IB-819,A-72,B-23),(IB-820,A-73,B-23),(IB-821,A-74,B-23),(IB-822,A-75,B-23),(IB-823,A-76,B-23),(IB-824,A-77,B-23),(IB-825,A-78,B-23),(IB

-826,A-79,B-23),(IB-827,A-80,B-23),(IB-828,A-81,B-23),(IB-829,A-82,B-23),(IB-830,A-83,B-23),(IB-831,A-84,B-23),(IB-832,A-85,B-23),(IB-833,A-86,B-23),(IB-834,A-87,B-23),(IB-835,A-88,B-23),(IB-836,A-89,B-23),(IB-837,A-90,B-23),(IB-838,A-91,B-23),(IB-839,A-92,B-23),(IB-840,A-93,B-23),(IB-841,A-94,B-23),(IB-842,A-95,B-23),(IB-843,A-96,B-23),(IB-844,A-97,B-23),(IB-845,A-98,B-23),(IB-846,A-99,B-23),(IB-847,A-100,B-23),(IB-848,A-101,B-23),(IB-849,A-102,B-23),(IB-850,A-103,B-23),(IB-851,A-104,B-23),(IB-852,A-105,B-23),(IB-853,A-106,B-23),(IB-854,A-107,B-23),(IB-855,A-108,B-23),(IB-856,A-109,B-23),(IB-857,A-110,B-23),(IB-858,A-111,B-23),(IB-859,A-112,B-23),(IB-860,A-113,B-23),(IB-861,A-114,B-23),(IB-862,A-115,B-23),(IB-863,A-116,B-23),(IB-864,A-117,B-23),(IB-865,A-118,B-23),(IB-866,A-119,B-23),(IB-867,A-120,B-23),(IB-868,A-121,B-23),(IB-869,A-122,B-23),(IB-870,A-123,B-23),(IB-871,A-124,B-23),(IB-872,A-125,B-23),(IB-873,A-126,B-23),(IB-874,A-127,B-23),(IB-875,A-128,B-23),(IB-876,A-129,B-23),(IB-877,A-130,B-23),(IB-878,A-131,B-23),(IB-879,A-132,B-23),(IB-880,A-133,B-23),(IB-881,A-134,B-23),(IB-882,A-135,B-23),(IB-883,A-136,B-23),(IB-884,A-137,B-23),(IB-885,A-138,B-23),(IB-886,A-139,B-23),(IB-887,A-140,B-23),(IB-888,A-141,B-23),(IB-889,A-142,B-23),(IB-890,A-143,B-23),(IB-891,A-144,B-23),(IB-892,A-145,B-23),(IB-893,A-146,B-23),(IB-894,A-147,B-23),(IB-895,A-148,B-23),(IB-896,A-149,B-23),(IB-897,A-150,B-23),(IB-898,A-151,B-23),(IB-899,A-152,B-23),(IB-900,A-153,B-23),(IB-901,A-154,B-23),(IB-902,A-155,B-23),(IB-903,A-156,B-23),(IB-904,A-157,B-23),(IB-905,A-158,B-23),(IB-906,A-159,B-23),(IB-907,A-160,B-23),(IB-908,A-161,B-23),(IB-909,A-162,B-23),(IB-910,A-163,B-23),(IB-911,A-164,B-23),(IB-912,A-165,B-23),(IB-913,A-166,B-23),(IB-914,A-167,B-23),(IB-915,A-168,B-23),(IB-916,A-169,B-23),(IB-917,A-170,B-23),(IB-918,A-171,B-23),(IB-919,A-172,B-23),(IB-920,A-173,B-23),(IB-921,A-174,B-23),(IB-922,A-175,B-23),(IB-923,A-176,B-23),(IB-924,A-177,B-23),(IB-925,A-178,B-23),(IB-926,A-179,B-23),(IB-927,A-180,B-23),(IB-928,A-181,B-23),(IB-929,A-182,B-23),(IB-930,A-183,B-23),(IB-931,A-184,B-23),(IB-932,A-185,B-23),(

IB-933,A-186,B-23),(IB-934,A-187,B-23),(IB-935,A-188,B-23),(IB-936,A-189,B-23),(IB-937,A-190,B-23),(IB-938,A-191,B-23),(IB-939,A-192,B-23),(IB-940,A-193,B-23),(IB-941,A-194,B-23),(IB-942,A-195,B-23),(IB-943,A-196,B-23),(IB-944,A-197,B-23),(IB-945,A-198,B-23),(IB-946,A-199,B-23),(IB-947,A-200,B-23),(IB-948,A-201,B-23),(IB-949,A-202,B-23),(IB-950,A-203,B-23),(IB-951,A-204,B-23),(IB-952,A-25,B-23),(IB-953,A-206,B-23),(IB-954,A-207,B-23),(IB-955,A-208,B-23),(IB-956,A-209,B-23),(IB-957,A-210,B-23),(IB-958,A-211,B-23),(IB-959,A-212,B-23),(IB-960,A-213,B-23),(IB-961,A-214,B-23),(IB-962,A-215,B-23),(IB-963,A-216,B-23),(IB-964,A-217,B-23),(IB-965,A-218,B-23),(IB-966,A-219,B-23),(IB-967,A-220,B-23),(IB-968,A-221,B-23),(IB-969,A-222,B-23),(IB-970,A-223,B-23),(IB-971,A-224,B-23),(IB-972,A-225,B-23),(IB-973,A-226,B-23),(IB-974,A-227,B-23),(IB-975,A-228,B-23),(IB-976,A-229,B-23),(IB-977,A-230,B-23),(IB-978,A-231,B-23),(IB-979,A-232,B-23),(IB-980,A-233,B-23),(IB-981,A-234,B-23),(IB-982,A-235,B-23),(IB-983,A-236,B-23),(IB-984,A-237,B-23),(IB-985,A-238,B-23),(IB-986,A-239,B-23),(IB-987,A-240,B-23),(IB-988,A-241,B-23),(IB-989,A-242,B-23),(IB-990,A-243,B-23),(IB-991,A-244,B-23),(IB-992,A-245,B-23),(IB-993,A-246,B-23),(IB-994,A-247,B-23),(IB-995,A-248,B-23),(IB-996,A-249,B-23),(IB-998,A-2,B-24),(IB-999,A-3,B-24),(IB-1000,A-4,B-24),(IB-1001,A-5,B-24),(IB-1002,A-6,B-24),(IB-1003,A-7,B-24),(IB-1004,A-8,B-24),(IB-1005,A-9,B-24),(IB-1006,A-10,B-24),(IB-1007,A-11,B-24),(IB-1008,A-12,B-24),(IB-1009,A-13,B-24),(IB-1010,A-14,B-24),(IB-1011,A-15,B-24),(IB-1012,A-16,B-24),(IB-1013,A-17,B-24),(IB-1014,A-18,B-24),(IB-1015,A-19,B-24),(IB-1016,A-20,B-24),(IB-1017,A-21,B-24),(IB-1018,A-22,B-24),(IB-1019,A-23,B-24),(IB-1020,A-24,B-24),(IB-1021,A-25,B-24),(IB-1022,A-26,B-24),(IB-1023,A-27,B-24),(IB-1024,A-28,B-24),(IB-1025,A-29,B-24),(IB-1026,A-30,B-24),(IB-1027,A-31,B-24),(IB-1028,A-32,B-24),(IB-1029,A-33,B-24),(IB-1030,A-34,B-24),(IB-1031,A-35,B-24),(IB-1032,A-36,B-24),(IB-1033,A-37,B-24),(IB-1034,A-38,B-24),(IB-1035,A-39,B-24),(IB-1036,A-40,B-24),(IB-1037,A-41,B-24),(IB-1038,A-42,B-24),(IB-1039,A-43,B-24),(IB-

1040,A-44,B-24),(IB-1041,A-45,B-24),(IB-1042,A-46,B-24),(IB-1043,A-47,B-24),
(IB-1044,A-48,B-24),(IB-1045,A-49,B-24),(IB-1046,A-50,B-24),(IB-1047,A-51,
B-24),(IB-1048,A-52,B-24),(IB-1049,A-53,B-24),(IB-1050,A-54,B-24),(IB-1051,
A-55,B-24),(IB-1052,A-56,B-24),(IB-1053,A-57,B-24),(IB-1054,A-58,B-24),(IB-
1055,A-59,B-24),(IB-1056,A-60,B-24),(IB-1057,A-61,B-24),(IB-1058,A-62,B-24),
(IB-1059,A-63,B-24),(IB-1060,A-64,B-24),(IB-1061,A-65,B-24),(IB-1062,A-66,
B-24),(IB-1063,A-67,B-24),(IB-1064,A-68,B-24),(IB-1065,A-69,B-24),(IB-1066,
A-70,B-24),(IB-1067,A-71,B-24),(IB-1068,A-72,B-24),(IB-1069,A-73,B-24),(IB-
1070,A-74,B-24),(IB-1071,A-75,B-24),(IB-1072,A-76,B-24),(IB-1073,A-77,B-24),
(IB-1074,A-78,B-24),(IB-1075,A-79,B-24),(IB-1076,A-80,B-24),(IB-1077,A-81,
B-24),(IB-1078,A-82,B-24),(IB-1079,A-83,B-24),(IB-1080,A-84,B-24),(IB-1081,
A-85,B-24),(IB-1082,A-86,B-24),(IB-1083,A-87,B-24),(IB-1084,A-88,B-24),(IB-
1085,A-89,B-24),(IB-1086,A-90,B-24),(I
B-1087,A-91,B-24),(IB-1088,A-92,B-24),(IB-1089,A-93,B-24),(IB-1090,A-94,B-
24),(IB-1091,A-95,B-24),(IB-1092,A-96,B-24),(IB-1093,A-97,B-24),(IB-1094,A-9
8,B-24),(IB-1095,A-99,B-24),(IB-1096,A-100,B-24),(IB-1097,A-101,B-24),(IB-10
98,A-102,B-24),(IB-1099,A-103,B-24),(IB-1100,A-104,B-24),(IB-1101,A-105,B-
24),(IB-1102,A-106,B-24),(IB-1103,A-107,B-24),(IB-1104,A-108,B-24),(IB-1105,
A-109,B-24),(IB-1106,A-110,B-24),(IB-1107,A-111,B-24),(IB-1108,A-112,B-24),
(IB-1109,A-113,B-24),(IB-1110,A-114,B-24),(IB-1111,A-115,B-24),(IB-1112,A-1
16,B-24),(IB-1113,A-117,B-24),(IB-1114,A-118,B-24),(IB-1115,A-119,B-24),(IB-
1116,A-120,B-24),(IB-1117,A-121,B-24),(IB-1118,A-122,B-24),(IB-1119,A-123,
B-24),(IB-1120,A-124,B-24),(IB-1121,A-125,B-24),(IB-1122,A-126,B-24),(IB-11
23,A-127,B-24),(IB-1124,A-128,B-24),(IB-1125,A-129,B-24),(IB-1126,A-130,B-
24),(IB-1127,A-131,B-24),(IB-1128,A-132,B-24),(IB-1129,A-133,B-24),(IB-1130,
A-134,B-24),(IB-1131,A-135,B-24),(IB-1132,A-136,B-24),(IB-1133,A-137,B-24),
(IB-1134,A-138,B-24),(IB-1135,A-139,B-24),(IB-1136,A-140,B-24),(IB-1137,A-1
41,B-24),(IB-1138,A-142,B-24),(IB-1139,A-143,B-24),(IB-1140,A-144,B-24),(IB-

1141,A-145,B-24),(IB-1142,A-146,B-24),(IB-1143,A-147,B-24),(IB-1144,A-148,
B-24),(IB-1145,A-149,B-24),(IB-1146,A-150,B-24),(IB-1147,A-151,B-24),(IB-11
48,A-152,B-24),(IB-1149,A-153,B-24),(IB-1150,A-154,B-24),(IB-1151,A-155,B-
24),(IB-1152,A-156,B-24),(IB-1153,A-157,B-24),(IB-1154,A-158,B-24),(IB-1155,
A-159,B-24),(IB-1156,A-160,B-24),(IB-1157,A-161,B-24),(IB-1158,A-162,B-24),
(IB-1159,A-163,B-24),(IB-1160,A-164,B-24),(IB-1161,A-165,B-24),(IB-1162,A-1
66,B-24),(IB-1163,A-167,B-24),(IB-1164,A-168,B-24),(IB-1165,A-169,B-24),(IB-
1166,A-170,B-24),(IB-1167,A-171,B-24),(IB-1168,A-172,B-24),(IB-1169,A-173,
B-24),(IB-1170,A-174,B-24),(IB-1171,A-175,B-24),(IB-1172,A-176,B-24),(IB-11
73,A-177,B-24),(IB-1174,A-178,B-24),(IB-1175,A-179,B-24),(IB-1176,A-180,B-
24),(IB-1177,A-181,B-24),(IB-1178,A-182,B-24),(IB-1179,A-183,B-24),(IB-1180,
A-184,B-24),(IB-1181,A-185,B-24),(IB-1182,A-186,B-24),(IB-1183,A-187,B-24),
(IB-1184,A-188,B-24),(IB-1185,A-189,B-24),(IB-1186,A-190,B-24),(IB-1187,A-1
91,B-24),(IB-1188,A-192,B-24),(IB-1189,A-193,B-24),(IB-1190,A-194,B-24),(IB-
1191,A-195,B-24),(IB-1192,A-196,B-24),(IB-1193,A-197,B-24),(IB-1194,A-198,
B-24),(IB-1195,A-199,B-24),(IB-1196,A-200,B-24),(IB-1197,A-201,B-24),(IB-11
98,A-202,B-24),(IB-1199,A-203,B-24),(IB-1200,A-204,B-24),(IB-1201,A-205,B-
24),(IB-1202,A-206,B-24),(IB-1203,A-207,B-24),(IB-1204,A-208,B-24),(IB-1205,
A-209,B-24),(IB-1206,A-210,B-24),(IB-1207,A-211,B-24),(IB-1208,A-212,B-24),
(IB-1209,A-213,B-24),(IB-1210,A-214,B-24),(IB-1211,A-215,B-24),(IB-1212,A-2
16,B-24),(IB-1213,A-217,B-24),(IB-1214,A-218,B-24),(IB-1215,A-219,B-24),(IB-
1216,A-220,B-24),(IB-1217,A-221,B-24),(IB-1218,A-222,B-24),(IB-1219,A-223,
B-24),(IB-1220,A-224,B-24),(IB-1221,A-225,B-24),(IB-1222,A-226,B-24),(IB-12
23,A-227,B-24),(IB-1224,A-228,B-24),(IB-1225,A-229,B-24),(IB-1226,A-230,B-
24),(IB-1227,A-231,B-24),(IB-1228,A-232,B-24),(IB-1229,A-233,B-24),(IB-1230,
A-234,B-24),(IB-1231,A-235,B-24),(IB-1232,A-236,B-24),(IB-1233,A-237,B-24),
(IB-1234,A-238,B-24),(IB-1235,A-239,B-24),(IB-1236,A-240,B-24),(IB-1237,A-2
41,B-24),(IB-1238,A-242,B-24),(IB-1239,A-243,B-24),(IB-1240,A-244,B-24),(IB-

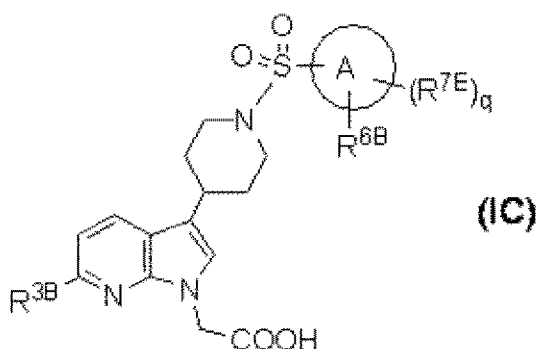
1241,A-245,B-24),(IB-1242,A-246,B-24),(IB-1243,A-247,B-24),(IB-1244,A-248,
B-24),(IB-1245,A-249,B-24),(IB-1249,A-1,B-5),(IB-1250,A-1,B-6),(IB-1251,A-1,
B-7),(IB-1252,A-1,B-8),(IB-1253,A-1,B-25),(IB-1254,A-1,B-26),(IB-1255,A-1,B
-27),(IB-1256,A-1,B-28),(IB-1257,A-1,B-29),(IB-1258,A-1,B-30),(IB-1259,A-1,B
-31),(IB-1260,A-1,B-32),(IB-1261,A-1,B-33),(IB-1262,A-1,B-34),(IB-1263,A-1,B
-35),(IB-1264,A-1,B-36),(IB-1265,A-1,B-37),(IB-1266,A-1,B-38),(IB-1267,A-1,B
-39),(IB-1268,A-1,B-40),(IB-1269,A-1,B-53),(IB-1270,A-1,B-54),(IB-1271,A-1,B
-55),(IB-1272,A-1,B-56),(IB-1273,A-222,B-1),(IB-1274,A-222,B-3),(IB-1275,A-2
22,B-4),(IB-1276,A-222,B-5),(IB-1277,A-222,B-6),(IB-1278,A-222,B-7),(IB-1279
,A-222,B-8),(IB-1280,A-222,B-25),(IB-1281,A-222,B-26),(IB-1282,A-222,B-27),(
IB-1283,A-222,B-28),(IB-1284,A-222,B-29),(IB-1285,A-222,B-30),(IB-1286,A-2
22,B-31),(IB-1287,A-222,B-32),(IB-1288,A-222,B-33),(IB-1289,A-222,B-34),(IB-
1290,A-222,B-35),(IB-1291,A-222,B-36),(IB-1292,A-222,B-37),(IB-1293,A-222,
B-38),(IB-1294,A-222,B-39),(IB-1295,A-222,B-40),(IB-1296,A-222,B-53),(IB-12
97,A-222,B-54),(IB-1298,A-222,B-55),(IB-1299,A-222,B-56),(IB-1300,A-225,B-
1),(IB-1301,A-225,B-3),(IB-1302,A-225,B-4),(IB-1303,A-225,B-5),(IB-1304,A-22
5,B-6),(IB-1305,A-225,B-7),(IB-1306,A-225,B-8),(IB-1307,A-225,B-25),(IB-1308
,A-225,B-26),(IB-1309,A-225,B-27),(IB-1310,A-225,B-28),(IB-1311,A-225,B-29)
,(IB-1312,A-225,B-30),(IB-1313,A-225,B-31),(IB-1314,A-225,B-32),(IB-1315,A-
225,B-33),(IB-1316,A-225,B-34),(IB-1317,A-225,B-35),(IB-1318,A-225,B-36),(IB
-1319,A-225,B-37),(IB-1320,A-225,B-38),(IB-1321,A-225,B-39),(IB-1322,A-225,
B-40),(IB-1323,A-225,B-53),(IB-1324,A-225,B-54),(IB-1325,A-225,B-55),(IB-13
26,A-225,B-56),(IB-1327,A-240,B-1),(IB-1328,A-240,B-3),(IB-1329,A-240,B-4),(
IB-1330,A-240,B-5),(IB-1331,A-240,B-6),(IB-1332,A-240,B-7),(IB-1333,A-240,B
-8),(IB-1334,A-240,B-25),(IB-1335,A-240,B-26),(IB-1336,A-240,B-27),(IB-1337,
A-240,B-28),(IB-1338,A-240,B-29),(IB-1339,A-240,B-30),(IB-1340,A-240,B-31),
(IB-1341,A-240,B-32),(IB-1342,A-240,B-33),(IB-1343,A-240,B-34),(IB-1344,A-2
40,B-35),(IB-1345,A-240,B-36),(IB-1346,A-240,B-37),(IB-1347,A-240,B-38),(IB-

1348,A-240,B-39),(IB-1349,A-240,B-40),(IB-1350,A-240,B-53),(IB-1351,A-240,B-54),(IB-1352,A-240,B-55),(IB-1353,A-240,B-56),(IB-1354,A-241,B-1),(IB-1355,A-241,B-3),(IB-1356,A-241,B-4),(IB-1357,A-241,B-5),(IB-1358,A-241,B-6),(IB-1359,A-241,B-7),(IB-1360,A-241,B-8),(IB-1361,A-241,B-25),(IB-1362,A-241,B-26),(IB-1363,A-241,B-27),(IB-1364,A-241,B-28),(IB-1365,A-241,B-29),(IB-1366,A-241,B-30),(IB-1367,A-241,B-31),(IB-1368,A-241,B-32),(IB-1369,A-241,B-33),(IB-1370,A-241,B-34),(IB-1371,A-241,B-35),(IB-1372,A-241,B-36),(IB-1373,A-241,B-37),(IB-1374,A-241,B-38),(IB-1375,A-241,B-39),(IB-1376,A-241,B-40),(IB-1377,A-241,B-53),(IB-1378,A-241,B-54),(IB-1379,A-241,B-55),(IB-1380,A-241,B-56),(IB-1381,A-245,B-1),(IB-1382,A-245,B-3),(IB-1383,A-245,B-4),(IB-1384,A-245,B-5),(IB-1385,A-245,B-6),(IB-1386,A-245,B-7),(IB-1387,A-245,B-8),(IB-1388,A-245,B-25),(IB-1389,A-245,B-26),(IB-1390,A-245,B-27),(IB-1391,A-245,B-28),(IB-1392,A-245,B-29),(IB-1393,A-245,B-30),(IB-1394,A-245,B-31),(IB-1395,A-245,B-32),(IB-1396,A-245,B-33),(IB-1397,A-245,B-34),(IB-1398,A-245,B-35),(IB-1399,A-245,B-36),(IB-1400,A-245,B-37),(IB-1401,A-245,B-38),(IB-1402,A-245,B-39),(IB-1403,A-245,B-40),(IB-1404,A-245,B-53),(IB-1405,A-245,B-54),(IB-1406,A-245,B-55),(IB-1407,A-245,B-56),(IB-1408,A-250,B-2),(IB-1409,A-250,B-21),(IB-1410,A-250,B-22),(IB-1411,A-250,B-23),(IB-1412,A-250,B-24),(IB-1414,A-251,B-21),(IB-1415,A-251,B-22),(IB-1416,A-251,B-23),(IB-1417,A-251,B-24),(IB-1419,A-252,B-21),(IB-1420,A-252,B-22),(IB-1421,A-252,B-23),(IB-1422,A-252,B-24),(IB-1424,A-253,B-21),(IB-1425,A-253,B-22),(IB-1426,A-253,B-23),(IB-1427,A-253,B-24),(IB-1428,A-254,B-2),(IB-1429,A-254,B-21),(IB-1430,A-254,B-22),(IB-1431,A-254,B-23),(IB-1432,A-254,B-24),(IB-1433,A-255,B-2),(IB-1434,A-255,B-21),(IB-1435,A-255,B-22),(IB-1436,A-255,B-23),(IB-1437,A-255,B-24),(IB-1438,A-256,B-2),(IB-1439,A-256,B-21),(IB-1440,A-256,B-22),(IB-1441,A-256,B-23),(IB-1442,A-256,B-24),(IB-1443,A-257,B-2),(IB-1444,A-257,B-21),(IB-1445,A-257,B-22),(IB-1446,A-257,B-23),(IB-1447,A-257,B-24),(IB-1448,A-258,B-2),(IB-1449,A-258,B-21),(IB-1450,A-258,B-22),(IB-1451,A-258,B-23),(IB-

1452,A-258,B-24),(IB-1453,A-259,B-2),(IB-1454,A-260,B-2),(IB-1455,A-261,B-2),(IB-1456,A-262,B-2),(IB-1457,A-263,B-2),(IB-1458,A-264,B-2),(IB-1459,A-265,B-2),(IB-1460,A-266,B-2),(IB-1461,A-267,B-2),(IB-1462,A-268,B-2),(IB-1463,A-269,B-2),(IB-1464,A-270,B-2),(IB-1465,A-271,B-2),(IB-1466,A-272,B-2),(IB-1467,A-273,B-2),(IB-1468,A-274,B-2),(IB-1469,A-275,B-2),(IB-1470,A-276,B-2),(IB-1471,A-277,B-2),(IB-1472,A-278,B-2),(IB-1473,A-279,B-2),(IB-1474,A-280,B-2),(IB-1475,A-281,B-2),(IB-1476,A-282,B-2),(IB-1477,A-283,B-2),(IB-1478,A-284,B-2),(IB-1479,A-285,B-2),(IB-1480,A-286,B-2),(IB-1481,A-287,B-2),(IB-1482,A-288,B-2)

[0018] さらに、上記と同様の方法を用いて、以下の式(IC)で表わされる化合物を合成することができる。

[化39]



(式中、環Aは3-ピリジル、2-フリル、2-チエニル、2-オキサゾリル、2-チアゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、又は2-ベンゾチアゾリル;R^{3B}は水素原子、臭素原子、メキシ、エトキシ、メチルアミノ、2-チアゾリル、塩素原子、メチル、アミノ、アセチルアミノ、アセチル、N-メチルカルバモイル、フェニル、4-フルオロフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、2-オキサゾリル、ピロリジノ、t-ブチルオキシカルボニルアミノ、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、5-オキサゾリル、フッ素原子、フェノキシ、シアノ、ニトロ、カルバモイル、N-n-プロピルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、メチルオキシカルボニルアミノ、i-プロピルオキシカルボニルアミノ、3-ピリジルカルボニルアミノ、2-フリルカルボニルアミノ、3-メチルオキシフェニル、4-メチルオキシフェニル、4-シアノフェニル、4-オキサゾリル、5-メチル-2

ーオキサゾリル、3, 4-オキサジアゾール-2-イル、5-メチル-3, 4-オキサジアゾール-2-イル、3, 4-チアジアゾール-2-イル、5-メチル-3, 4-チアジアゾール-2-イル、4-ピリジル、4-メチルオキシ-3-ピリジル、ヒドラジノカルボニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、N-シクロプロピルカルバモイル、4-イソオキサゾリルカルボニルアミノ、5-メチル-4-イソオキサゾリルカルボニルアミノ、トリフルオロメチル、又は3-メチルオキシプロパルギル; R^{6B} は水素原子又はイソプロポキシ; R^{7E} はそれぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、又はメチル; q は0又は1)

式(IC)で表わされる化合物を以下に示す。

(化合物番号、 R^{3B} 、 $A(R^{6B})(R^{7E})_q$)、(IC-1,H,4-F-6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-2,H,2-furyl),(IC-3,H,5-Me-2-furyl),(IC-4,H,2-thienyl),(IC-5,H,5-Me-2-thienyl),(IC-6,H,2-oxazolyl),(IC-7,H,5-methyl-2-oxazolyl),(IC-8,H,4-F-2-oxazolyl),(IC-9,H,4-isopropoxy-2-oxazolyl),(IC-10,H,5-methyl-2-thiazolyl),(IC-11,H,4-F-2-thiazolyl),(IC-12,H,4-isopropoxy-2-thiazolyl),(IC-13,H,5-F-2-benzoxazolyl),(IC-14,H,5-Cl-2-benzoxazolyl),(IC-15,H,5-Me-2-benzoxazolyl),(IC-16,H,5-isopropoxy-2-benzoxazolyl),(IC-17,H,5-F-2-benzothiazolyl),(IC-18,H,5-Cl-2-benzothiazolyl),(IC-19,H,5-Me-2-benzothiazolyl),(IC-20,H,5-isopropoxy-2-benzothiazolyl),(IC-21,Br,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-22,Br,4-F-6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-23,Br,2-furyl),(IC-24,Br,5-Me-2-furyl),(IC-25,Br,2-thienyl),(IC-26,Br,5-Me-2-thienyl),(IC-27,Br,2-oxazolyl),(IC-28,Br,5-methyl-2-oxazolyl),(IC-29,Br,4-F-2-oxazolyl),(IC-30,Br,4-isopropoxy-2-oxazolyl),(IC-31,Br,5-methyl-2-thiazolyl),(IC-32,Br,4-F-2-thiazolyl),(IC-33,Br,4-isopropoxy-2-thiazolyl),(IC-34,Br,5-F-2-benzoxazolyl),(IC-35,Br,5-Cl-2-benzoxazolyl),(IC-36,Br,5-Me-2-benzoxazolyl),(IC-37,Br,5-isopropoxy-2-benzoxazolyl),(IC-38,Br,5-F-2-benzothiazolyl),(IC-39,Br,5-Cl-2-benzothiazolyl),(IC-40,Br,5-Me-2-benzothiazolyl),(IC-41,Br,5-isopropoxy-2-benzothiazolyl),(IC-42,OMe,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-43,OMe,4-F-6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-44,OMe,2-furyl),(IC-45,OMe,5-Me-2-furyl),(IC-46,OMe,2-thienyl),(IC-47,OMe,5-Me-2-thienyl),(IC-48,OMe,2-oxazolyl),(IC-49,OMe,5-methyl-2-oxazolyl),(IC-50,OMe,4-F-2-oxazolyl),(IC-51,OMe,4-isopropoxy-2-oxazolyl),(IC-52,

OMe,5-methyl-2-thiazolyl),(IC-53,OMe,4-F-2-thiazolyl),(IC-54,OMe,4-isopropoxy-2-thiazolyl),(IC-55,OMe,5-F-2-benzoxazolyl),(IC-56,OMe,5-Cl-2-benzoxazolyl),(IC-57,OMe,5-Me-2-benzoxazolyl),(IC-58,OMe,5-isopropoxy-2-benzoxazolyl),(IC-59,OMe,5-F-2-benzothiazolyl),(IC-60,OMe,5-Cl-2-benzothiazolyl),(IC-61,OMe,5-Me-2-benzothiazolyl),(IC-62,OMe,5-isopropoxy-2-benzothiazolyl),(IC-63,OEt,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-64,OEt,4-F-6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-65,OEt,2-furyl),(IC-66,OEt,5-Me-2-furyl),(IC-67,OEt,2-thienyl),(IC-68,OEt,5-Me-2-thienyl),(IC-69,OEt,2-oxazolyl),(IC-70,OEt,5-methyl-2-oxazolyl),(IC-71,OEt,4-F-2-oxazolyl),(IC-72,OEt,4-isopropoxy-2-oxazolyl),(IC-73,OEt,5-methyl-2-thiazolyl),(IC-74,OEt,4-F-2-thiazolyl),(IC-75,OEt,4-isopropoxy-2-thiazolyl),(IC-76,OEt,5-F-2-benzoxazolyl),(IC-77,OEt,5-Cl-2-benzoxazolyl),(IC-78,OEt,5-Me-2-benzoxazolyl),(IC-79,OEt,5-isopropoxy-2-benzoxazolyl),(IC-80,OEt,5-F-2-benzothiazolyl),(IC-81,OEt,5-Cl-2-benzothiazolyl),(IC-82,OEt,5-Me-2-benzothiazolyl),(IC-83,OEt,5-isopropoxy-2-benzothiazolyl),(IC-84,NHMe,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-85,NHMe,4-F-6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-86,NHMe,2-furyl),(IC-87,NHMe,5-Me-2-furyl),(IC-88,NHMe,2-thienyl),(IC-89,NHMe,5-Me-2-thienyl),(IC-90,NHMe,2-oxazolyl),(IC-91,NHMe,5-methyl-2-oxazolyl),(IC-92,NHMe,4-F-2-oxazolyl),(IC-93,NHMe,4-isopropoxy-2-oxazolyl),(IC-94,NHMe,5-methyl-2-thiazolyl),(IC-95,NHMe,4-F-2-thiazolyl),(IC-96,NHMe,4-isopropoxy-2-thiazolyl),(IC-97,NHMe,5-F-2-benzoxazolyl),(IC-98,NHMe,5-Cl-2-benzoxazolyl),(IC-99,NHMe,5-Me-2-benzoxazolyl),(IC-100,NHMe,5-isopropoxy-2-benzoxazolyl),(IC-101,NHMe,5-F-2-benzothiazolyl),(IC-102,NHMe,5-Cl-2-benzothiazolyl),(IC-103,NHMe,5-Me-2-benzothiazolyl),(IC-104,NHMe,5-isopropoxy-2-benzothiazolyl),(IC-105,2-thiazolyl,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-106,2-thiazolyl,4-F-6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-107,2-thiazolyl,2-furyl),(IC-108,2-thiazolyl,5-Me-2-furyl),(IC-109,2-thiazolyl,2-thienyl),(IC-110,2-thiazolyl,5-Me-2-thienyl),(IC-111,2-thiazolyl,2-oxazolyl),(IC-112,2-thiazolyl,5-methyl-2-oxazolyl),(IC-113,2-thiazolyl,4-F-2-oxazolyl),(IC-114,2-thiazolyl,4-isopropoxy-2-oxazolyl),(IC-115,2-thiazolyl,5-methyl-2-thiazolyl

), (IC-116, 2-thiazolyl, 4-F-2-thiazolyl), (IC-117, 2-thiazolyl, 4-isopropoxy-2-thiazolyl), (IC-118, 2-thiazolyl, 5-F-2-benzoxazolyl), (IC-119, 2-thiazolyl, 5-Cl-2-benzoxazolyl), (IC-120, 2-thiazolyl, 5-Me-2-benzoxazolyl), (IC-121, 2-thiazolyl, 5-isopropoxy-2-benzoxazolyl), (IC-122, 2-thiazolyl, 5-F-2-benzothiazolyl), (IC-123, 2-thiazolyl, 5-Cl-2-benzothiazolyl), (IC-124, 2-thiazolyl, 5-Me-2-benzothiazolyl), (IC-125, 2-thiazolyl, 5-isopropoxy-2-benzothiazolyl), (IC-126, Cl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-127, Me, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-128, NH₂, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-129, NHAc, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-130, Ac, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-131, CONHMe, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-132, Ph, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-133, 4-F-phenyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-134, 2-pyridyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-135, 3-pyridyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-136, 2-oxazolyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-137, pyrrolidino, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-138, NHBoc, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-139, 2-furyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-140, 3-furyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-141, 2-thienyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-142, 3-thienyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-143, 5-oxazolyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-144, F, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-145, OPh, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-146, CN, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-147, NO₂, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-148, CONH₂, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-149, CONHn-Pr, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-150, CONHPh, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-151, NHCOOMe, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-152, NHCOOi-Pr, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-153, NHCO(3-pyridyl), (6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-154, NHCO(2-furyl), (6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-155, 3-methoxyphenyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-156, 4-methoxyphenyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-157, 4-cyanophenyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-158, 4-oxazolyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-159, 5-Me-2-oxazolyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-160, 3,4-oxadiazol-2yl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-161, 5-Me-3,4-oxadiazol-2yl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-162, 3,4-thiadiazol-2yl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-163, 5-Me-3,4-thiadiazol-2yl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-164, 4-pyridyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-165, 4-methoxy-3-pyridyl, 6-isopropoxy-3-pyridyl), (IC-166, CONH

NH₂,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-167,1-pyrazolyl,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-168,3,4-methylenedioxyphenyl,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-169,CONH(cyclopropyl),(6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-170,NHCO(4-isoxazolyl),(6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-171,NHCO(5-Me-isoxazol-3-yl),(6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-172,CF₃,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-173,3-methoxypropargyl,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-174,2-methoxyethoxy,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-175,benzyloxy,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-176,3-furylmethoxy,6-isopropoxy-3-pyridyl),(IC-177,2-oxopyrrolidino,6-isopropoxy-3-pyridyl)

[0019] 試験例1 インビトロDP阻害活性

1) 血小板の調製およびcAMPアッセイ方法

予め1/9量の診断用3.8%クエン酸ナトリウムを添加したシリンジで健常者から末梢血を30 mL採取し、180 gで10分間室温で遠心した後、上清を採取しPlatelet Rich Plasma (PRP)とした。得られたPRPを洗浄バッファーで3回遠心洗浄した(Washed Platelet (WP))後、血小板をマイクロセルカウンターでカウントした。WPを 1.5×10^8 個/アッセイとなるようにプレートに添加し、3-isobutyl-1-methylxanthin (IBMX; 0.5 mM)で5分間処置した。化合物を添加した5分後に100 nMのPGD₂を添加して反応を惹起した。2分後に1N塩酸を加えて反応を停止し、12%トリトンX-100で細胞を破壊した。上清中のcAMPはHomogeneous Transient Fluorescence (HTRF)で測定した。

2) 受容体結合アッセイ

調整したWPをホモジネートし、高速遠心にて膜画分を採取した。本発明化合物または比較化合物A(WO2003/097598のNo. IC-73)をプレートに添加し、[³H]-PGD₂を加えた。その後、タンパク濃度2 mg/mLの血小板膜をプレートに添加して混和し、氷上で2時間静置した。反応液をタンパク低吸着性フィルターに移した後、セルハーベスターを用いて、洗浄液で8回洗浄した。最終洗浄後、水分を十分に取り除き、マイクロシンチを加えてマイクロベータで[³H]を測定しDP阻害活性を調べた。

cAMPアッセイにおける50%DP阻害活性濃度(IC50値)および受容体結合アッセ

イにおけるKi値を表29に示した。

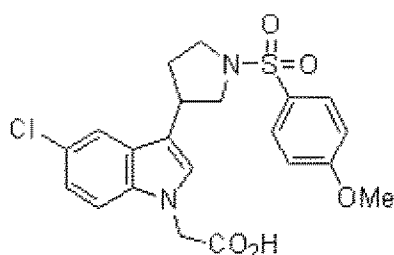
3) プロスタノイドアゴニストおよびアンタゴニストアッセイ

ヒトEP1、EP2、EP3、EP4、FP、TPおよびIPをそれぞれ発現したHEK293細胞を用いて、細胞内カルシウム流入またはcAMP産生を指標に本発明化合物のアゴニストおよびアンタゴニスト活性を検討した。いずれの化合物も各プロスタノイドに対するアゴニスト活性は認められなかった。また、アンタゴニスト活性(IC50値)は、WPでのcAMPにおけるIC50値と比較し、いずれも20倍以上の差が認められた。

[表38]

化合物番号	IC50 (nM)	Ki (nM)	化合物番号	IC50 (nM)	Ki (nM)
I-1	0.58	1.0	I-19	2.2	
I-6	0.93	1.0	I-20	0.64	0.48
I-12	1.6	0.91	I-21	1.9	0.51
I-13	0.51	0.85	I-25	1.1	
I-14	0.33	0.61	I-26	1.7	
I-16	0.64		I-29	1.5	
I-17	0.88	0.25	I-31	1.7	
比較化合物A	23				

[化40]



比較化合物A

試験例2 ラットOVA喘息モデル

0.1 mg/mL卵白アルブミン(OVA)および1 mg水酸化アルミニウムゲルをBrown Norway (BN)ラットの腹腔に投与し、感作を行った。感作後12、19、26および33日目に1%OVA溶液を超音波ネブライザー(NE-U17)でエアロゾル化し、これを曝露用チャンバーに入れたラットに30分間吸入曝露した。本発明化合物は、4回目の抗原曝露1時間前より1日1回10 mg/kgを3日間連続して経口投与した。

コントロール群は、本発明化合物のかわりに0.5%メチルセルロースを投与した。

4回目の抗原曝露3日後に、ペントバルビタール麻酔下(80 mg/kg, i. p.)でラットにアセチルコリン(3.9, 7.8, 15.6, 31.3, 62.5, 125, 250および500 μ g/kg)を低用量から5分間隔で順次頸部静脈に注射し、直後に生じる気道収縮反応(insufflation pressureの増加)をKonnzett&Rossler法を一部改変して測定した。アセチルコリンの濃度反応曲線から計算した曲線下面積(AUC)からコントロール群に対する気道過敏性亢進の抑制率を算出した。

気道過敏性の測定終了後、ラットの気管支肺胞を5 mLの生理食塩水で3回洗浄し、洗浄液中の総細胞数を血球計算盤を用いて光学顕微鏡下でカウントし、コントロール群に対する炎症細胞浸潤の抑制率を算出した。さらに、気道洗浄液中のムチンをムチンバインディングレクチンであるジャカリンを用いてELISA法にて測定し、コントロール群に対する粘液分泌の抑制率を算出した。

気道過敏性亢進の抑制率、炎症細胞浸潤の抑制率、および粘液分泌の抑制率を表39に示す。

[表39]

化合物番号	用量 mg/kg	気道過敏性亢進 の抑制率	炎症細胞浸潤 の抑制率	粘液分泌 の抑制率
I-1	10	55	63	68
I-6	10	69	60	77
I-12	10	64	48	55
I-13	10	58	62	44
I-14	10	84	68	88

試験例3 モルモット鼻閉モデルによる試験

モルモットを用いる鼻腔抵抗の測定及び抗鼻閉作用の評価の方法を以下に示す。1%卵白アルブミン(OVA)溶液を超音波ネブライザーでエアロゾル化し、これをハートレイ(Hartley)系雄性モルモットに1週間隔で2回、各10分間吸入させて感作し、その7日後に抗原を暴露して反応を惹起した。ペントバルビタール(30 mg/kg, i. p.)麻酔下にモルモットの気管を切開して鼻腔側と肺側にそれぞれカニューレを装着し、肺側には毎分60回、1回4 mLの空気を送気する人工呼吸器を接続した。ガ

ラミン(2 mg/kg、i. v.)でモルモットの自発呼吸を停止させた後、鼻腔側のカニューレより人工呼吸器を用いて毎分70回、1回4 mLの空気を鼻吻側に送り、この送気に必要な空気圧を側枝に装着したトランスデューサーを介して測定し、鼻腔抵抗の指標とした。抗原の暴露は3%OVA溶液のエアロゾルを人工呼吸器と鼻腔カニューレの間に3分間発生させることにより行った。本発明化合物は抗原暴露の10分前に静注した。成績は0から30分間の鼻腔抵抗を連続的に測定し、その30分間のAUC(縦軸に鼻腔抵抗(cmH_2O)、横軸に時間(0~30分間))を指標に、ベークルに対する抑制率を求めた。

[0020] 製剤例

以下に示す製剤例1~8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を意味する。

製剤例1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/カプセル)
活性成分	250
デンプン(乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	<u>10</u>
合計	460mg

製剤例2

錠剤は次の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース(微結晶)	400
二酸化ケイ素(ヒューム)	10
ステアリン酸	<u>5</u>

合計 665mg

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

製剤例3

エアロゾル溶液は次の成分を用いて製造する：

	<u>重量</u>
活性成分	0. 25
エタノール	25. 75
プロペラント22(クロロジフルオロメタン)	<u>74. 00</u>
合計	100. 00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、－30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

製剤例4

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60mg
デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン(水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4. 5mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 5mg
滑石	<u>1mg</u>
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

製剤例5

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

製剤例6

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	<u>2000mg</u>
合計	2225mg

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型に入れて冷却する。

製剤例7

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50mg
シロップ	1. 25ml
安息香酸溶液	0. 10ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5ml

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料

を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。
。

製剤例8

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000ml

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

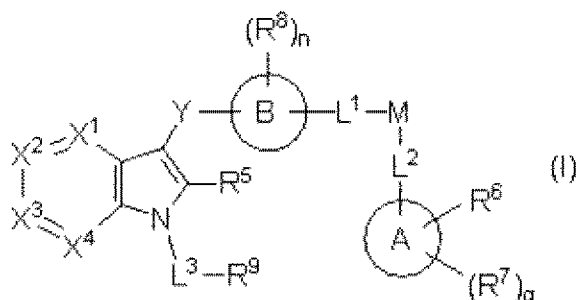
産業上の利用可能性

[0021] 新規なアザインドール誘導体がDP受容体アンタゴニスト活性を有し、アレルギー疾患に対し効果を示すことを見出した。

請求の範囲

[1] 一般式(I):

[化1]



(式中、環Aは芳香族炭素環又は芳香族複素環；

環Bは3～8員の含窒素非芳香族複素環又は3～8員の含窒素芳香族複素環；

式： $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式： $-N=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=N-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=C(R^2)-N=C(R^4)-$ 、又は $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されて

いてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^6 は水素原子、置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルケニルオキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルケニルチオ、置換されていてもよいアリールチオ、又は置換されていてもよいヘテロアリールチオ；

R^7 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチ

オ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^8 はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^9 はカルボキシ、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、又はカルボキシ等価体；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Yは単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン、酸素原子、硫黄原子、又は $-N(R^{10})-$ ；

L^1 、 L^2 、及び L^3 はそれぞれ独立して、単結合、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換されていてもよいアルケニレン、ヘテロ原子が1～2個介在していてもよい置換され

ていてもよいアルキニレン、又は $-N(R^{11})-$;

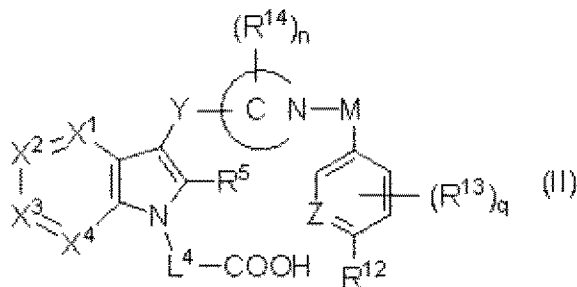
R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基;

n は0、1、又は2;及び

q は0、1、2、又は3)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

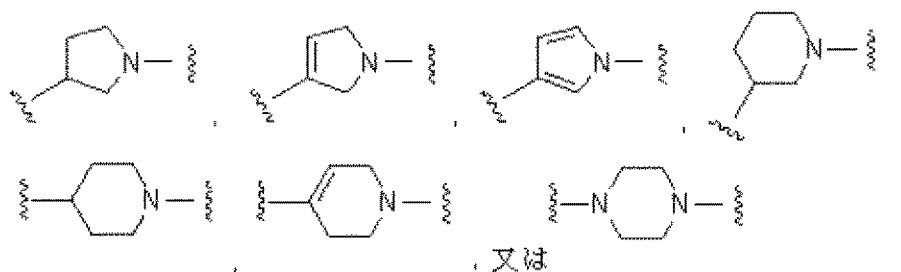
[2] 一般式(II):

[化2]



(式中、環Cは式:

[化3]



で表わされる環;

式: $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式: $-N=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=N-C(R^3)=C(R^4)-$ 、 $-C(R^1)=C(R^2)-N=C(R^4)-$ 、又は $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$;

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換され

ていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルキルチオ、置換されていてもよいシクロアルキルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいシクロアルケニルチオ、置換されていてもよいシクロアルケニルスルフィニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニル、置換されていてもよいシクロアルケニルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{12} は置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3-C6

シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシ、又は置換されていてもよいアリールチオ；

R^{13} はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{14} はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

Mはカルボニル又はスルホニル；

Y及び L^4 はそれぞれ独立して、単結合又はヘテロ原子が1~2個介在していてもよい置換されていてもよいアルキレン；

ZはCH、 $C(R^{13})$ 、又はN；

nは0、1、又は2；及び

qは0、1、2、又は3)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

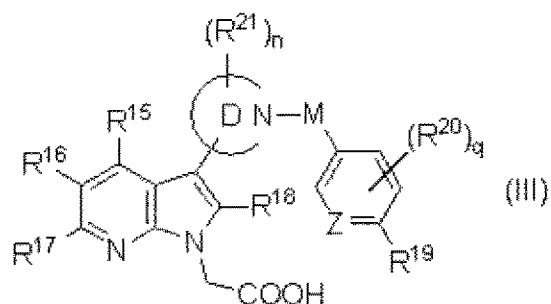
[3] 式： $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式： $-C(R^1)=N-C(R^3)=C(R^4)-$ である請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[4] 式： $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式： $-C(R^1)=C(R^2)-N=C(R^4)-$ である請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[5] 式： $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ は式： $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=N-$ である請求項2記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

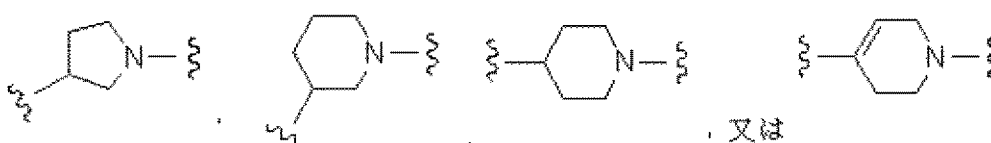
[6] 一般式(III)：

[化4]



(式中、環Dは式：

[化5]



R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{18} はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{17} は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルケニルオキシ、置換されていてもよいアルキニルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいアルケニルチオ、置換されていてもよいアルキニルチオ、置換されていてもよいアルキルスルフィニル、置換されていてもよいアルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルケニルオキシカルボニル、置換されていてもよいアルキニルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置

換されていてもよいアリールスルフィニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールスルフィニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニルオキシ、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{19} は置換されていてもよいC1-C6アルキルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルオキシ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルオキシ、置換されていてもよいC1-C6アルキルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルケニルチオ、置換されていてもよいC2-C6アルキニルチオ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルオキシ、置換されていてもよいC3-C6シクロアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシ、又は置換されていてもよいアリールチオ；

R^{20} はそれぞれ独立して、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアミノ、アシル、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル、シアノ、ニトロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

R^{21} はそれぞれ独立して、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、オキソ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基；

Mはカルボニル又はスルホニル；

ZはCH、C(R^{20})、又はN；

nは0、1、又は2；及び

qは0、1、2、又は3)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

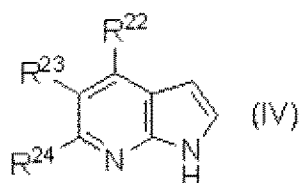
[7] R^{17} が水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよ

いアルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基である請求項6記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

- [8] R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{18} が水素原子である請求項6記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。
- [9] R^{19} が置換されていてもよいC1－C6アルキル又置換されていてもよいC1－C6アルキルチオである請求項6記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。
- [10] R^{20} がハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、又置換されていてもよいアルキルオキシであり、qが0又は1である請求項6記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。
- [11] Mがスルホニルである請求項6記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。
- [12] R^{21} がアルキル又はオキシであり、nが0又は1である請求項6～11のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。
- [13] 請求項1～12のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物。
- [14] DP受容体拮抗剤である請求項13記載の医薬組成物。
- [15] アレルギー疾患治療剤である請求項13記載の医薬組成物。
- [16] アレルギー疾患治療剤が喘息治療剤である請求項15記載の医薬組成物。
- [17] 請求項1～12のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物を投与することを特徴とするDP受容体に関連する疾患の治療方法。
- [18] DP受容体に関連する疾患が喘息である請求項17記載の治療方法。
- [19] DP受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための請求項1～12のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。
- [20] DP受容体に関連する疾患が喘息である請求項19記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物の使用。

[21] 一般式(IV) :

[化6]



(式中、R²²及びR²³はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリール；

R²⁴は、置換されていてもよいアルキルオキシ、置換されていてもよいアルキルチオ、置換されていてもよいカルバモイル、又は置換されていてもよい非芳香族複素環基)で示される化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

[22] R²³が置換されていてもよいアルキルオキシである請求項21記載の化合物、その製薬上許容される塩、又はそれらの水和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/314346

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/5377, A61P3/04, A61P9/00, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P11/08, A61P17/00, A61P17/04, A61P19/02, A61P25/00, A61P25/28, A61P27/12, A61P27/14, A61P29/00, A61P31/06,

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

Caplus (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN), JMEDPlus (JDream2), JSTPlus (JDream2), JST7580 (JDream2)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 1505061 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.), 09 February, 2005 (09.02.05), Claims; Par. Nos. [0074], [0081] & WO 2003/097598 A1 & US 2005/0171143 A1	1-16, 19, 20 21, 22
Y A	WO 2005/054232 A1 (ASTRAZENECA AB.), 16 June, 2005 (16.06.05), Claims; page 4; page 9, line 28 to page 10, line 17 (Family: none)	1-16, 19, 20 21, 22
Y A	WO 2004/039807 A1 (MERCK FROSST CANADA & CO.), 13 May, 2004 (13.05.04), Claims; page 17, line 12 to page 18, line 9 & EP 1558614 A1 & US 2005/0272756 A1	1-16, 19, 20 21, 22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 August, 2006 (28.08.06)

Date of mailing of the international search report
05 September, 2006 (05.09.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/314346

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	WO 2004/111047 A2 (MERCK FROSST CANADA & CO.), 23 December, 2004 (23.12.04), Claims; page 15, line 20 to page 16, line 19 (Family: none)	1-16, 19, 20 21, 22
A	WO 2003/022814 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 March, 2003 (20.03.03), Full text & EP 1424335 A1 & US 2005/0004097 A1	1-16, 19-22
A	WO 2003/022813 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 20 March, 2003 (20.03.03), Full text & EP 1424325 A1 & US 2005/0004096 A1	1-16, 19-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/314346

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P11/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i,
A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
A61P27/12(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,
A61P31/06(2006.01)i, A61P33/02(2006.01)i, A61P33/10(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P33/02, A61P33/10, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08,
A61P43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/314346

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 17, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 and 18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 年

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

CAplus (STN)、REGISTRY (STN)、WPIDS (STN)、JMEDPlus (JDream2)、JSTPlus (JDream2)、JST7580 (JDream2)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	EP 1505061 A1 (SHIONOGI & CO., LTD.) 2005.02.09, Claims, [0074], [0081] & WO 2003/097598 A1 & US 2005/0171143 A1	1-16, 19, 20 21, 22
Y A	WO 2005/054232 A1 (ASTRAZENECA AB) 2005.06.16, Claims、第4頁、 第9頁第28行—第10頁第17行 (ファミリーなし)	1-16, 19, 20 21, 22
Y A	WO 2004/039807 A1 (MERCK FROSST CANADA & CO.) 2004.05.13, Claims、 第17頁第12行—第18頁第9行 & EP 1558614 A1 & US 2005/0272756 A1	1-16, 19, 20 21, 22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

2 8 . 0 8 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

0 5 . 0 9 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大野 晃

4 P

3 5 4 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 0

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	WO 2004/111047 A2 (MERCK FROSST CANADA & CO.) 2004. 12. 23, Claims、 第 1 5 頁第 2 0 行－第 1 6 頁第 1 9 行 (ファミリーなし)	1-16, 19, 20 21, 22
A	WO 2003/022814 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003. 03. 20, 文献全体 & EP 1424335 A1 & US 2005/0004097 A1	1-16, 19-22
A	WO 2003/022813 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003. 03. 20, 文献全体 & EP 1424325 A1 & US 2005/0004096 A1	1-16, 19-22

発明の属する分野の分類

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P11/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P27/12(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P31/06(2006.01)i, A61P33/02(2006.01)i, A61P33/10(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17、18 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲17、18は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

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

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

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

調査を行った最小限資料

C07D471/04, A61K31/437, A61K31/444, A61K31/4545, A61K31/5377, A61P3/04, A61P9/00, A61P11/00, A61P11/02, A61P11/06, A61P11/08, A61P17/00, A61P17/04, A61P19/02, A61P25/00, A61P25/28, A61P27/12, A61P27/14, A61P29/00, A61P31/06, A61P33/02, A61P33/10, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00